



TIP FAKÜLTESİ

DİCLE TIP DERGİSİ

DİCLE MEDICAL JOURNAL

pISSN 1300-2945
eISSN 1308-9889

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını Journal
of Dicle University Medical School

Yılda Dört Kez Yayınlanır
Publishes Four Times a Year

Açık Erişim
Open Access
www.diclemedj.org

Kaynak Gösterimi
Abbreviation for Citation
Dicle Med J





DİCLE TIP DERGİSİ

DICLE MEDICAL JOURNAL

İmtiyaz Sahibi / *Grantee*

Sabahattin ERTUĞRUL, Türkiye

Editör / *Editor*

Hakkı Murat BİLGİN, Türkiye

Alan Editörleri / *Field Editors*

Serda EM
Selahattin TEKEŞ
Sevgi İRTEGÜN KANDEMİR
Mustafa İÇER
Mehmet TÜRE
M. Tolga KAFADAR
Ahmet Kan

Yayın Kurulu / *Editorial Board*

Hakkı Murat BİLGİN
Serda EM
Selahattin TEKEŞ
Sevgi İRTEGÜN KANDEMİR
Mustafa İÇER
Mehmet TÜRE
M. Tolga KAFADAR
Ahmet KAN

İletişim / *Contact*

Saibe BAYRAM

pISSN 1300 - 2945
eISSN 1308 - 9889

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını
Journal of Dicle University Medical School

Yılda Dört Kez Yayınlanır
Publishes Four Times a Year

Açık Erişim

Open Access

www.diclemedj.org

Kaynak Gösterimi

Abbreviation for Citation

Dicle Med J



DICLE TIP DERGİSİ

DICLE MEDICAL JOURNAL

Danışma Kurulu / Advisory Board

Dr. Ahmet KAN, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Ahmet METE, Gaziantep Üniv. Gaziantep, Türkiye

Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Ayfer GÖZÜ PİRİNÇÇİOĞLU, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Aynur EREN TOPKAYA, Namık Kemal Üniv. Tekirdağ, Türkiye

Dr. Ayşe Filiz KOÇ, Çukurova Üniv. Adana Türkiye

Dr. Azis POLLOZHANI, Mother Teresa Üniv. Skopje, Macedonia

Dr. Cahfer GÜLOĞLU, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Çiğdem YILDIRIM GÜÇLÜ, Ankara Üniv. Ankara, Türkiye

Dr. Deniz BALSAK, Artuklu Üniv. Mardin, Türkiye

Dr. Diclehan ORAL, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Elif AĞAÇAYAK, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Gönül Ölmez KAVAK, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Gülsen ÖZKAYA SAHİN, Lund University, İsveç

Dr. Güney BADEMCI, Miami Univ. Miami, ABD

Dr. H. Murat BİLGİN, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Hakkı ŞİMŞEK, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Harbir KOHLI, PGIMER Chandigarh, India

Dr. Hasan YILMAZ, Yüzüncüyıl Üniv. Van, Türkiye

Dr. İbrahim KAPLAN, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. İlker KELLE, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. İsmail TOPÇU, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Jagdish CHANDRA, Lady Hardinge Medical College Delhi, Bangladeş, India

Dr. Lut TAMAM, Çukurova Üniv. Adana, Türkiye

Dr. M. Kamuran BİRCAN, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. M. Kemal ÇELEN, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. M. Nuri ÖZBEK, Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hast. Diyarbakır, Türkiye

Dr. M. Orhan AYYILDIZ, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. M. Tolga KAFADAR, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. M. Zülküf AKDAĞ, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Mehmet AKDAĞ, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Mehmet Ata AKIL, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Mehmet Güloğlu, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Mehmet Hanifi OKUR, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Mehmet KARAKOÇ, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Mehmet ÖZBEK, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Melek DEMİR, Pamukkale Üniv. Denizli, Türkiye

Dr. Mustafa İÇER, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Mustafa KELLE, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Mustafa ÖZKAN, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Mustafa TEKİN, Miami Univ. Miami, ABD

Dr. Muzaffer Murat DEĞERTEKİN, Yeditepe Üniv. İstanbul, Türkiye

Dr. Müzeyyen YILDIRIM BAYLAN, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Onur KARATUNA, EUCAST Development Laboratory, Växjö, İsveç

Dr. Refik ÜLKÜ, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. S. Uğur KEKLİKÇİ, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Sabahattin ERTUĞRUL, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Sadullah GİRGIN, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Salvatore RUBINO, University of Sassari, Sassari, Italy

Dr. Selahattin TEKEŞ, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Selçuk TUNİK, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Serda EM: Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Serdar ONAT, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Sevgi İRTEGÜN KANDEMİR, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Sevin MEŞE, İstanbul Üniv. İstanbul, Türkiye

Dr. Silvana SANNE, University of Sassari, Sassari, Italy

Dr. Şeyhmus ERTOP, Bülent Ecevit Üniv. Zonguldak, Türkiye

Dr. Talip GÜL, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Ulaş ALABALIK, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Velat ŞEN, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Yusuf TAMAM, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma

Dr. Z. Ceren KARAHAN, Ankara Üniv. Ankara, Türkiye

Dr. Zafer PEKKOLAY, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Zeynep GÜLAY, Dokuz Eylül Üniv. İzmir, Türkiye

Dr. Zülfikar YILMAZ, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Hast. Adana, Türkiye



TIP FAKÜLTESİ

www.diclemedj.org



Dicle Tıp Dergisi, Index Copernicus, ProQuest, CrossRef, ULAKBIM Türk Tıp Dizini, Türkiye Atıf İndeksi ve Türk Medline veri tabanlarında yer almaktadır.

Dicle Medical Journal is abstracted/indexed by Index Copernicus, ProQuest, CrossRef, ULAKBIM Medical Index, Turkey Citation Index and Turk Medline

Dicle Tıp Dergisi yılda dört sayı (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) yayınlanan “çift-hakemli” dergidir.
Dicle Medical Journal is a quarterly (March, June, September, December), peer-reviewed journal.

Basım Tarihi: Aralık 2024

Publishing Date: December 2024

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2024, Her hakkı saklıdır / *All rights reserved*

İletişim / Communication

Dicle Tıp Dergisi Editörlüğü, Tıp Fakültesi Dekanlığı 21280 Diyarbakır - Türkiye

Tel / **Phone:** +90 412 248 80 01 / 4737,

Faks / **Fax:** +90 412 248 84 40

Web Address: www.diclemedj.org

E-posta / **E-mail:** didemedj@hotmail.com

Tasarım ve Baskı / Printing

Dicle Tıp Dergisi Editöryal Kurulu Diyarbakır, Türkiye

DİCLE TIP DERGİSİ YAZIM KURALLARI VE YAZARLARA BİLGİ

1. Dicle Tıp Dergisi, sağlık bilimlerinin değişik disiplinlerinde yapılmış orijinal araştırma, kısa rapor, olgu sunumu, editöre mektup ve sağlık bilimleri alanındaki son gelişmeleri yansıtan ve dergi yönetiminin davetiyle yazılmış derleme tarzında hazırlanmış yazıları yayımlar.

2. Bir yazının yayınlanabilmesi için daha önce başka bir dergide yayınlanmamış veya başka bir dergiye yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması ve Dergi yönetimi tarafından yayına uygun görülmüş olması gerekir.

3. Derginin dili Türkçe ve İngilizce'dir. Her iki dilde hazırlanmış yazılar yayınlanmak üzere kabul edilebilir.

4. Yazılar aşağıda belirtilen şekilde hazırlanmalıdır;

a- Başlık, açıklayıcı, yazının içeriğini yansıtacak şekilde ve öz olmalıdır.

b- Yazarların isimleri ve çalıştıkları kurumlar ile iletişim kurulacak yazara ait yazışma adresi, eposta adresi, telefon ve varsa faks numaraları başlık sayfasında verilmeli; çalışmayı destekleyen kurum ya da kurumlar varsa not olarak belirtilmelidir.

c- Orijinal makalelerde: Özet/İngilizce Abstract (İngilizce özetin başına makalenin İngilizce adı eklenmelidir), Anahtar kelimeler/Keywords, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma ve Kaynaklar; Olgu Sunumlarında; Özet, İngilizce Özet (İngilizce özetin başına yazının İngilizce adı da yazılmalıdır), Giriş, Olguların Sunumu, Tartışma ve Kaynaklar sırası ile yazılmalıdır. İngilizce olarak yazılan yazılarda da Türkçe özet ve anahtar kelimeler yazılmalıdır. İngilizce yazılan yazılarda İngilizce ve Türkçe başlıklar, İngilizce ve Türkçe özetler ve anahtar kelimeler bulunmalı ve yazı Orijinal araştırmalar için: Introduction, Materials and methods, Results, Discussion ve References alt başlıklarını içermeli; İngilizce olgu sunumunda İngilizce ve Türkçe özetler ve Anahtar kelimeler, Introduction, Case, Discussion, ve References alt başlıklarını içermelidir.

d- Yazılarda genel kabul görmüş kısaltmalar kullanılmalı, bütün kısaltmaların açılımları ilk geçtikleri yerde parantez içinde belirtilmelidir.

e- Özet 250 kelimeyi geçmemeli ve çalışmanın tamamının anlaşılmasını sağlayacak nitelikte olmalıdır. Türkçe özet, Amaç, Gereç ve yöntem, Bulgular ve Sonuç alt başlıklarını içermeli; İngilizce özette Objectives, Materials and methods, Results ve Conclusion alt bölümleri olacak şekilde yapılandırılmalıdır. Özet ve İngilizce

Özetin altına araştırma ile ilgili 3-5 Anahtar kelime (Keywords) yazılmalıdır. Anahtar Kelimelerin İngilizcesi Index Medicus'daki Medical Subjects Headings'e uygun olmalı, Türkçe Anahtar kelimeler ise Türkiye Bilim Terimleri'nden (<http://www.bilimterimleri.com>) seçilmelidir.

f- Kaynaklar: Yazıda; önemli, yeni ve/veya çalışmayı doğrudan ilgilendiren kaynaklara yer verilmelidir.

Araştırma yazılarında kaynak adedi en çok 35, olgu sunumlarında ise en çok 10 adet olmalıdır. Derlemelerde kaynak sınırlaması yoktur. Kaynaklar metin içinde geçtikleri sıraya göre numaralanıp parantez içinde belirtilmeli ve kaynaklar bölümünde bu sıra numarasına göre yazılmalıdır. Kaynak yazımında, altı veya daha az sayıda yazar varsa tüm yazarların adları yazılmalı; altıdan çok yazar varsa ilk üç isim yazıldıktan sonra "ve ark." veya "et al." ifadesi kullanılmalıdır. Kaynaklarda dergi adlarının kısaltılmış yazımları için "List of Journals Indexed in Index Medicus" esas alınmalıdır. Index de yer almayan dergiler için kısaltma yapılmamalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur.

Kaynak yazım örnekleri;

Kitaplar; Tüm yazarların soyadları, adlarının baş harfleri, kitabın adı, baskısı, yayınlandığı yer, yayınlayan kitapevi, yayın yılı, sayfa numarası (başlangıç-bitiş).

Örnek

Hatch DJ, Sumner E, Hellman J. The Surgical Neonate: Anaesthesia and Intensive Care, 3rd edn. London: Edward Arnold, 1994:120-5.

Kitaptan Bölüm İçin: Tüm yazarların soyadları, adlarının baş harfleri, bölüm adı, kitabın yazarlarının soyadları, adlarının baş harfleri, kitabın adı, baskısı, yayınlandığı yer, yayınlayan kitapevi, yayın yılı, sayfa numarası (başlangıç- bitiş).

Örnek

Motoyama EK. Respiratory physiology in infants and children. In: Motoyama EK, Davis PJ, eds. Smith's Anesthesia for Infants and Children, 5th edn. St. Louis: C.V. Mosby, 1990:11-76.

Sürelî Yayından Makale: Tüm yazarların soyadları, adlarının baş harfleri, makale adı, derginin Index Medicus'a göre kısaltılmış adı, yayın yılı, cilt numarası ve sayfa numarası (başlangıç-bitiş).

Örnek

a- Anderson NJ, Abbott GD, Mogridge N, Allan RB, Maling TM, Wells E. Vesicoureteric reflux in the newborn: relationship to fetal renal pelvic diameter. *Pediatr Nephrol* 1997;11:610-6.

b- Dunne FP, Elliot P, Gammage MD, et al. Cardiovascular function and glucocorticoid replacements patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol* 1995;43:629-32.

c- İnternette Kaynak Gösterimi: Basılmış

yazıya internet aracılığıyla da ulaşılabilir; yazarlar yazının İnternet adresini, ilave olarak, Kaynaklara ekleyebilirler.

Örnek

Testylier G, Tonduli L, Malabiau R, Debouzy JC. Effects of exposure to low level radiofrequency fields on acetylcholine release in hippocampus of freely moving rats. *Bioelectromagnetics* 2002; 23: 249-255. Ulaşılabilir adres: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext?ID=92013984&PLACEBO=IE.pdf>

5. Yazılar Microsoft Word Programı kullanılarak 12 punto, kenar boşlukları 2.5 cm olacak şekilde ve 1.5 satır aralığı ile hazırlanmış olmalıdır. Başvurular online olarak www.diclemedj.org web sayfasındaki *Online Makale Gönderimi* kısmından internet üzerinden yapılmalıdır,

6. Fotoğraf, şekil, grafik, çizim ve şemaların toplam sayısı en fazla 6 olmalıdır. Fotoğraflar JPG (veya JPEG) formatında ait olduğu yazıyı ve fotoğrafın numarasıyla etiketlenip, e-postaya eklenerek gönderilmelidir. Bir insan fotoğrafı ise şahsın tanınmaması için gözleri bir bantla kapatılmalıdır. Mikroskop kullanılarak çekilmiş resimlerde büyütme oranı ve kullanılan boya belirtilmelidir.

7. Orijinal makaleler; başlık sayfası, tablo, şekil, grafik ve resimler hariç 15 sayfayı; olgu bildirimleri 8 sayfayı, derleme yazıları ise 10 sayfayı geçmemelidir.

8. Yayınlanan yazıların bilimsel içeriğine ilişkin her türlü hukuki sorumluluk ve imla hatalarının sorumluluğu yazarlara aittir.

9. Yazıların araştırma ve yayın etiğine uygun olarak hazırlanması bir zorunluluktur. Yazarlar, insan ile ilgili tüm klinik araştırmalarda etik ilkeleri kabul ettiklerini, araştırmayı bu ilkelere uygun olarak yaptıklarını belirtmelidirler. Bununla ilgili olarak Gereç ve Yöntem bölümünde: klinik araştırmanın yapıldığı kurumdaki etik kuruldan prospektif her çalışma için onay aldıklarını ve çalışmaya katılmış kişilerden veya bu kişilerin vasilerinden bilgilendirilmiş onam aldıklarını; hayvanlar ile ilgili deneysel çalışmalarda ise hayvan haklarını koruduklarını, ilgili deney

hayvanları etik kurulundan onay aldıklarını belirtmek zorundadırlar. İnsan veya deney hayvanı üzerinde yapılan deneysel çalışmaların sonuçları ile ilgili olarak, dergiye yapılan başvuru esnasında, etik kurul onay belgesi alınmış olmalıdır.

10. Dergi Yönetimi yazının içeriği ile ilgili hakemlerin değerlendirilmesini aldıktan sonra; yayına kabul edip etmeme veya gerekli gördüğü düzeltmelerin yapılmasını isteme hakkına sahiptir. Dergi yönetimi, ön inceleme yaparak, gerekli gördüğü durumlarda, yazıyı hakem değerlendirmesine sunmadan yazara iade edebilir.

11. Yayınlanmak üzere kabul edilen yazılar basılmadan önce baskı düzeltilmesi için yazarına gönderilir. Yazının basılabilmesi için, istenen sürede düzeltilmiş olarak, Dicle Tıp Dergisi'ne geri gönderilmiş olması gerekir.

12. Yayınlanan yazıların telif hakkı Dicle Tıp Dergisi'ne aittir.

13. Yazarlarının tümünün imzasını taşıyan veya diğer yazarlara ait sorumluluğu üstlenmek kaydıyla Sorumlu yazar tarafından imzalanan, Yayın Hakkı Devir Sözleşmesi makale dergiye ilk gönderildiğinde başvuru ile birlikte PDF dosya formatında başvuru dosyaları ekinde gönderilmelidir.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Dicle Medical Journal

Journal of Dicle University Medical Faculty

ISSN: 1330-2945 (print version)

ISSN: 1308-9889 (electronic version)

Dicle Medical Journal will consider the publication of manuscripts dealing with clinical or laboratory investigations, including original investigations, case reports, invited reviews and letter to editors in the broad field of Medicine. Animal or in vitro research will also be considered. All manuscripts are subject to peer - review process. Manuscripts can be written in English or Turkish. All manuscripts should be prepared as appropriate for "Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journals (<http://www.icmje.org/>). All submitted manuscripts must be contributed solely to Dicle Medical Journal not to be under consideration for publication elsewhere. A copyright transfer statement must be signed by all authors and accompany each submission.

Ethical Considerations

Manuscripts submitted for publication must contain a statement indicated that all prospective human studies have been approved by the ethics

Committee, have therefore been performed in accordance with the ethical standards of 2008 Declaration of Helsinki. It should also be clearly stated that all persons gave informed consent prior to their inclusion in the study. Studies involving animals must have the animal ethics committee approval and be conducted in accordance with the care and use of laboratory animals standards.

Copyright agreement

All submitted materials become the property of Dicle Tıp Dergisi / Dicle Medical Journal. If a submission is accepted for publication, authors will sign a copyright transfer agreement. Copyright transfer agreement signed by all authors or by the correspondent Author on behalf of all authors should be sent to the Journal in a PDF file during the first submission process. The publisher reserves the copyright. Materials published in Dicle Tıp Dergisi / Dicle Medical Journal may not be reproduced or published elsewhere without written permission of the Publisher.

Manuscript preparation

Manuscripts should be arranged in the following order; Title page, Abstracts, Keywords, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgements, References, Tables, Figure Legends, Figures. All of these sections should run consecutively. The use of subheads is encouraged.

Title page:The title page should not contain abbreviations. The title page should contain the full names and affiliations of all authors and complete contact information (including address, phone number, fax number, email) of the corresponding author.

Abstract:An abstract of no more than 250 words in length, describing the aims, the results that were obtained from presented data and the conclusions. Abstract should be written in a structured manner including Objectives, Materials and methods, Results and Conclusions subheadings.

Keywords:Up to five keywords should be supplied following the abstract. The keywords should reflect the central topic of the article. Keywords should be convenient with Medical Subjects Headings of Index Medicus.

References:References should be numbered consecutively in order of their appearance in the text and listed in numerical order. Journal titles should be abbreviated according to Index Medicus. The name of all authors should be written in the References, if six or fewer authors exist names of all authors should be given, and if the number of authors exceeds six give the first three authors and et al. References with correct punctuation should be as follows:

Journals

Anderson NJ, Abbott GD, Mogridge N, Allan RB, Maling TM, Wells E. Vesicoureteric reflux in the newborn: relationship to fetal renal pelvic diameter. *Pediatr Nephrol* 1997;11:610-6. Dunne FP, Elliot P, Gammage MD, et al. Cardiovascular function and glucocorticoid replacement in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol* 1995;43:629-32.

Books

Hatch DJ, Sumner E, Hellman J. *The Surgical Neonate: Anaesthesia and Intensive Care*, 3rd edn. London: Edward Arnold, 1994:120-5.

Chapter in a book: Motoyama EK. Respiratory physiology in infants and children. In: Motoyama EK, Davis PJ, eds. *Smith's Anesthesia for Infants and Children*, 5th edn. St. Louis: C.V. Mosby, 1990:11-76. A paper published online but not (yet) in print can be cited using the Digital Object Identifier (DOI).

Tables and Illustrations:Tables must be self explanatory and must not duplicate information in the text. Each table must have a title and should be numbered in order of appearance in the text. Any symbol and abbreviations used in the table body must be defined in a footnote to the table. All manuscripts must be submitted from www.diclemedj.org via Online Submission.



TIP FAKÜLTESİ

www.diclemedj.org



Bilimsel Hakemlere Teşekkür / *Acknowledgement of Referees*

Dergimize yayınlanmak üzere gönderilmiş olan makaleleri titiz bir şekilde değerlendiren kıymetli hakem hocalarımıza, değerli katkılarından dolayı teşekkür eder, katkılarının devamını dileriz.

We greatly appreciate the contributions made by the scientists, who worked as reviewers for Dicle Medical Journal and we expect their contributions to the following journal issues.

Editör / *Editor*

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of a culture-independent gastrointestinal multiplex PCR panel for detection of gastrointestinal pathogens

Gastrointestinal patojenlerin tespiti için kültürden bağımsız gastrointestinal multipleks PCR panelinin değerlendirilmesi

Ömer Acer, Delal Polat Demir, Erdal Özbek, Selahattin Atmaca 470

Spontan Rektus Hematomu Sonrası Antikoagülasyonun Tekrar Başlanmasında Zamanlama

Spontan Rektus Hematomu Sonrası Antikoagülasyonun Tekrar Başlanmasında Zamanlama

Sezgin Topuz, Saliha Karagöz Eren, Ali İşler, Mehmet Buğra Bozan, Bahtiyar Muhammedoğlu, Mehmet Fatih Yüzbaşıoğlu, İlhami Taner Kale 477

Effects of Motor Freezing on Balance, Activity-Specific Balance Confidence, and Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease

Parkinson Hastalığında Motor Donmanın Denge, Aktiviteye Özgü Denge Güveni ve Yaşam Kalitesi Üzerindeki Etkileri

Aslı Çelik, Dilek İşcan, Gürkan Demirtaş 485

Evaluation of Sleep Quality in Infants with Atopic Dermatitis and Their Mothers

Atopik Dermatit tanılı infant ve annelerinin uyku kalitesinin değerlendirilmesi

Murat Özer, Selçuk Doğan 495

Toxoplasma, Rubella and Cytomegalovirus Seroprevalence and Distribution by Age in Pregnant Women in Diyarbakir: Eight Years Experience

Diyarbakır Şehrindeki Gebe Kadınlarda Toksoplazma, Rubella ve Sitomegalovirüs Seroprevalansı ve Yaşa Göre Dağılımı: 8 Yıllık Deneyim

Zeynep Ayaydın, Ayşe Batgi Azarkan, Özge Alkan Bilik, Ali Cem Tekin, Yalçın Dicle 503

In The Presence of Risk Factors High Rate of Incidental Multifocal Microcarcinoma Detection in Solitary Thyroid Nodule and Multinodular Goitre Justifies Total Thyroidectomy

Risk Faktörlerinin Varlığında Soliter Tiroid Nodülü ve Multinodüler Guatrda Tesadüfi Multifokal Mikrokarsinom Saptanmasının Yüksek Oranı Total Tiroidektomiye Haklı Çıkarır

Nevin Sakoğlu, Abdulkadir Asan 510

A Predictive Level of C-peptide for Glutamic Acid Decarboxylase Antibody Positivity in Autoimmune Diabetes

Otoimmün Diyabette Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikor Pozitifliği İçin Prediktif bir C-peptid Düzeyi

Dilek Geneş, Zeki Akkuş, Zafer Pekkolay, Alpaslan Kemal Tuzcu 523

Systemic Immuno-Inflammation Index May Predict the Burden of Coronary Artery Disease

Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi Koroner Arter Hastalığının Yükünü Tahmin Edebilir

Ahmet Ferhat Kaya, Raif Kılıç, Adem Aktan 531

Retrospective Evaluation of the Frequency of Respiratory Pathogens in Patients Admitted to Kafkas University Medical Faculty Hospital

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Başvuran Hastalarda Solunum Yolu Patojenlerinin Sıklığının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Gulfem Nur Yıldız, Gizem Tükenmez, Ihsan Tapaloglu, Ozgur Celebi, Murat Karamese 539

Birinci Trimesterde Subkoryonik Hematomu olan Gebelerin Obstetrik Komplikasyonlarının ve sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Obstetric Complications and Outcomes of Pregnant Women with Subchorionic Hematoma in the first Trimester

Fatma Zehra Kurnuç, Ümit Arslan Naykı, Deniz Balsak, Nazenin Balkan 547

Antenatal Hidronefrozu Bebeklerin Doğum Sonrası İzlemi

Postnatal Follow-up of Infants with Antenatal Hydronephrosis

Nazlıcan Çivilibal Tang, Mesut Dursun, Mahmut Çivilibal 557

Kahramanmaraş Depremi Sonrasında Çocuk/Ergen Psikiyatristlerinde Travma Sonrası Stres Bozukluğu, İkincil Travmatik Stres ve Tükenmişliğin İncelenmesi

Investigating Posttraumatic Stress Disorder, Secondary Traumatic Stress, and Burnout in Child/Adolescent Psychiatrists After Kahramanmaraş Earthquake

Berhan Akdağ, Seda Seda Bozduman çelebi, Fethiye Kılıçaslan 565

Beş Yıllık Süreçte Elde Edilen Alt Solunum Yolu Patojenleri ve Antimikrobiyal Direnç Durumları

Lower Respiratory Tract Pathogens and Antimicrobial Resistance Status Obtained in a Five-Year Period

Zerife Orhan, Burak Küçük, Adem Doğaner, Arzu Kayış, Murat Aral 573

İnfertilite ve Abortus Nedeniyle Başvuran Kadınlarda Pıhtılaşma Yatkınlığının Değerlendirilmesi

Evaluation of Coagulation Tendency in Women Who Apply Due to Infertility and Abortion

Nazan Eras, Zuhâl Altıntaş

583

Down sendromlu çocuklarda konjenital kalp hastalığı sıklığının değerlendirilmesi

Evaluation of the frequency of congenital heart disease in children with Down syndrome

Zuhâl Koç Özbey, Alper Akın, Mehmet Türe, Duygu Uç

593

OLGU SUNUMU / *CASE REPORT*

Pneumatosis Cystoides Intestinalis; A Rare Cause of Ileus Mimicking Intestinal Perforation

Pnömatozis Sistoides İntestinalis; İntestinal Perforasyonu Taklit Eden Nadir Bir İleus Nedeni

Baran Demir, Azat Közgün, Ulaş Aday, Mehmet Tolga Kafadar

601



Evaluation of a culture-independent gastrointestinal multiplex PCR panel for detection of gastrointestinal pathogens detection of gastrointestinal pathogens

Omer Acer^{1,2}, Delal Polat Demir², Erdal Ozbek², Selahattin Atmaca²

¹ Siirt University, Medical Faculty, Department of Medical Microbiology, 56100, Siirt, Turkey

² Dicle University, Medical Faculty, Department of Medical Microbiology, 21280 Diyarbakır, Turkey

Received: 02.07.2024; Revised: 25.09.2024; Accepted: 27.09.2024

Abstract

Objective: All across the world, gastrointestinal (GI) infections are an important cause of morbidity and mortality, especially in young children, patients in intensive care units, and patients with weakened immune systems. In this study we aimed to assess the Gastroenteritis RT-qPCR MX-24T Panel's utility as a standard technique for identifying gastrointestinal pathogens.

Methods: In this study, 76 stool samples from intensive care patients were tested for bacterial, viral, and parasitic pathogens using the Bio-Speedy® Gastroenteritis RT-qPCR MX-24T Panel kit.

Results: In this study, 31 out of 76 samples gave positive results. Eight bacterial (*Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Shigella*/Enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC), Enteroaggregative *E. coli* (EAEC), Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC), Enteropathogenic *E. coli* (EPEC), Enterotoxigenic *E. coli* (ETEC), and *Clostridium difficile* binary toxin A/B), three viral (Astrovirus, Norovirus (GI/GII and Rotavirus (A)) and two parasitic (*Cryptosporidium* spp., and *Giardia lamblia*) agents were detected from the stool samples of intensive care patients. While only a single agent was detected in the 22 samples, multiple agents were detected in 9 (30%). The most detected agent was EAEC (n=11), followed by *Campylobacter* spp. (n=7). EAEC and *Campylobacter* spp. were detected in 3 samples with multiple agents.

Conclusion: The GI panel can minimize the need for additional diagnostic testing and unnecessary antibiotic use by rapidly identifying a wide range of infections detectable only by molecular methods, as well as agents detectable by traditional conventional diagnostic methods. In this way, it may lead to a shorter hospital stay. In addition, we think that further studies should be conducted to determine whether the simultaneous detection of multiple pathogens in a sample in our study is clinically important.

Keywords: Gastrointestinal, infection, molecular panel, multiplex polymerase chain reaction.

DOI: 10.5798/dicletip.1607944

Correspondence / Yazışma Adresi: Omer Acer, Siirt University, Medical Faculty, Department of Medical Microbiology, 56100, Siirt, Turkey e-mail: oacer21@gmail.com, omer.acer@siirt.edu.tr

Gastrointestinal patojenlerin tespiti için kültürden bağımsız gastrointestinal multipleks PCR panelinin değerlendirilmesi

Öz

Amaç: Gastrointestinal (Gİ) enfeksiyonlar tüm dünyada özellikle küçük çocuklarda, yoğun bakımdaki hastalarda ve bağışıklık sistemi zayıf olan hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu çalışmada Gastroenterit RT-qPCR MX-24T Panelinin gastrointestinal patojenlerin tanımlanmasında standart bir teknik olarak kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: Bu çalışmada yoğun bakım hastalarından alınan 76 dışkı örneği Bio-Speedy® Gastroenteritis RT-qPCR MX-24T Panel kiti kullanılarak bakteriyel, viral ve paraziter patojenler açısından test edildi.

Bulgular: Bu çalışmada 76 örnekten 31'inde patojen mikroorganizma tespit edildi. Yoğun bakım hastalarının dışkı örneklerinden Sekiz bakteriyel (*Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Shigella*/Enteroinvaziv *Escherichia coli* (EIEC), Enteroagregatif *E. coli* (EAEC), Shiga toksin üreten *E. coli* (STEC), Enteropatojenik *E. coli* (EPEC), Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC) ve *Clostridium difficile* ikili toksin A/B), üç viral (Astrovirus, Norovirus (GI/GII ve Rotavirus (A)) ve iki parazitik (*Cryptosporidium* spp. ve *Giardia lamblia*) etkenleri tespit edildi. Örneklerin 22'sinde tek etken tespit edilirken, 9'unda (%30) birden fazla etken tespit edildi. En çok tespit edilen ajan EAEC (n=11) olurken, onu *Campylobacter* spp. takip etti. (n=7). EAEC ve *Campylobacter* spp. 3 örnekte birden fazla ajanla birlikte tespit edildi.

Sonuç: GI paneli, yalnızca moleküler yöntemlerle tespit edilebilen çok çeşitli enfeksiyonların yanı sıra geleneksel konvansiyonel teşhis yöntemleriyle tespit edilebilen ajanları hızlı bir şekilde tanımlayarak ek teşhis testlerine ve gereksiz antibiyotik kullanımına olan ihtiyacı en aza indirebilir. Bu sayede hastanede kalış süresinin daha kısa olmasına neden olabilir. Ayrıca çalışmamızda bir örnekte birden fazla patojenin aynı anda saptanmasının klinik açıdan önemli olup olmadığının belirlenmesi için ileri çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Gastrointestinal, enfeksiyon, moleküler panel, multipleks polimeraz zincir reaksiyonu.

INTRODUCTION

Gastroenteritis is an illness marked by inflammation of the mucous lining of the gastrointestinal (GI) system. Gastrointestinal infections can be classified into three categories: gastritis, enteritis, and gastroenteritis. Gastritis refers to the inflammation of the stomach's protective lining and can be categorized as either acute or chronic^{1,2}. Enteritis refers to the inflammation specifically limited to the small intestine. Gastroenteritis is characterized by inflammation of the stomach and intestines. It is commonly referred to as infectious diarrhea and is the main illness linked to gastrointestinal infections. The passing of three or more loose stools in a day is referred to as diarrhea³. Diarrhea is a global health issue that causes a high number of outpatient visits, a heavy load on inpatients, and a decline in quality of life in both domestic and international travelers². An

estimated four to six million children perish annually from diarrheal illnesses, with Asia and Africa being the most affected developing regions⁴. Developed nations, including the United States, have documented cases of infectious enteritis and foodborne disease in around 1.3 million individuals who have been diagnosed with enteritis or GI symptoms⁵.

Swift and precise diagnosis is not only essential, but also highly significant for the prevention and management of infectious illnesses, administration of suitable antibiotic or antiparasitic medications, and analysis of epidemiological data. Nowadays, the use of syndromic panel-based tests is increasing to determine the factors that cause gastroenteritis. These tests are particularly used in adult and pediatric patients with weakened immune systems, individuals where identifying the organism is crucial due to clinical symptoms

like bloody diarrhea, or dehydration, high fever, and high-risk patient groups who need to be hospitalized^{6,7}. A single reaction can detect bacteria, viruses, and occasionally parasites simultaneously with molecular testing panels, which are becoming increasingly prevalent. These extremely specific and sensitive methods of diagnosis reduce the need for laborious and time-consuming traditional diagnostic techniques⁸⁻¹⁰. Additionally, rapid molecular test panels are not meant to be used for individual patient diagnosis, but rather for public health objectives such as determining the origins of disease outbreaks, as per the 2017 guidelines published by the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Although advanced algorithms for the clinical use of these tests are currently lacking, several studies and guidelines consistently emphasize their significant role in antimicrobial stewardship programs in multiple countries^{11,12}.

This investigation was conducted to evaluate the value of the Gastroenteritis RT-qPCR MX-24T Panel as a standard technique for gastrointestinal pathogen detection. This work was presented in part at the 34th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases held on 27-30 April 2024 in Barcelona, Spain.

METHODS

In this study, 76 stool samples taken from patients hospitalized in Dicle University Faculty of Medicine intensive care units were tested for bacterial, viral and parasitic pathogens. After getting informed consent from patients or their legal representatives, the treating physician requested a stool polymerase chain reaction

(PCR) panel test. Each patient's feces sample weighing around thirty grams was transferred to a sterile container and brought to the clinical microbiology laboratory within thirty minutes. After the samples were examined directly microscopically, they were kept cold until the PCR analysis at +4 °C. In this study, stool samples taken from patients were tested for bacterial, viral and parasitic pathogens using the Bio-Speedy® Gastroenteritis RT-qPCR MX-24T Panel kit.

RESULTS

In this study, 8 bacterial (*Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Shigella*/Enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC), Enteroaggregative *E. coli* (EAEC), Shiga toxin producing *E. coli* (STEC), Enteropathogenic *E. coli* (EPEC), Enterotoxigenic *E. coli* (ETEC), and *Clostridium difficile* binary toxin A/B) (Table 1), 3 viral (Astrovirus, Norovirus (GI/GII), and Rotavirus (A)) (Table 2) and 2 parasitic (*Cryptosporidium* spp., and *Giardia lamblia*) (Table 3) agents were detected from the stool samples of intensive care patients by RT-qPCR. In our study, 31 out of 76 samples gave positive results. While a single agent was detected in 22 samples, multiple agents were detected in 9 (30%) of them (Table 4). The most detected agent was EAEC (n=11), followed by *Campylobacter* spp. (n=7). EAEC and *Campylobacter* spp. were detected in 3 samples with multiple agents. The maximum number of different agents with which EAEC and *Campylobacter* spp were detected together in a sample was determined to be 4. In one sample, *Shigella*/EIEC, *Campylobacter* spp., EAEC, EPEC. and ETEC were detected as multiples agents.

Table I: Bacterial agents detected with Gastroenteritis RT-qPCR MX-24 Panel

Bacterial agents detected by the kit	Bacterial agents detected in the study			
	Alone (n)	With more one agents (n)	With two or more than agents (n)	Total (n)
<i>Salmonella</i> spp.	1	ND	ND	1
<i>Campylobacter</i> spp.	4	ND	3	7
<i>Shigella/Enteroinvasive E. coli</i> (EIEC)	2	2	1	5
<i>Enteroaggregative E. coli</i> (EAEC)	5	3	3	11
Shiga toxin producing <i>E. coli</i> (STEC)	ND	1	ND	1
<i>Enteropathogenic E. coli</i> (EPEC)	2	2	2	6
<i>Enterotoxigenic E. coli</i> (ETEC)	1	1	2	4
<i>Clostridium difficile</i> binary toxin A/B	1	ND	ND	1
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	ND	ND	ND	ND
<i>Vibrio cholerae</i>	ND	ND	ND	ND
<i>Yersinia enterocolitica</i>	ND	ND	ND	ND
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	ND	ND	ND	ND
<i>Clostridium difficile</i>	ND	ND	ND	ND
<i>Clostridium difficile</i> toxin A	ND	ND	ND	ND
<i>Clostridium difficile</i> toxin B	ND	ND	ND	ND

ND: not detected

Table II: Viral agents detected with Gastroenteritis RT-qPCR MX-24 Panel

Viral agents detected by the kit	Viral agents detected in the study			
	Alone (n)	With more one agents (n)	With two or more than agents (n)	Total (n)
Astrovirus	ND	1	ND	1
Norovirus (GI/GII)	2	ND	1	3
Rotavirus (A)	2	1	ND	3
Sapovirus (GI/GII/GIV/GV)	ND	ND	ND	ND
Adenovirus	ND	ND	ND	ND

ND: not detected

Table III: Parasitic agents detected with Gastroenteritis RT-qPCR MX-24 Panel

Parasitic agents detected by the kit	Parasitic agents detected in the study			
	Alone (n)	With more one agents (n)	With two or more than agents (n)	Total (n)
<i>Cryptosporidium</i> spp.	1	ND	ND	1
<i>Giardia lamblia</i>	1	ND	ND	1
<i>Entamoeba histolytica</i>	ND	ND	ND	ND
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	ND	ND	ND	ND

ND: not detected

Table IV: Distribution of multiple causative agents

Multiple agents	n
Norovirus, <i>Enteropathogenic E. coli</i> (EPEC) and <i>Campylobacter</i> spp.	1
<i>Campylobacter</i> spp., <i>Enteroaggregative E. coli</i> (EAEC) and <i>Enterotoxigenic E. coli</i> (ETEC)	1
<i>Enteroaggregative E. coli</i> and Rotavirus	1
<i>Enteroaggregative E. coli</i> and Astrovirus	1
<i>Shigella/Enteroinvasive E. coli</i> (EIEC), <i>Campylobacter</i> spp., <i>Enteroaggregative E. coli</i> (EAEC), <i>Enteropathogenic E. coli</i> (EPEC) and <i>Enterotoxigenic E. coli</i> (ETEC)	1
<i>Shigella/Enteroinvasive E. coli</i> (EIEC) and <i>Enteroaggregative E. coli</i> (EAEC)	1
<i>Enteropathogenic E. coli</i> (EPEC) and Shiga toxin producing <i>E. coli</i> (STEC)	1
<i>Shigella/Enteroinvasive E. coli</i> (EIEC) and <i>Enterotoxigenic E. coli</i> (ETEC)	1
<i>Enteroaggregative E. coli</i> (EAEC) and <i>Enteropathogenic E. coli</i> (EPEC)	1

DISCUSSION

For the infectious disease laboratory, automated processes utilizing molecular platforms are becoming more and more crucial as they provide faster turnaround times and higher sensitivity for target pathogen identification¹³. Manual culture and phenotypic identification assays are still used to accomplish "classical" microbiological stool diagnoses. These approaches are time demanding and have limitations in sensitivity and specificity¹⁴. In this investigation, 76 stool samples from critical care unit patients were analyzed for bacterial, viral, and parasite pathogens using the Bio-Speedy® Gastroenteritis RT-qPCR MX-24T Panel kit.

Gastroenteritis may be caused by infectious or non-infectious factors¹⁵. Several bacteria, including *Campylobacter* spp., *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Yersinia* spp., *Aeromonas* spp., intestinal pathogenic strains of *C. difficile*, and *E. coli*, as well as protozoa, including *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, and *Cryptosporidium* spp., viruses, including Norovirus, Rotavirus, enteric Coronavirus, enteric Adenovirus, and Astrovirus, and several types of fungi are the primary agents

responsible for these infectious diseases¹⁵⁻¹⁷. In our study, we detected 8 bacterial (*Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Shigella/EIEC*, EAEC, STEC, EPEC, ETEC, and *C. difficile* binary toxin A/B), 3 viral (Astrovirus, Norovirus (GI/GII and Rotavirus (A)), and 2 parasitic (*Cryptosporidium* spp., and *G. lamblia*) agent strains from the stool samples of intensive care patients using RT-qPCR.

In a recent one-year retrospective study with multiplex PCR by Mohtar et al.¹⁸ in Lebanon, In all, enteropathogens were reported in 71% of the included cases; of these, 46% were diagnosed as single and 54% as multiple infections in patients. It was reported that bacteria were found in 48% of the samples, parasites in 12% and viruses in 11%. Bacteria were found to be identified as the most common agents in all age groups. EAEC (26.5%), ETEC (23.2%) and EPEC (20.3%) were reported as the most frequently identified agents. In our study, enteropathogens were detected in 40.8% (31/76) of the samples. We detected single infection in 64.5% (20/31) of positive samples and mixed infection in 35% (11/31). In our study, bacterial agents were mostly detected. Consistent with the literature, EAEC was the

most frequently identified agent in our study. It was followed by *Campylobacter* spp.

In another study carried out in Istanbul and Kocaeli cities in Türkiye¹⁵, stool samples from 86 acute gastroenteritis patients were examined by multiplex real-time PCR using the viral&bacterialgastroenteritis kit. Among the 86 samples tested in the research, a single agent was identified in 41 samples, but co-infection was detected in 5 samples. The predominant bacterial agents identified in the research were *Salmonella* spp., *Shigella* spp./EIEC, and *Campylobacter coli/jejuni*, whereas the most commonly found viral agents were reported as Norovirus G1/G2, Rotavirus, Astrovirus, and Adenovirus. In accordance with their studies, the predominant viral agents identified in our investigation were Norovirus (GI/GII) and Rotavirus (A), whereas the most often found bacterial agents included EAEC, *Campylobacter* spp, *Shigella*/EIEC, and ETEC.

In our investigation, two or more causative organisms were detected in 9 positive samples (29%). In another study conducted in Türkiye, this rate was reported as 5 samples (11%)¹⁵. In their study, only two causative agents were detected in one sample, whereas in our study, out of 9 samples in which more than one agent was detected, 3 agents were detected together in 2 and 5 agents were detected together in 1 sample. In the current study, two causative agents were detected together in the remaining 6 samples. Conversely, co-infection was found in the majority of diarrheal stool samples in research by Eibach et al.⁸ that involved adult patients in Ghana. The researchers attributed the finding to the elevated levels of exposure to environmental pathogens among asymptomatic children living in unsanitary and unhealthy conditions. Additionally, they inquired about the effectiveness of extremely sensitive multiplex PCR methods in sub-Saharan Africa for the diagnosis of intestinal diseases. Comparing reported coinfection rates to our

study, Italy reported similar rates (28.2%)¹⁹, whereas the USA reported lower rates (27.0%)²⁰.

Our study has a few limitations. First, since our study was retrospective, we did not compare GI panel and conventional tests. Therefore, we could not verify whether the GI panel and conventional test results were concordant. This limited the assessment of false positive or negative cases, especially when multiple determinations were made. Additionally, a significant disadvantage is the absence of a control group consisting of patients who did not exhibit any symptoms. Comparing colonization of identified pathogens in symptomatic patients with asymptomatic individuals may provide valuable information about the clinical significance of the pathogen and its potential to cause disease.

CONCLUSION

In conclusion, The GI panel can reduce the need for extra diagnostic testing and inappropriate antibiotic usage by quickly identifying a wide range of pathogens that can only be detected using molecular approaches, as well as agents that can be detected using standard diagnostic methods. This might result in a reduced length of stay in the hospital. We also believe that further research has to be done to evaluate the clinical significance of multiple infections being detected simultaneously in a sample in our investigation. There is a need for studies in which new algorithms are created to evaluate test results, taking into account CT values in which multiple factors are seen in the tests performed. For this purpose, more studies should be done to create new algorithms based on factor-specific clinical data and CT values where the agent is detected.

Ethics Committee Approval: The Siirt University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee approved this study on March 29, 2024 (Meeting number: 101760, decision no: 2024/3/03/03).

Informed consent: All subjects and/or their guardian(s) gave their informed consent.

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest.

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

REFERENCES

1. Gouveia MADC, Lins MTC, Silva GAPD. Acute diarrhea with blood: diagnosis and drug treatment. *J Pediatr.* 2020;96:20-8.
2. Gupta V, Singh M, Aditi RG. New insights into molecular diagnostics for common gastrointestinal infections. *J Gastrointest Infect.* 2021;11:16.
3. Schiller LR. Chronic diarrhea evaluation in the elderly: IBS or something else? *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21:1-7.
4. DuPont HL. Persistent diarrhea: a clinical review. *JAMA.* 2016;315(24):2712-23.
5. Lucado J, Mohamoud S, Zhao L, et al. Infectious enteritis and foodborne illness in the United States, 2010: statistical brief# 150. 2013.
6. Khamrin P, Okame M, Thongprachum A, et al. A single-tube multiplex PCR for rapid detection in feces of 10 viruses causing diarrhea. *J Virol Methods.* 2011;173(2):390-3.
7. Akhter S, Turegun B, Kiyan M, et al. Investigation of seven different RNA viruses associated with gastroenteritis in children under five years old. *Mikrobiyol Bul.* 2014;48(2):233-41.
8. Eibach D, Krumkamp R, Hahn A, et al. Application of a multiplex PCR assay for the detection of gastrointestinal pathogens in a rural African setting. *BMC Infect Dis.* 2016;16:1-6.
9. Semret M, Schiller I, Jardin BA, et al. Multiplex respiratory virus testing for antimicrobial stewardship: a prospective assessment of antimicrobial use and clinical outcomes among hospitalized adults. *J Infect Dis.* 2017;216(8):936-44.
10. Beal SG, Tremblay EE, Toffel S, et al. A gastrointestinal PCR panel improves clinical management and lowers health care costs. *J Clin Microbiol.* 2018;56(1):10.1128/jcm.01457-17.
11. Marder EP. Incidence and trends of infections with pathogens transmitted commonly through food and the effect of increasing use of culture-independent diagnostic tests on surveillance—Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 US sites, 2013–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66.
12. Keske Ş, Zabun B, Aksoy K, et al. Rapid molecular detection of gastrointestinal pathogens and its role in antimicrobial stewardship. *J Clin Microbiol.* 2018;56(5): e00148-18
13. Köffer J, Frontzek A, Eigner U. Development and validation of a bacterial gastrointestinal multiplex RT-PCR assay for use on a fully automated molecular system. *J Microbiol Methods.* 2023;210:106754.
14. Zhang H, Morrison S, Tang Y-W. Multiplex polymerase chain reaction tests for detection of pathogens associated with gastroenteritis. *Clin Lab Med.* 2015;35(2):461-486.
15. Ozdamar M, Uzun B, Turkoglu S. Detection of viral and bacterial pathogens using multiplex real-time polymerase chain reaction in acute gastroenteritis. *Ann Med Res.* 2020;27(3): 964-70.
16. Yazici V, Gultekin B, Aydin N, et al. Akut gastroenteritli olguların dışkı örneklerinde bazı bakteri ve virüslerin araştırılması. *Ankem Derg.* 2009;23:59-65.
17. Ozdemir S, Delialioğlu N, Emekdaş G. Investigation of rotavirus, adenovirus and astrovirus frequencies in children with acute gastroenteritis and evaluation of epidemiological features. *Mikrobiyol Bul.* 2010;44(4):571-578.
18. Mohtar J, Mallah H, Mardirossian JM, et al. Enhancing enteric pathogen detection: implementation and impact of multiplex PCR for improved diagnosis and surveillance. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):171.
19. Piralla A, Lunghi G, Ardissino G, et al. FilmArray™ GI panel performance for the diagnosis of acute gastroenteritis or hemorrhagic diarrhea. *BMC Microbiol.* 2017;17:1-10.
20. Khare R, Espy MJ, Cebelinski E, et al. Comparative evaluation of two commercial multiplex panels for detection of gastrointestinal pathogens by use of clinical stool specimens. *J Clin Microbiol.* 2014;52(10):3667-73.



Timing of Anticoagulation Resumption After Spontaneous Rectus Hematoma

Sezgin Topuz ¹, Saliha Karagöz Eren ², Ali İslar ¹, Mehmet Bugra Bozan ³, Bahtiyar Muhammedoglu ¹, M. Fatih Yüzbasioglu ¹, İlhami Taner Kale ¹

¹ Kahramanmaraş Sutcu Imam University School of Medicine, Department of General Surgery, Kahramanmaraş, Turkey

² Health Ministry of Turkish Republic Kayseri City Hospital, Department of General Surgery, Kayseri, Turkey

³ Ministry of Health Elazığ Fethi Sekin City Hospital Department of General Surgery, Elazığ, Turkey

Received:04.07.2024; Revised: 05.11.2024; Accepted: 06.11.2024

Abstract

Objective:Rectus sheath hematoma (RSH) is a rare condition characterized by acute abdominal pain and development of a mass on the abdominal wall. It is caused by bleeding resulting from the rupture of one of the inferior epigastric arteries or a tear in the rectus muscle. It is associated with trauma and anticoagulant usage. Although there have been no substantial advancements in the diagnosis and treatment of RSH in recent years, it is anticipated that the incidences of RSH will increase with the rising use of anticoagulants. Surgery is rarely performed, but patients are monitored in general surgery departments. Treatment requires maintaining a delicate balance between the risks of bleeding and thrombosis. This study aims to present nontraumatic RSH cases treated in our clinic, supported by a review of the literature.

Methods: This retrospective multicenter study included patients over 18 years of age who were admitted with a diagnosis of nontraumatic RSH between 2020 and 2021 at the Department of General Surgery, Kahramanmaraş Sutcu Imam University Faculty of Medicine, and the General Surgery Clinic of Kayseri City Hospital. Patients diagnosed with RSH were identified by reviewing clinical protocol records and digital databases. The demographic data of the patients, such as age and gender, physical examination findings at admission, medications used, comorbidities, complete blood count, international normalized ratio and other laboratory information, imaging methods used for diagnosis, and receipt and quantity of blood products, were recorded. Following diagnosis, patients were monitored for one month for bleeding (recurrent bleeding, gastrointestinal bleeding, and intracranial bleeding) and thrombotic complications (heart valve thrombosis, cerebrovascular events, and pulmonary embolism).

Results: Of the 32 patients included in the study, 24 were men (75%) and eight were women (25%). Abdominal pain and palpable swelling were common complaints in all patients. Patient age ranged between 27 and 92 years with a mean age of 70.6 ± 12.9 years. Mean length of hospital stay was 12.6 ± 12.0 days, and 28% of the patients stayed in the intensive care unit for a mean duration of 2.8 ± 6.3 days. Correlation analysis revealed a weak positive correlation between the size of the hematoma on imaging and length of hospital stay and a weak negative correlation between Hb value at diagnosis and length of hospital stay ($p = 0.017$ and $r = 0.426$).

Conclusion: Nontraumatic RSH is a potentially fatal condition that requires hospitalization and intensive care unit admission as well as substantial amounts of blood transfusion. There is a relationship between the imaging method used at admission and the length of hospital stay as well as the hemoglobin level of the patient.

Keywords: Anticoagulant, Rectus sheath hematoma, Initiation

DOI: 10.5798/dicletip.1607959

Correspondence / Yazışma Adresi: SezginTopuz, Kahramanmaraş Sutcu Imam University School of Medicine, Department of General Surgery, Kahramanmaraş, Turkey e-mail: sezgintpz@gmail.com

Spontan Rektus Hematomu Sonrası Antikoagülasyonun Tekrar Başlanmasında Zamanlama

Öz

Giriş: Rektus kılıfı hematomu (RKH), akut karın ağrısı ve karın duvarında kitle görünümü ile karakterize, nadir görülen bir durumdur. Epigastrik arterlerden birinin rüptürünün veya kasın kendisinin yırtılmasının neden olduğu kanamadan kaynaklanır. Travma ve antikoagülan kullanımı ile ilişkilendirilmektedir. Tanı ve tedavisinde önemli değişiklikler gözlenirse de Anti-koagülanların artan kullanımı ile daha sık karşılaşılabileceği öngörülmektedir. Cerrahi nadiren uygulanmakta ancak genel cerrahi servislerinde takip edilmekte, tedavi kanama ve tromboz riski arasında ki hassas dengeyi korumayı gerektirmektedir. Amacımız kliniğimizde tedavi ettiğimiz travma dışı RKH hastalarını literatür eşliğinde sunmaktır.

Yöntemler: Bu retrospektif çok merkezli çalışmaya, 2020-2021 yılları arasında, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel cerrahi ABD ve Kayseri Şehir Hastanesi Genel Cerrahi kliniklerinde travma dışı RKH tanısıyla yatan, 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. RKH tanısı alan hastalar klinik protokol defterinden ve dijital ortamdan taranarak ve tespit edildi. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, yatıştaki fizik muayene bulguları, kullandığı ilaçlar, ek hastalıkları, tam kan sayımı, İNR gibi laboratuvar bilgileri, tanıya esas olan görüntüleme yöntemleri, kan ürünü alıp almadıkları ve sayıları kaydedildi. Tanı sonrası ilk bir ay, kanama (nüks kanama, GİS kanama, İntrakranial kanama) ve trombotik komplikasyonlar (kalp kapak trombozu, serebrovasküler olay, pulmoneremboli) açısından takipleri incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 32 hastanın 24'ü erkek (%75) 8'i kadındı (%25). Tüm hastalar da karın ağrısı ve ele gelen şişlik ortak şikayetti. Hasta yaşları 27-92 arasında değişmekte idi ve ortalama yaş $70,6 \pm 12,9$ idi. Hastanede kalış süresi ortalaması $12,6 \pm 12,0$ idi ve hastaların %28'i ortalama $2,8 \pm 6,3$ gün yoğun bakımda kaldılar. Korelasyon analizi yapıldığında ($p=0,017$ ve $r=0,426$) hematomun görüntüleme boyutu ile yatış süresi arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon, tanıdaki Hb değeri ile yatış süresi arasında negatif zayıf bir korelasyon vardı.

Sonuç: Travma dışı RKH hastanede ve yoğun bakımda yatış gerektiren, önemli miktarda kan ürünü transfüzyonu gerektiren mortal seyredebilen bir durumdur. Hastada gelişte yapılan görüntüleme yöntemi ve hemoglobin değeri ile yatış süresi arasında bir ilişki mevcuttur.

Anahtar kelimeler: Antikoagülan, Rektus kılıf hematomu, Başlama.

INTRODUCTION

Rectus sheath hematoma (RSH) is a relatively rare condition characterized by acute abdominal pain and development of a mass on the abdominal wall¹. It is caused by bleeding resulting from the rupturing of one of the epigastric arteries or a tear in the muscle itself². Patients are typically older individuals, often women using anticoagulant medications³. RSH is associated with blunt trauma, use of anticoagulants, and pregnancy in young women¹. Researchers suggest that the increasing use of anticoagulant therapy will lead to a rise in the incidence of RSH². In addition to clinical findings, cross-sectional imaging is crucial in the diagnosis. Figure 1 illustrates the computed tomography image of a patient with a left RSH in the lower abdomen.



Figure 1: Computed tomography image of a patient with left rectus sheath hematoma.

RSH is generally considered a self-limiting disease; however, it can be fatal⁴. Treatment for spontaneous RSH is determined based on the patient's clinical condition. Medical treatment includes fluid replacement, use of blood products, and correction of existing bleeding diathesis⁵. Treatment success is achieved in the majority of patients through conservative treatment, but in some cases, embolization via

angiography or surgical intervention, although rare, may be necessary^{6,7}. There are no guidelines to provide clear directions on when to initiate anticoagulant therapy after the risk of bleeding has diminished⁸. These patients often have numerous comorbidities (such as pulmonary embolism, coronary artery disease, deep vein thrombosis [DVT], valve replacement, atrial fibrillation [AF]) and receive anticoagulant therapy. However, despite rarely requiring surgical intervention, they are followed up on in surgical departments⁹. Treatment of RSH requires the correction of RSH to a bleeding diathesis and establishment of a delicate balance between the underlying tendency for thrombosis and bleeding. The uncertainties regarding when to initiate anticoagulant therapy and the delicate balance required during the treatment have prompted us to share our experiences in this regard.

METHODS

This retrospective multicenter study included patients over 18 years of age who were admitted with a diagnosis of nontraumatic RSH between 2020 and 2021 at the Department of General Surgery, Kahramanmaraş Sutcu Imam University Faculty of Medicine, and the General Surgery Clinic of Kayseri City Hospital. Approval was obtained from the local ethics committee (decision no: 01.09.2021/02). Traumatic RSH patients were excluded from the study. The study adhered to the principles of the Declaration of Helsinki. Patients diagnosed with RSH were identified by reviewing clinical protocol records and digital databases. The demographic data of patients, such as age and gender, physical examination findings upon admission, medications used, comorbidities, complete blood count data, international normalized ratio (INR), and other laboratory information as well as the imaging methods used for diagnosis, were recorded; moreover, whether they received blood products and their quantities were recorded. Following the

diagnosis, records regarding bleeding (recurrent bleeding, gastrointestinal bleeding, intracranial bleeding) and thrombotic complications (heart valve thrombosis, cerebrovascular events, pulmonary embolism) were maintained for one month.

Statistical Analysis

Statistical data were analyzed using the IBM Statistical Package for the Social Sciences, Version 20.0 software package for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Numeric data are presented as mean \pm standard deviation and minimum–maximum, and categorical data were presented as number (n) and percentage (%). Conformity of the data to normal distribution was examined using the Kolmogorov–Smirnov test. Numeric data that met the assumptions for parametric tests were compared using the Pearson correlation analysis. Furthermore, Spearman correlation analysis was performed for variables that did not meet the assumptions for parametric test conditions. A p value of <0.05 was considered significant in all analyses.

RESULTS

Of the 32 patients included in the study, 24 were men (75%) and eight were women (25%). Abdominal pain and palpable swelling were common complaints in all patients, and patient age ranged between 27 to 92 years, with the mean age was 70.6 ± 12.9 years. The mean length of hospital stay was 12.6 ± 12.0 days (minimum:1-maximum:60) and 28% of the patients stayed in the intensive care unit for a mean duration of 2.8 ± 6.3 days (minimum:0-maximum:30).

Patients had many comorbidities, with hypertension being the most common comorbidity. The comorbidities are summarized in Graph 1. Drugs that are predisposing factors to bleeding are presented in Graph 2, and the indications for drug use are presented in Graph 3. Complete blood count, INR values, hematoma size at admission and used blood product are summarized in Table 1. Complications that

developed during follow-up are summarized in Table 2.

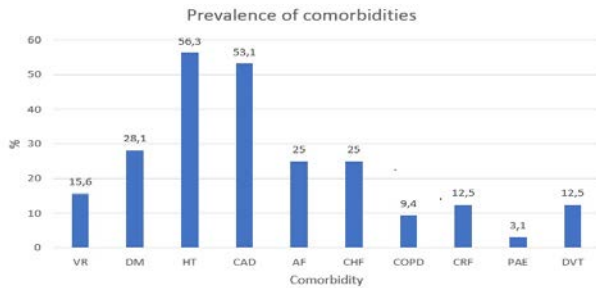
Table I: Hemoglobin, Platelet, INR values, hematoma size at admission and used blood product

		Minimum	Maximum	Mean	Std. D.
At Diagnosis	INR	0,49	4,62	1,54	0,86
	Platelet	25	767	230	125
	Hemoglobin	5,6	15,0	9,1	2,0
	Diameter (cm)	1,0	23,0	10,3	4,8
Transfusion	Erythrocyte (iu)	0	21	2,9	4,3
	FFP (iu)	0	12	1,6	2,8
	Platelet (iu)	0	35	1,2	6,2

FFP (Fresh Frozen Plasma)

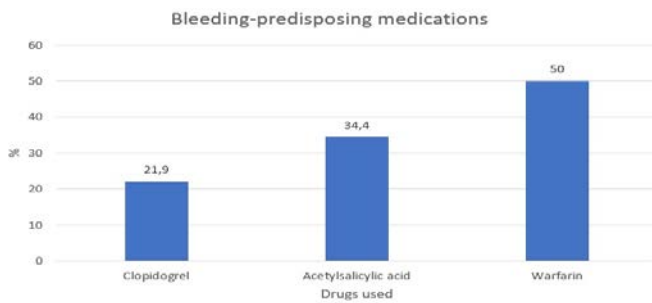
Table II: Complications.

		n	%
Thrombotic Complication	Atrial thrombus	1	3.4
	DVT	1	3.4
Bleeding Complication	Decrease in hemoglobin	12	40.0
	GI bleeding	1	3.3
	Platelet refractoriness	1	3.3
Mortality		3	9.4

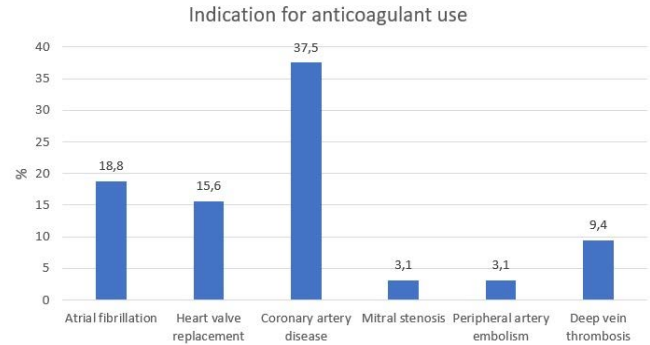


Graph 1: Comorbidities.

Valve Replacement (VR) Diabetes Mellitus (DM), Hypertension (HT), Atrial fibrillation (AF), Coronary Artery Disease (CAD), Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Chronic renal failure (CRF), Peripheral artery embolism (PAE), Deep vein thrombosis (DVT).



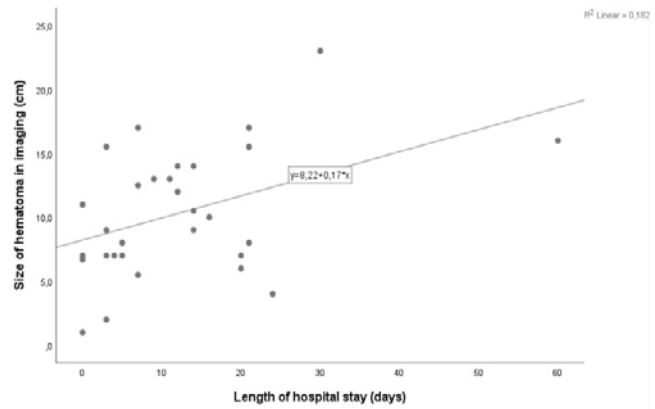
Graph 2: Drugs that are predisposing factors to bleeding.



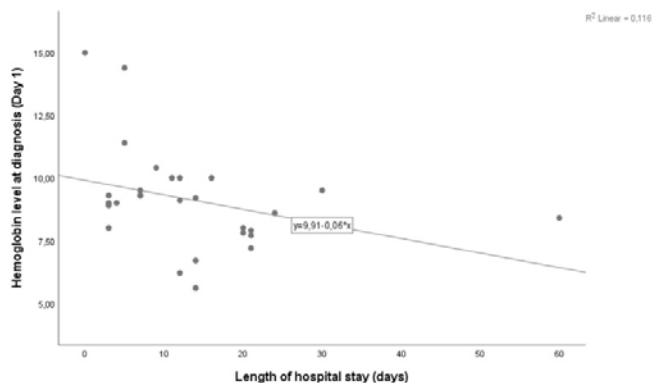
Graph 3: Indications for medication.

Out of the 10 patients for whom drug reuse information was obtained, five resumed warfarin therapy after an average of 4.4 ± 2.7 days (min: 2, max: 9), and five initiated acetyl salicylic acid therapy after an average of 5.7 ± 5.1 days (min: 1, max: 13). Table 2 presents the no bleeding or thrombotic complications in these patients.

When correlation analysis was conducted between the size of the hematoma on imaging and the length of hospital stay, a weak positive correlation was observed ($p = 0.017$ and $r = 0.426$) (Graph 4). Correlation analysis also revealed a weak negative correlation between hemoglobin level at diagnosis and length of hospital stay ($p = 0.019$ and $r = -0.440$) (Graph 5).



Graph 4: Relationship between imaging and length of hospital stay (Pearson correlation analysis).



Graph 5: Relationship between hemoglobin level at diagnosis and length of hospital stay (Spearman correlation analysis).

DISCUSSION

RSH rarely requires surgical intervention, and these patients often have multiple comorbid conditions. Majority of treatments comprise fluid replacement, blood product transfusion, and management of bleeding diathesis. These patients are followed up in general surgery clinics⁹. Typically, patients are elderly, and the disease tends to occur more frequently in women³. In the present study, the mean age was 70.6 ± 12.9 years, with a notable predominance of male patients. However, there are studies in the literature reporting a predominance of male patients⁶. Patients with RSH require intensive care follow-up due to the disease itself and the high number of comorbid conditions, and the disease can have a fatal course. In the present study, approximately one-third of the patients were followed up in the intensive care unit (28%) and multiple blood product transfusions were administered (mean 2.9 ± 4.3 units of erythrocyte transfusion). The mortality rate is reported to be approximately 4%, with an increased mortality being observed in patients using anticoagulants¹⁰. In the present study, mortality occurred in two patients. One of these patients died as a result of hypotensive shock and cardiac arrest at diagnosis. The other patient also had compartment syndrome and underwent surgery. He died due to refractory thrombocytopenia following platelet

transfusion, subsequently developing pancytopenia (the patient was diagnosed with hemophagocytic syndrome). One of the leading risk factors is anticoagulant therapy³. In the present study, among the drugs predisposing to bleeding, warfarin usage was the most common, followed by acetylsalicylic acid and clopidogrel usage, respectively. The most common indication for use of these drugs was coronary artery disease.

RSH patients may present with complaints such as abdominal pain, ecchymosis on the abdominal wall, mass, hypotension, or shock³. Abdominal mass and pain were common symptoms in all of our patients. Additionally, two patients experienced hypotensive shock and one patient had abdominal compartment syndrome. For the diagnosis and evaluation of treatment, the patients' bleeding profiles and complete blood counts are important, and imaging methods such as abdominal ultrasonography and computed tomography can be used¹¹. In contrast to the existing literature, the relationship between the largest size of the hematoma in imaging methods (ultrasonography and computed tomography) and the length of hospital stay was evaluated in the present study and a weak positive correlation was identified. Furthermore, a weak negative correlation was observed between the hemoglobin level at diagnosis and the length of hospital stay. These data may be helpful in predicting patients' lengths of hospital stay.

Treatment can be approached conservatively based on the patient's clinical condition. These patients should be hemodynamically stable and have non-expanding hematomas. In patients where conservative treatment is not suitable, angiographic embolization and surgery are alternatives^{3,12}. In a study published in 2006, Cherry et al. performed surgery in two and embolization in eight of 126 patients³. In the present study, angiographic embolization was attempted in a patient in hypotensive shock but

was unsuccessful and the patient was taken to surgery. The other patient who underwent surgery presented with abdominal compartment syndrome, a rare indication for surgery. Both patients underwent drainage of the hematoma and ligation of the bilateral inferior epigastric artery. All other patients were treated conservatively.

Conservative treatment consists of fluid resuscitation, serial laboratory evaluations, management of predisposing factors, reversal of anticoagulation when necessary, and blood transfusion^{11,12}. Approximately one-third of our patients were using warfarin due to valve replacement or AF. All of our patients had their medications predisposing to bleeding discontinued. The elimination of the predisposing factor for bleeding or reversal of anticoagulation in these patients may create a tendency for thrombosis. Foreign material in the systemic circulation increases the risk of thrombosis, necessitating antithrombotic therapy. Insufficient anticoagulant therapy is the most common cause of thrombosis in mechanical heart valves¹³. Therefore, patients with RSH should be treated by maintaining a delicate balance between bleeding and thrombosis.

The second issue concerns the duration of anticoagulation cessation, that is, the timing of resumption. There are no guidelines in the literature regarding when anticoagulation should be resumed, and this may be related to the variability in the duration of action of many drugs associated with the disease⁸. Neither the series of 126 cases published by Cherry et al. nor the meta-analysis of 177 cases published by Linhares et al. clarified when anticoagulation therapy should be resumed^{3,14}. Kunkula et al. stated that anticoagulant therapy was safely initiated on the 4th day, but they observed that thrombotic complications were more common than bleeding. Therefore, they suggested that the interval before starting anticoagulation

therapy in their study could be longer⁸. In the present study, after cessation of anticoagulation, all patients received low molecular weight heparin (LMWH) prophylactic dose the day after diagnosis. The drugs used for anticoagulation were available at the bedside, so there were individuals who were verbally informed about the necessity of starting or not starting the medication. Therefore, the information about when oral treatment was resumed could not be obtained for every patient. Out of the 10 patients for whom drug usage information was obtained, five resumed warfarin therapy on average on the 4th day, and five started using acetylsalicylic acid on average on the 5th day. One patient developed peptic ulcer bleeding and was treated endoscopically. In 12 patients, the ongoing decrease in hemoglobin was treated conservatively. In the present study, bleeding complications were more frequent than thrombosis, which may be attributed to the use of LMWH after the diagnosis. The patient who experienced valve thrombosis was started on LMWH at prophylactic doses immediately after diagnosis. The information on when the patient resumed warfarin could not be obtained; however, during hospitalization, subtherapeutic INR values were observed, and the patient was lost. The patient who experienced DVT was using aspirin, and LMWH treatment was initiated. Despite this, DVT still developed. These complications suggest that the treatment of RSH needs to be delicately balanced. Resumption of anticoagulation will be the clinician's decision due to lack of guidelines and data. It seems logical to start anticoagulant therapy after hemodynamic stabilization is achieved and bleeding is controlled. The absence of a decrease in hemoglobin values, the end of the need for blood products, the absence of growth in the hematoma and the absence of any additional surgery will help to decide to start the drug again. In patients with an indication for anticoagulation, anticoagulation

should be restarted before hospital discharge to prevent thrombotic complications^{15,16}.

When our patients are evaluated, the first of the two mortal cases is the cases that present with shock symptoms and the other with abdominal compartment syndrome. The presence of these findings should trigger the physician and move away from the conservative method. Patients with hypovolemic shock that is refractory to aggressive resuscitation, ongoing transfusion requirement, expanding hematoma, or active contrast extravasation on CT imaging should be promptly referred for angiography with possible embolization of the bleeding source or surgery^{7,17}. In our study, a correlation was found between the length of hospitalization and hemoglobin and hematoma size. It can enable the physician to evaluate the prognosis and may be useful in determining a predictive value for outpatient treatment or intensive care in the future. In addition, DMAH was given to all patients, and DMAH is associated with complications of bleeding that can be corrected conservatively. This data can positively affect the physician's use of DMAH in rectus hematoma.

The retrospective nature of our study and the inability to obtain information on the resumption of drug use in some patients were considered as limitations of the study.

CONCLUSION

RSH is a disease that requires intensive care follow-up and multiple blood transfusions, and complications may develop both in terms of bleeding and thrombosis. Therefore, a delicate balance should be sought during treatment. There is a correlation between the size of the hematoma and hemoglobin levels at admission and the length of hospital stay. There is a need for further evidence regarding when anticoagulation therapy should be resumed.

Ethics Committee Approval: Kahramanmaraş Sutcu Imam University Faculty of Medicine, and the

General Surgery Clinic of Kayseri City Hospital. Approval was obtained from the local ethics committee (decision no: 01.09.2021/02). Traumatic RSH patients were excluded from the study. The study adhered to the principles of the Declaration of Helsinki.

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest.

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

REFERENCES

1. Turnage RH, Badgwell B. Abdominal Wall, Umbilicus, Peritoneum, Mesenteries, Omentum, and Retroperitoneum [Internet]. Twenty Fir. Sabiston Textbook of Surgery. Elsevier; 2012. 1088–1113 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-64062-6.00044-X>
2. Fitzgerald JEF, Fitzgerald LA, Anderson FE, Acheson AG. The changing nature of rectus sheath haematoma: Case series and literature review. *Int J Surg* [Internet]. 2009;7(2):150–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1743919109000181>
3. Cherry WB, Mueller PS. Rectus Sheath Hematoma. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2006 Mar;85(2):105–10. Available from: <https://journals.lww.com/00005792-200603000-00005>
4. Jafferbhoy SF, Rustum Q, Shiwani MH. Abdominal compartment syndrome--a fatal complication from a rectus sheath haematoma. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2012 Apr 2;2012. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22602838>
5. Sahu KK, Mishra AK, Lal A, George SV, Siddiqui AD. Clinical spectrum, risk factors, management and outcome of patients with retroperitoneal hematoma: a retrospective analysis of 3-year experience. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2020 May;13(5):545–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32089021>
6. Salemis NS, Gourgiotis S, Karalis G. Diagnostic evaluation and management of patients with rectus sheath hematoma. A retrospective study. *Int J Surg* [Internet]. 2010;8(4):290–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20227535>

7. Warren MH, Bhattacharya B, Maung AA, Davis KA. Contemporary management of spontaneous retroperitoneal and rectus sheath hematomas. *Am J Surg* [Internet]. 2020 Apr;219(4):707–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31109633>
8. Kunkala MR, Kehl J, Zielinski MD. Spontaneous Rectus Sheath Hematomas: When to Restart Anticoagulation? *World J Surg* [Internet]. 2013 Nov 24;37(11):2555–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s00268-013-2158-7>
9. Dag A, Ozcan T, Turkmenoglu O, et al. Spontaneous rectus sheath hematoma in patients on anticoagulation therapy. *Turkish J Trauma Emerg Surg* [Internet]. 2011;17(3):210–4. Available from: https://www.journalagent.com/travma/pdfs/UTD-84669-CLINICAL_ARTICLE-DAG.pdf
10. Osinbowale O, Bartholomew JR. Rectus sheath hematoma. *Vasc Med* [Internet]. 2008 Nov 1;13(4):275–9. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1358863X08094767>
11. Hatjipetrou A, Anyfantakis D, Kastanakis M. Rectus sheath hematoma: A review of the literature. *Int J Surg* [Internet]. 2015 Jan;13:267–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1743919114010309>
12. Contrella BN, Park AW, Wilkins LR, et al. Spontaneous Rectus Sheath Hematoma: Factors Predictive of Conservative Management Failure. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2020 Feb;31(2):323–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31734076>
13. Serban A, Gavan D, Pepine D, et al. Mechanical valve thrombosis: Current management and differences between guidelines. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2023 Jul; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1050173823000658>
14. Linhares MM, Lopes Filho GJ, Bruna PC, et al. Spontaneous hematoma of the rectus abdominis sheath: a review of 177 cases with report of 7 personal cases. *Int Surg* [Internet]. 1999;84(3):251–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10533787>
15. Becker LS, Dewald CLA, Wacker FK, Hinrichs JB. [Spontaneous retroperitoneal and rectus sheath hematomas and their interventional therapy: a review]. *Rofo* [Internet]. 2024 Feb;196(2):163–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37582384>
16. Das S, Prakash S, Singh S, Shaikh O, Balasubramanian G. Spontaneous Rectus Sheath Hematoma. *Cureus* [Internet]. 2023 Aug;15(8):e44138. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37753012>
17. Sunga KL, Bellolio MF, Gilmore RM, Cabrera D. Spontaneous retroperitoneal hematoma: etiology, characteristics, management, and outcome. *J Emerg Med* [Internet]. 2012 Aug;43(2):e157–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911282>.



Effects of Motor Freezing on Balance, Activity-Specific Balance Confidence, and Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease

Aslı Demirtas¹, Dilek İscan², Gurkan Demirtas³

1 Nigde Omer Halisdemir University, Faculty of Bor Health Science, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Section of Neurological Rehabilitation, Nigde, Turkey

2 Nigde Omer Halisdemir University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Nigde, Turkey

3 Nigde Omer Halisdemir University, Faculty of Bor Health Science, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Section of Orthopaedic Physiotherapy, Nigde, Turkey

Received: 20.05.2024; Revised: 30.09.2024; Accepted: 01.10.2024

Abstract

Aim: The aim of this study is to evaluate the impact of motor freezing blocks on balance control, activity-specific balance confidence (ABC), and quality of life in patients with idiopathic Parkinson's disease (PD).

Methods: The freezing of gait questionnaire (FOG) was employed to categorize the participants into groups according to the presence (group 1) or absence (group 2) of motor freezing blocks. The balance of the participants was evaluated using the Tinetti Balance and Walking, and the Tandem Stance and Walking test. Activity confidence was assessed using the ABC scale, while quality of life was evaluated using the Parkinson's Disease Questionnaire-8 (PDQ-8).

Results: A total of 74 individuals with PD were included in the study, comprising groups 1 (n = 38) and 2 (n = 36). A comparison of the Tinetti balance and walking score, Tandem stance and step score, ABC-scale, and PDQ-8 scores of group 1 and group 2 revealed a significant difference between the groups ($p < 0.05$), with no difference observed in the Tandem gait score ($p = 0.615$). A correlation was observed between freezing and other parameters ($p < 0.05$), except the tandem walking score ($p = 0.994$).

Conclusion: Individuals with PD who experience motor freezing often suffer from more severe balance impairment, decreased self-confidence, and a significantly reduced quality of life.

Keywords: Activity, Balance, Freezing, Parkinson's disease, Quality of life

DOI: 10.5798/dicletip.1608071

Correspondence / Yazışma Adresi: Aslı Demirtas, Nigde Omer Halisdemir University, Faculty of Bor Health Science, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Section of Neurological Rehabilitation, 51200 Nigde, Turkey e-mail: fztaslicelik@gmail.com

Parkinson Hastalığında Motor Donmanın Denge, Aktiviteye Özgü Denge Güveni ve Yaşam Kalitesi Üzerindeki Etkileri

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, idiyopatik Parkinson hastalığı (PH) olan hastalarda motor donma bloklarının denge kontrolü, aktiviteye özgü denge güveni (ABC) ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Yöntemler: Katılımcıları motor donma bloklarının varlığına (grup 1) veya yokluğuna (grup 2) göre gruplara ayırmak için yürürken donma ölçeği (YDÖ) kullanılmıştır. Katılımcıların dengesi Tinetti Denge ve Yürüme ile Tandem Duruş ve Yürüme testleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Aktivite güveni ABC ölçeği kullanılarak, yaşam kalitesi ise Parkinson Hastalığı Anketi-8 (PHA-8) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya grup 1 (n = 38) ve grup 2 (n = 36) olmak üzere toplam 74 PH'li birey dahil edilmiştir. Grup 1 ve grup 2'nin Tinetti denge ve yürüme skoru, Tandem duruş ve adım skoru, ABC ölçeği ve PHA-8 skorları karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$), Tandem yürüme skorunda ise bir fark olmadığı görülmüştür ($p=0.615$). Tandem yürüme skoru hariç ($p=0,994$), donma ile diğer parametreler arasında bir korelasyon gözlenmiştir ($p<0,05$).

Sonuç: Motor donma yaşayan PH'li bireyler genellikle daha ciddi denge bozukluğu, özgüvende azalma ve önemli ölçüde düşük yaşam kalitesinden muzdariptir.

Anahtar kelimeler: Aktivite, Denge, Donma, Parkinson hastalığı, Yaşam kalitesi.

INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disease with an increasing prevalence and complex genetic and molecular features. The disease is characterized by a range of motor and non-motor symptoms¹. Freezing is a motor symptom characterized by an inability to take steps or excessively small steps when initiating or turning to walk². It is among the most prevalent and morbid gait disorders associated with PD, affecting 26% of individuals with mild PD and 80% of those with severe PD³. The phenomenon of freezing is initiated by a number of factors, including initial hesitation, turning, dual tasking, and the act of passing through doorways⁴. In patients with PD who have suffered from freezing, balance tests have also been demonstrated to be impaired, and self-confidence tests have also been shown to be low^{5,6}. Individuals who experience frequent losses of balance and falls may experience feelings of insecurity during activities. A number of studies have demonstrated that freezing has a profound and enduring impact on health-related quality of life (HRQoL)^{7,8}. As the

time of onset of freezing is uncertain and the efficacy of pharmacological, rehabilitative and surgical treatments is limited, it is evident that the QoL will be significantly diminished, particularly in terms of social participation and activities. Furthermore, freezing has been demonstrated to increase the likelihood of a fall⁹.

Freezing is a significant challenge for patients and their families, limiting in daily activities, causing a decline in QoL, and an increasing the risk of falls. This study aimed to compare the balance, activity-specific balance confidence, and QoL of patients with PD in the presence and absence of freezing, a highly prevalent and debilitating symptom.

METHOD

Design

This is a cross-sectional study

Setting and Participants

The study included individuals diagnosed with idiopathic PD, aged 50 years and older, with a

Mini-Mental Status Examination (MMSE) score of 24 and above, a Modified Hoehn & Yahr Scale (MHYS) score between 1-3, and who could walk independently on level ground. Individuals with concomitant neurologic disease, uncooperative behavior, significant musculoskeletal disorders, and vascular lower extremity pathology were excluded from the study. The patients with PD who participated in the study were divided into two groups: those who experienced motor freezing blocks were included in Group 1, and those who did not experience motor freezing blocks were included in Group 2. This study was conducted at the Neurology Outpatient Clinic of Nigde Omer Halisdemir University Training and Research Hospital in Turkey. Before the study, all participants were informed in detail about the study, and their written informed consent was obtained.

Data Collection Tools

Motor staging of PD was assessed using the Modified Hoehn & Yahr Scale (MHYS) and the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). After collecting demographic data, the Freezing of Gait (FOG)10 scale was used to evaluate the presence of motor freezing. Balance was assessed through the Tinetti Balance and Gait Test¹¹ and the Tandem Stance¹² and Gait Test¹³. The Activity-Specific Balance Confidence Scale (ABC-scale)¹⁴ measured patients' balance confidence. Lastly, quality of life (QoL) was evaluated using the Parkinson's Disease Questionnaire-8 (PDQ-8)¹⁵.

Demographic Data Form

To ascertain the demographic characteristics of the patients, a series of questions were posed regarding age, gender, height, weight, and body mass index (BMI). In addition, the occupations, educational status, and marital status of the patients were obtained. Regarding the medical history of the patients, the duration of the disease, medical history, and medications used were recorded.

Freezing of Gait Scale

The Freezing of Gait Scale, a widely used instrument in the literature, was employed to evaluate freezing. Patients who exhibited a motor freezing period were included in Group 1¹⁰.

Tinetti Balance and Gait Test

Patients' balance was assessed using the 'Tinetti Balance and Gait Test'. The Tinetti Balance and Gait Test provides useful information about an individual's ability to perform a variety of functional tasks comfortably¹¹. This test consists of two parts with a total of 16 questions. In the first part there are nine questions assessing balance and in the second part there are seven questions assessing gait. Each section is scored separately and in total. A total score of 18 or below after the Tinetti Balance and Gait Test indicates a high risk of falling; 19–24 points indicate a moderate risk of falling; and scores above 24 indicate a low risk of falling^{11,16}. A Turkish validity and reliability study was conducted by Ağırca in 2009¹⁷.

Tandem Stance Test

A tandem stance test was applied to evaluate static balance. During the test, the individual was asked to position the heel of one foot on the tip of the other foot. Those unable to do this independently were assisted, and their feet were brought to the desired position. While the individual maintained this position without support, the time until the individual's balance was disturbed was recorded with the help of a stopwatch. For individuals who did not exhibit any balance issues, the test was continued until 30 seconds had elapsed¹².

Tandem Gait Test

The Tandem Walking Test was employed to assess dynamic balance. Participants were instructed to walk ten steps at a comfortable pace in a straight line, wearing comfortable shoes, with the heel of one foot touching the toe

of the other foot and the hands on the chest. The elapsed time was recorded. The total number of steps taken by individuals who could not complete ten steps was also recorded¹³.

Activity Specific Balance Confidence Scale

The Activity Specific Balance Confidence Scale (ABC-scale) assessed patients' balance confidence during functional activities. The scale was developed by Powell and Myers in 1995¹⁴. The scale comprises 16 questions about activities of daily living, both within and outside the home. Respondents are asked to rate their confidence in the activity on a scale of 0 to 100% for each question. Low scores indicate a lack of confidence in performing the activity in question. Conversely, high scores indicate a high level of balance and confidence. The Turkish validity and reliability study of the scale was conducted by Ayhan et al¹⁸.

Parkinson's Disease Questionnaire-8

The abbreviated form of the PDQ-39 comprises one question selected from each of the eight domains of the PDQ-39: activities of daily living, physical discomfort, cognition, communication, emotional well-being, mobility, social support and stigma. The scores of the answers to the questions are summed and calculated. An increase in the total score of the questionnaire indicates a worsening quality of life¹⁵. Turkish validity and reliability study was conducted by Kahraman et al. in 2018¹⁹.

Unified Parkinson's Disease Rating Scale

A motor evaluation of the patients was conducted using the UPDRS scale. This scale was developed to assess motor performance, mental and emotional state, and activities of daily living in patients with PD. It also evaluates motor fluctuations, dyskinesias and autonomic dysfunction. The scale comprises four sections and 42 items. The first part assesses non-motor features of the disease, including thoughts, behaviors and affect. The second part consists of

activities of daily living. The third section encompasses a motor examination, while the fourth section addresses complications associated with treatment²⁰. Only the motor examination section was performed in the patients included in the study.

Modified Hoehn-Yahr Scale

The Hoehn and Yahr scale, developed by Margaret Hoehn and Melvin Yahr in 1967, is a staging system for PD. The scale comprises eight stages, and it is well established that the severity of symptoms increases as the disease progresses²¹. Individuals with MHYS 1-3 were included in the study. All subjects gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki and approval was obtained by the Ethics Committee of Nigde Omer Halisdemir University Non-Interventional Clinical Research (Project No: 2022-106).

Statistical Analysis

A post-hoc power analysis was conducted on data from the study, which included 'Tinetti Gait Test' of 38 individuals with motor freezing and 36 individuals with PD without motor freezing. The analysis was performed with an effect size of $d = 1.342$ and an (α) of 0.05, $(1-\beta)$ in 99% power. The statistical analysis was conducted using SPSS 26.0 (IBM SPSS Statistics 26 software, Armonk, NY; IBM Corp.). The mean and standard deviation values were calculated for normally distributed continuous variables, while categorical variables were defined by frequency and percentage. The data for groups 1 and 2 were analyzed using the independent sample t-test, one of the parametric methods. The differences between categorical variables were analyzed by chi-square analysis. Pearson correlation analysis was employed to elucidate the relationship between quality of life, activity-specific balance confidence, and motor freezing and balance.

RESULTS

A total of 74 individuals with idiopathic PD were included in this study, comprising 38 individuals with freezing (group 1) and 36 individuals without freezing (group 2). The mean age of group 1 was 72.34±9.49 years, while the mean age of group 2 was 69.94±7.78 years. The gender distribution of group 1 was 12 females (31.6%) and 26 males (68.4%), while group 2 had 11 females (30.6%) and 25 males (69.4%). In group 1, 37 patients reported an average of 3.56±2.57 falls in the previous year, while ten patients in group 2 reported an average of 1.20±0.42 falls in the previous year. Please refer to Table 1 for further demographic and descriptive information.

When the Tinetti balance score, Tinetti gait score, Tinetti total score, Tandem stance score, Tandem gait score, ABC-scale, and PDQ-8 were compared between groups 1 and 2, there was a significant difference between the groups ($p = 0.001$). When the Tandem gait score ($p = 0.615$) was compared, there was no difference between the groups (Table 2).

Table 1: Demographic and Descriptive Characteristics of the two Groups of PD.

Characteristics	Group 1 (n=38)	Group 2 (n=36)	p-value
	Means (SD) Min-Max	Means (SD) Min-Max	
Age (years)	72.34±9.49 54.00-87.00	69.94±7.78 53.00-84.00	0.240
Height (cm)	166.57±8.62 148.00-181.00	164.61±8.88 141.00-180.00	0.337
Weight (kg)	74.50±12.26 45.00-95.00	75.38±13.17 44.00-109.00	0.765
BMI (kg/m ²)	26.86±4.36 20.00-37.11	27.97±5.36 15.78-42.22	0.332
MMSE	25.44±1.32 24.00-29.00	25.88±1.54 24.00-29.00	0.191
Duration	4.10±3.61 1.00-15.00	2.94±3.45 1.00-16.00	0.163
UPDRS-motor	34.50±9.26 16.00-55.00	21.94±8.53 10.00-47.00	0.001*
MHYS	2.15±0.59 1.00-3.00	1.63±0.55 1.00-3.00	0.001*
Characteristics	n (%)	n (%)	p-value
Sex			
Women	12 (31.6)	11 (30.1)	0.924
Men	26 (68.4)	25 (69.4)	
MHYS			
Stage 1	4 (10.5)	9 (25.0)	0.001**
Stage 1.5	1 (2.6)	14 (38.9)	
Stage 2	21 (67.7)	10 (27.8)	
Stage 2.5	3 (7.9)	0 (0)	
Stage 3	9 (23.7)	3 (8.3)	
Education level			
Illiterate	3 (7.9)	5 (13.9)	0.177
Primary education	29 (76.3)	23 (63.9)	
High school	2 (5.3)	3 (8.3)	
University	4 (10.5)	5 (13.9)	
Marital status			
Married	25 (65.8)	28 (77.8)	0.253
Single	13 (34.2)	8 (22.2)	
Dominant extremity			
Right	37 (97.4)	36 (100)	0.514
Left	1 (2.6)	0 (0)	
Tremor			
Right	28 (77.8)	25 (71.4)	0.594
Left	8 (22.2)	10 (28.6)	
Upper extremity	35 (97.2)	33 (94.3)	0.614
Lower extremity	1 (2.8)	2 (5.7)	
Hearing equipment			
Yes	9 (23.7)	3 (8.3)	0.114
No	29 (76.3)	33 (91.7)	
Glasses			
Yes	16 (42.1)	10 (27.8)	0.230
No	22 (57.9)	26 (72.2)	
Assisitive equipment			
Yes	17 (44.7)	2 (5.6)	0.001**
No	21 (55.3)	34 (94.4)	

PD: Parkinson's disease, Group 1: people with freezing of Parkinson's disease, Group 2: people without freezing of Parkinson's disease, UPDRS-motor: Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MHYS:

Modified Hoehn-Yahr Scale, MMSE: Mini-mental status examination, n: number, %: percent, SD: standard deviation, cm: centimetre, kg: kilogramme, kg/m2: kilogramme/square metre, t: comparison of means with independent t-test, two-tailed **: Chi-square analysis.

Table II: Comparisons of the Scores of the Outcome Measures for the two Groups of PD.

Outcome measure	Group 1 (n=38) Median (IQR) Min-Max	Group 2 (n=36) Median (IQR) Min-Max	z	p-value	d
Tinetti balance score	16.50 (9.00) 5.49-25.00	23.00 (3.75) 16.00-26.00	-4.847	0.001*	1.342
Tinetti gait score	5.00 (4.00) 0.00-9.00	9.00 (1.75) 4.00-9.00	-4.359	0.001*	1.112
Tandem stance score	5.54 (22.26) 0.00-30.00	30.00 (19.31) 1.07-30.00	-3.375	0.001*	0.892
Tandem walking score	13.24 (9.37) 0.00-42.59	12.36 (6.03) 0.00-28.63	-0.503	0.615	0.121
ABC Scale	34.69 (53.12) 0.63-96.88	83.43 (32.50) 13.75-100.00	-4.734	0.001*	1.281
Outcome measure	Group 1 (n=38) Mean (SD) Min-max	Group 2 (n=36) Means (SD) Min-max	t	p-value	d
Tinetti total score	22.26±7.81 4.00-34.00	30.91±3.91 22.00-35.00	-5.968	0.001*	1.400
Step count	6.68±4.15 0.00-10.00	9.30±2.36 0.00-10.00	-3.312	0.001*	0.776
PDQ-8	46.21±25.82 3.13-96.88	23.26±18.47 0.00-62.50	4.375	0.001*	1.022

PD: Parkinson's disease, Group 1: people with freezing of Parkinson's disease, Group 2: people without freezing of Parkinson's disease, ABC Scale: Activities Specific Balance Confidence Scale, PDQ-8: Parkinson's disease quality of life-8, min: minimum, max: maximum, t: comparisons of means with independent t-test, two-tailed, z: comparisons of median with Mann Whitney-U test, d: Cohen's effect size.

The relationship between the scale of freezing while walking and other parameters was analysed and detailed in Table 3.

Table III: Associations Between Freezing and Balance, Balance Confidence and Quality of Life.

Variable	FOG		
	(%95, CI)	r	p
Tinetti balance score	-0.74 to -0.46	-0.620 ^{''}	0.001*
Tinetti gait score	-0.72 to -0.40	-0.580 ^{''}	0.001*
Tandem stance score	-0.61 to -0.23	-0.442 ^{''}	0.001*
Tandem walking score	-0.22 to 0.24	0.001 ^{''}	0.994
ABC Scale	-0.75 to -0.51	-0.651 ^{''}	0.001*
Tinetti total score	-0.78 to -0.49	-0.664 [']	0.001*
Step count	-0.64 to -0.24	-0.450 [']	0.001*
PDQ-8	0.38 to 0.72	0.567 [']	0.001*

FOG: Freezing of gait questionnaire, ABC Scale: Activities Specific Balance Confidence Scale, PDQ-8: Parkinson's disease quality of life-8, CI: confidence intervals, r: correlation coefficient, ' : Pearson correlation coefficient, '' : Spearman correlation coefficient, *: p<0.05

DISCUSSION

Seventy-four patients with idiopathic PD were included in the study, with and without motor

freezing. All patients underwent a comprehensive balance assessment, including Tinetti balance and gait assessment, tandem stance, and tandem gait. Additionally, balance confidence was determined using the ABC-Scale, and quality of life was assessed using the PDQ-8. It was observed that individuals with PD who experienced freezing exhibited impaired balance, reduced balance-specific activity confidence, and a more negative quality of life. Additionally, a correlation was found between freezing and quality of life, balance, and confidence in activities specific to balance.

In a systematic review and meta-analysis study, Zhao et al (2021) found that the prevalence of freezing blocks in PD ranged between 5-90%, with a prevalence of 38% in the early stage and 65% in the advanced stage²². They emphasized that FOG is very common in PD; it is a symptom that should be emphasized in clinical research and special assessment tools should be used in their study²². Aktürk et al. (2021) showed that the occurrence of freezing blocks while walking

was associated with bradykinesia, prolonged disease duration and advanced disease stage²³. Our study applied the FOG questionnaire, a widely used tool in the literature, and the UPDRS assessment to evaluate freezing. We found that individuals diagnosed with PD with freezing had more advanced disease stages and longer disease durations. However, there was no significant difference between the disease durations.

Gait and balance disorders are a significant issue for individuals with PD, leading to falls, immobility and loss of independence. Therefore, it is crucial to recognize motor freezing, gait and balance disorders in individuals with PD at an early stage³. Hasegawa et al. (2021) emphasized that individuals who experienced motor freezing fell more than those who did not, there was no difference between their postural oscillations, but the relationship with balance should be examined²⁴. Sarıcaoğlu et al. (2021), in their study examining the relationship between non-motor symptoms and balance, stated that non-motor symptoms affect balance²⁵. According to the results of this study, motor freezing negatively affected static and dynamic balance.

Motor freezing blocks while walking is an important symptom that increases the risk of falls in patients with PD, thus limiting activities of daily living. Activity-specific balance confidence is an important indicator of functional mobility and independence in elderly individuals. Albay and Tütüncü (2021) found that fear of falling affected the quality of life in individuals with PD and that individuals with a history of falls and balance problems had lower ABC²⁶. Castro et al. (2022) reported that falls are frequently observed in PD, but the reasons for this are unknown²⁷. They found that balance was more negatively affected in individuals with PD who experienced falls, environmental factors may increase falls, and balance confidence was lower in individuals with PD

with frequent falls²⁷. According to the results of our study, it is seen that the balance of individuals with PD who experience motor freezing blocks is more affected, falls are more frequent, and ABC is more negatively affected.

In PD, the neural basis of health-related quality of life remains unclear. Nakano et al. (2021) conducted a study to reveal which motor and non-motor symptoms affect health-related quality of life in PD and the neural networks most likely associated with it²⁸. They found that fear of falling, activities of daily living, FOG and autonomic dysfunction had significant effects on health-related QoL in PD and that brain networks consisting of the anterior cingulate cortex and temporo-parietal junction, which are responsible for the regulation of emotional behaviours, may affect quality of life in PD²⁸. Walton et al. (2015) emphasized that FOG negatively affects health-related quality of life, affects the lives of patients from the early period and triggers loss of independence and fear of movement⁸. This study found that the quality of life of patients who experienced freezing was more negatively affected.

Strengths and Limitations

The assessment methods used in this study are valid and reliable, as accepted by the literature. One of the study's strengths is investigating freezing blocks while walking, which is common in PD but often ignored in clinical evaluation and treatment. This study also examines the impact of this symptom on patients' lives from different aspects. It has been shown that motor freezing blocks have a significant impact on patients' balance, activity confidence and quality of life. However, comprehensive studies including non-motor symptoms can be planned with more objective balance assessment systems.

CONCLUSION

Healthcare teams and caregivers involved in the diagnosis and treatment process in PD must be

aware of the expected emergence of motor and non-motor symptoms as the disease progresses. Holistic treatment approaches must be considered when planning treatment, with appropriate treatment approaches included to address the impact of motor freezing blocks on the disease. In addition to medical treatment, it is crucial to emphasize physiotherapy methods to improve balance and to educate patients and caregivers on how to cope with this symptom.

Acknowledgements: The authors would like to thank all participants for their participation in the study.

Ethics Committee Approval: All subjects gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki and approval was obtained by the Ethics Committee of Nigde Omer Halisdemir University Non-Interventional Clinical Research (Project No: 2022-106).

Conflict of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Financial Disclosure: The authors declare that this study has received no financial support.

REFERENCES

1. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *The Lancet*. 2021; 397(10291):2284–2303.
2. Nutt JG, Bloem, BR, Giladi N, et al. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *The Lancet Neurol*. 2011;10(8):734–744.
3. Kwok JYY, Smith R, Chan LML, et al. Managing freezing of gait in Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol*. 2022; 269(6): 3310–3324.
4. Lewis S, Factor S, Giladi N, et al. Stepping up to meet the challenge of freezing of gait in Parkinson's disease. *Transl Neurodegener*. 2022;11(1): 23.
5. Cabrera-Martos I, Escamilla-Sevilla F, Marín-Romero B, et al. Balance ability and occupational performance in patients with Parkinson's disease and on-medication-state freezing of gait. *RNJ*. 2022;47(4):138–146.
6. Lichter DG, Benedict RHB, Hershey LA. Freezing of gait in parkinson's disease: risk factors, their interactions, and associated nonmotor symptoms. *J Parkinson's Dis*. 2021; 1:8857204.
7. Moore O, Peretz C, Giladi N. Freezing of gait affects quality of life of peoples with Parkinson's disease beyond its relationships with mobility and gait. *Mov Disord*. 2007; 22(15): 2192–2195.
8. Walton CC, Shine JM, Hall JM, et al. The major impact of freezing of gait on quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2015; 262(1):108–115.
9. Kerr GK, Worringham CJ, Cole MH, et al. Predictors of future falls in Parkinson disease. *J Neurol*. 2010; 75(2): 116–124.
10. Gilat M, Lígia Silva de Lima A, Bloem BR, et al. Freezing of gait: Promising avenues for future treatment. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2018; 52:7–16.
11. Kloos AD, Dal Bello-Haas V, Thome R, et al. Interrater and intrarater reliability of the Tinetti Balance Test for individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *JNPT*. 2004; 28(1):12-19.
12. Smithson F, Morris ME, Iansek R. Performance on clinical tests of balance in Parkinson's disease. *Phys Ther*. 1998;78(6): 577-592.
13. Robertson M, Gregory R. Concurrent validation of the tandem walk test as a measure of dynamic walking balance in a healthy population. *Phys Ther*. 2017; 4(1): 12.
14. Powell LE, Myers AM. The Activities-specific balance confidence (ABC) scale. *JAGS*. 1995;50(1): 28–34.
15. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, et al. The PDQ-8: development and validation of a short-form Parkinson's disease questionnaire. *Psychol Health*. 1997; 12(6): 805-814.
16. Lin MR, Hwang HF, Hu MH, et al. Psychometric comparisons of the timed up and go, one-leg stand, functional reach, and Tinetti balance measures in community-dwelling older people. *JAGS*. 2004;52(8): 1343-1348.
17. Ağırca D. Tinetti balance and gait assessment'in (Tinetti Denge ve Yürüme Değerlendirmesi)

Türkçeye uyarlanması, geçerlilik ve güvenilirliği: Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü: Denizli. 2019.

18. Ayhan Ç, Büyükturan Ö, Kirdi N, et al. The Turkish version of the activities specific balance confidence (abc) scale: its cultural adaptation, validation and reliability in older adults. *Turk J Geriatr.* 2014; 17(2): 157-163.

19. Kahraman T, Genç A, Söke F, et al. Validity and reliability of the Turkish version of the 8-item Parkinson's disease questionnaire. *Arch Neuropsychiatry.* 2018; 55(4): 337.

20. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008; 23(15): 2129-2170.

21. Rabey JM, Korczyn AD. The Hoehn and Yahr rating scale for Parkinson's disease. *Springer.*1995; 7-17.

22. Zhao N, Yang Y, Zhang L et al. Quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *CNS Neurosci Ther.* 2021; 27(3): 270-279.

23. Aktürk T, Güven H, Güven B, et al. Association of freezing of gait and clinical features in patients with

Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg.* 2021;121(1):153-159.

24. Hasegawa N, Maas KC, Shah VV, et al . Functional limits of stability and standing balance in people with Parkinson's disease with and without freezing of gait using wearable sensors. *Gait & Posture.* 2021; 87:123-129.

25. Saricaoglu M, Yilmaz NH, Ozer FF, et al. The correlation of non-motor symptoms and sleep on balance in Parkinson's disease patients with normal cognition and mild cognitive impairment. *Ir J Med Sci.* 2021;190(4):1577-1584.

26. Albay VB, Tutuncu M. Fear of falling: an independent factor affecting health-related quality of life in patients with Parkinson's disease. *Neurol India.* 2021; 69(3): 643-647.

27. Castro IPR, Valença GT, Pinto EB, et al. Predictors of Falls with Injuries in People with Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2022; 10(2): 258-268.

28. Nakano T, Kajiyama Y, Revankar GS, et al. Neural networks associated with quality of life in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021;89: 6-12.



Evaluation of Sleep Quality in Infants with Atopic Dermatitis and Their Mothers

Murat Özer¹, Selçuk Doğan²

1 Department of Pediatric Allergy and Immunology, Ordu Training and Research Hospital, Ordu, Turkey

2 Department of Pediatric Allergy and Immunology, Mardin Training and Research Hospital, Mardin, Turkey

Received: 01.10.2024; Revised: 08.11.2024; Accepted: 11.11.2024

Abstract

Aim: Atopic dermatitis (AD) is a chronic skin disease with relapses that are frequently encountered in infants. The relationship between AD and infant sleep is not clearly known, but it is an essential area of research because sleep plays a vital role in infant development. In this study, we aimed to evaluate the sleep quality of infants with AD and their mothers admitted to the pediatric allergy and immunology outpatient clinic and to examine the relationship with disease severity.

Methods: Eighty patients diagnosed with AD between 1-12 months of age and their mothers constituted the patient group. A control group was formed with 80 healthy infants of the same age group. The BISQ-R (Brief Infant Sleep Questionnaire-Revised) was used to assess the sleep quality of the infants in the patient and control groups, and the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) was used to determine the mothers' sleep quality.

Results: There was no statistically significant difference between the patient and control groups regarding age, gender, and maternal age. There was a statistically significant difference between the BISQ-R and PSQI scores of the patient and control groups ($p=0.002$, $p=0.001$, respectively). Infants and their mothers in the patient group had worse sleep quality compared to the control group. A moderate positive linear relationship was found between the objective SCORAD scores of the patients and the PSQI scores of the mothers ($p: 0.04$, $r: 0.32$). A highly negative linear relationship was found between the objective SCORAD scores of the patients and the BISQ-R scores ($p < 0.001$ $r: -0.78$). It was found that the presence of food allergy had a negative effect on infant and maternal sleep quality, whereas breastfeeding had a positive effect.

Conclusion: In this study, the presence of AD was found to negatively affect the sleep quality of the infant and the mother. As the severity of AD increases, the sleep quality of the infant and the mother is more negatively affected. AD patients with food allergies and their mothers should be monitored more closely for sleep disturbance. Encouraging mothers to breastfeed may positively affect infant and maternal sleep quality.

Keywords: Atopic dermatitis, infant, BISQ-R, PSQI.

DOI: 10.5798/dicletip.1608077

Correspondence / Yazışma Adresi: Murat Özer, Division of Pediatric Allergy and Immunology Ordu Training and Research Hospital Ordu, Turkey e-mail: drmuratozer@yahoo.com

Atopik Dermatit tanılı infant ve annelerinin uyku kalitesinin değerlendirilmesi

Öz

Amaç: Atopik dermatit (AD) infantlarda sıklıkla karşılaşılan, relapslar ile seyreden kronik bir deri hastalığıdır. AD ile infantın uykusu arasındaki ilişki net olarak bilinmemekte olup, uykunun bebek gelişiminde önemli bir rol oynaması nedeniyle önemli bir araştırma alanıdır. Bu çalışmada çocuk alerji ve immünoloji polikliniğine başvuran AD tanılı infant ve annelerinin uyku kalitelerinin değerlendirilmesi ve hastalık şiddeti ile olan ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: 1 ile 12 aylık AD tanısı alan 80 hasta ve anneleri hasta grubunu oluşturdu. Aynı yaş grubu 80 sağlıklı infant ile de kontrol grubu oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubundaki infantların uyku kalitesini değerlendirmek için "BISQ-R (Kısa Bebek Uyku Anketi-Revize)"; annelerin uyku kalitesinin değerlendirilmesi için "PUKI (Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi)" kullanıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet ve anne yaşı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Hasta ve kontrol gruplarının BISQ-R ve PUKI skorları arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (sırası ile $p = 0.002$, $p = 0.001$). Hasta grubundaki infant ve annelerinin kontrol grubuna göre uyku kalitelerinin daha kötü olduğu görüldü. Hastaların objektif SCORAD skorları ile annelerin PUKI skorları arasında pozitif yönde orta düzeyde doğrusal bir ilişki saptandı ($p: 0.04$ $r: 0.32$). Hastaların objektif SCORAD skorları ile BISQ-R skorları arasında negatif yönde yüksek düzeyde doğrusal bir ilişki saptandı ($p < 0.001$, $r: -0.78$). İnfantın ve annenin uyku kalitesini besin alerjisi varlığının olumsuz, emzirmenin ise olumlu etkilediği saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada AD varlığının, infantın ve annenin uyku kalitesini olumsuz etkilediği saptanmıştır. AD'nin şiddeti arttıkça infant ve annenin uyku kalitesi daha olumsuz etkilenmektedir. Besin alerjisi bulunan AD hastalarının ve annelerinin uyku bozukluğu açısından daha yakın izlenmesi gerekmektedir. Emzirmeye teşvik etmek infant ve annenin uyku kalitesini olumlu yönde etkileyebilir.

Anahtar kelimeler: Atopik dermatit, infant, BISQ-R, PUKI.

INTRODUCTION

Atopic dermatitis (AD), commonly known as eczema, is the predominant chronic inflammatory skin condition, impacting 15% to 20% of infants and children and 3% to 10% of adults globally. It presents as erythematous skin, pruritus, and diminished sleep quality and overall well-being for both patients and caregivers^{1,2}.

One of the worst parts of AD, according to both parents and children, is the disruption of sleep, which is mainly brought on and made worse by pruritus. Sleep disturbance and the severity of AD were positively correlated in earlier research³. Few studies have examined the effect of AD on the sleep quality of the mother and her baby. These studies have consistently shown adverse outcomes, such as difficulty falling asleep, increased nocturnal waking, and involuntary early morning awakening². Research in this field is limited and usually focuses on children rather than infants.

Therefore, our knowledge of sleep quality in infants with AD and their parents is limited.

This study aimed to evaluate the sleep quality of infants with AD and their mothers admitted to the pediatric allergy and immunology outpatient clinic and to examine its relationship with disease severity.

METHODS

The study was conducted at the pediatric allergy and immunology clinic of Ordu Training and Research Hospital between January 1, 2024, and June 30, 2024. The study included 80 patients aged 1-12 months and their mothers, who were diagnosed with AD according to the Hanifin-Rajka criteria. The control group consisted of 80 patients aged 1-12 months without any health and sleep problems and their mothers. The inclusion criteria were that the child diagnosed with AD did not have any other allergic and concomitant chronic diseases and that there were no other individuals with allergic and concomitant chronic diseases in the

family. Similarly, the infants in the control group had no allergic and concomitant chronic diseases, and no other family members with allergic and concomitant chronic diseases were included in the study. As the primary caregiver of the infants was the mother, only the mother was included in the study. Cases in which the primary caregiver was not the mother were excluded from the study. As the mother was not a confounding factor in assessing sleep quality, only parents with a single child were included in the study. Permission for the study was obtained from the Ordu University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (E-14647249-000-1014154) and Ordu Provincial Health Directorate.

Age, sex, age at AD diagnosis, maternal age, and breastfeeding status were assessed. Disease severity was evaluated by the same physician using the objective SCORAD index. Skin prick test (SPT) results, hemograms, and specific immunoglobulin E (IgE) values, if performed, were recorded.

"The Brief Infant Sleep Questionnaire-revised (BISQ-R)" was used to evaluate the sleep quality of infants in the patient and control groups, and the "Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)" was used to evaluate the sleep quality of the mothers. The BISQ-R and the PSQI were administered to infants before treating AD.

Skin Prick Test

Infants underwent SPT for food allergens (cow's milk, egg yolk, egg white, wheat, hazelnut, walnut, peanut, and soybean), which are frequently encountered in our country and in the region where the study was conducted (Diater Laboratorio de Diagnóstico y Aplicaciones Terapéutica, Leganés, Madrid). The test response was evaluated by the person administering the test after 15 min. Test results were considered positive if the measured wheal diameter was 3 mm or more compared to the negative control.

Brief Infant Sleep Questionnaire-Revised

It was used to assess the sleep status of infants and children aged 0-36 months. All the mothers participating in the study completed the BISQ-R. It was developed by Sadeh et al. to test for the presence of sleep problems by assessing parents' views on infant sleep⁴. Boran et al. conducted a Turkish validity and reliability study of the questionnaire in 2014 and reported that it could be used to evaluate sleep-related problems in children aged 0-36 months⁵. The original scale was revised in 2019 by Mindell et al⁶. The lower the BISQ-R score, the poorer the sleep quality. The BISQ-R contains 33 questions based on an assessment of the last two weeks—three subscales for scoring (infant sleep, parental perception, and parental behavior). The total score is calculated as the average of the three subscales. It ranges from 0 to 100, with higher scores indicating better sleep quality, more positive perceptions of infant sleep, and parental behaviors that promote healthy sleep⁴⁻⁶.

Pittsburgh Sleep Quality Index

All the mothers participating in the study completed the PSQI, which assesses sleep quality. The PSQI was developed by Buysse et al. to evaluate sleep quality in the last month⁷. The validity and reliability of the scale in our country were assessed by Ağargün et al⁸. The PSQI is used to define good or poor sleep quality rather than the presence or absence of a disease that causes sleep disturbance. The higher the PSQI score, the poorer the sleep quality. The PSQI consists of 7 components (subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep disturbance, use of sleep medication, and daytime dysfunction). Each component is scored on a 0-3 point scale. The sum of these seven component scores gives the total PSQI score. The total PSQI score ranges from 0 to 21. Individuals with a total score of 5 or less are considered to have "good" sleep

quality, while individuals with a score above 5 are considered to have "poor" sleep quality^{7,8}.

Objective SCORAD Index

Disease severity was assessed by the same physician for all patients using the objective SCORAD index. The objective SCORAD index was calculated by "excluding subjective symptoms" of the SCORAD index, obtained by measuring only prevalence (A) and severity (B). It is obtained by measuring only prevalence (A) and severity (B) (objective SCORAD=A/5+7B/2). The maximum score is 83.

Statistical Analysis

The statistical software SPSS was used to conduct the analyses. Visually, using probability graphs and histograms and analytically, using Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk tests, the variables were checked for conformance to a normal distribution. For properly distributed variables, descriptive statistics are shown as mean and standard deviation; for non-normally distributed variables, they are shown as median. In cases where the data distribution was not expected, the Mann-Whitney test was utilized instead of the Student's t-test for comparing quantitative variables. The chi-square test was employed to compare the qualitative variables. P less than 0.05 was determined to be statistically significant.

RESULTS

The median age of the infants in the patient group (n=80) was seven months (6-9), and 52.5% (n=42) were male. The median age of the infants in the control group (n=80) was six months (5-9), and 55% (n=44) were male. There was no statistically significant difference between the patient and control groups regarding age or sex (p=0.06). There were no statistically significant differences between the mothers' ages (Table 1).

Table 1: Comparison of the study group in terms of demographic, clinical, laboratory, BISQ-R score and PSQI score

	Patient group (n=80)	Control group (n=80)	p
Age (month)*	7 (6-9)	6 (5-9)	0.6
Age of mother*	27 (24-32)	29 (23-33)	0.3
Gender **			
Male	42 (52.5)	44 (55)	0.7
Girl	38 (47.5)	36 (45)	
Total BISQ-R score***	40.5 (±23.1)	61.1 (±20.3)	0.002
Total maternal PSQI score*	7.5 (3-12)	5 (3-8.75)	0.001

*: Median (Interquartile range)**: n (%) ***: Mean (±Standard deviation) BISQ-R: Brief Infant Sleep Questionnaire-Revised PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index

The mean BISQ-R score was 40.5 (±23.1) in the patient group and 61.1 (±20.3) in the control group, and a statistically significant difference was found between the two groups (p = 0.002). The median PSQI score was 7.5 (3-12) in the mothers of the patient group and five (3-8.75) in those of the control group, and a statistically significant difference was found between the two groups (p = 0.001).

In the patient group, the age of onset of the first AD complaint was five (3-6) months, and the most common site of initial involvement was the head and neck region. When the patients were classified as "mild, moderate, and severe" according to the objective SCORAD index, the "moderate severity" group had the largest number of patients. The other clinical and laboratory characteristics of the AD group are shown in Table 2.

Table II: Clinical and laboratory data of the patient group

	Patient group (n=80)
Age at onset of first AD complaints (month)*	5 (3-6)
Site of onset of first AD complaints*	
Head	57 (71.3)
Extremity	16 (20)
Neck	4 (5)
Body	3 (3.8)
Objective SCORAD score*	27.5 (14-36.75)
Objective SCORAD index (Disease severity)**	
Mild	27 (33,8)
Moderate	41 (51,2)
Severe	12 (15)
Total serum IgE (IU/L)*	72.5 (45.2-141)
Percentage of eosinophils (%)*	2 (1-4)
Absolute eosinophil count (/mm3)*	230 (110-335)

*: Median (Interquartile range)**: n (%)AD: Atopic dermatitis
SCORAD: Severity scoring of atopic dermatitis

A moderate positive linear relationship was found between the objective SCORAD scores of the patients and the PSQI scores of the mothers ($p = 0.04$, $r = 0.32$). A highly negative linear relationship was found between the objective SCORAD scores of the patients and BISQ-R scores ($p < 0.001$, $r = -0.78$). The comparison of PSQI and BISQ-R scores according to the severity of atopic dermatitis is shown in Table 3.

Table III: Evaluation of sleep quality in patients with atopic dermatitis according to disease severity groups

	Mild	Moderate	Severe	P
BISQ-R, total score*	20.1 (± 23.7)	45.3 (± 19.7)	62.25 (± 12.7)	0.001
PSQI, total score**	9 (4-14)	8 (3-12)	4 (3-4.75)	0.012

BISQ-R: Brief Infant Sleep Questionnaire-Revised PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index *: Mean (\pm standard deviation) **: Median (Interquartile range)

In the patient group, 25 (31.3%) mothers completely discontinued breastfeeding at the time of recruitment, while 55 (68.8%) mothers continued breastfeeding. The median PSQI score was 9.6 in mothers who completely discontinued breastfeeding and 6.6 in mothers who did not; there was a statistically significant

difference between them ($p = 0.012$). The median BISQ-R score of infants of mothers who completely discontinued breastfeeding was 29.7 compared to 45.4 in mothers who did not completely discontinue breastfeeding; this difference was statistically significant ($p = 0.001$).

Patients with at least one positive SPT result with the specified nutrient antigens were defined as "SPT positive," and patients with negative results for all nutrient antigens were described as "SPT negative." The SPT was positive in 24 (30%) patients and negative in 56 (70%) patients. The median PSQI scores were 10.6 in SPT positive patients and 6.2 in SPT negative patients, respectively, with a statistically significant difference ($p < 0.001$). The mean BISQ-R scores were 29.7 in SPT positive patients and 45.3 in SPT and SPT-negative patients, respectively, with a statistically significant difference ($p = 0.005$).

DISCUSSION

AD is a chronic skin disease affecting up to 15% of infants and has a high relapse rate². Although the effects of AD on the sleep patterns of mothers and children have been studied in the past, little is known about the relationship between infantile AD and the quantity and quality of sleep. This study found that AD negatively affects infant and maternal sleep quality. As the severity of AD increased, the sleep quality of infants and mothers was negatively affected at a higher rate. It has been shown that as the infant's sleep quality improves, the mother's sleep quality also improves.

Although the clinical manifestations of atopic dermatitis occur at any period of life, they most commonly begin in the head and neck region between 3 and 6 months of age. It is characterized by recurrent eczematous lesions, the characteristics of which vary according to the course of the disease². In our study, it was

observed that the lesions mostly started in the first 3-6 months of life and in the head-neck region, which is in accordance with the literature.

At all stages of the disease, dry skin and severe itching affect quality of life. Pruritus is also reported to be a major contributor to sleep disturbances. It has been reported that pruritus, circadian rhythm disturbance, and changes in the immunologic system may be effective⁹. Sleep disorders have been shown to be present in 47-80% of pediatric patients with AD. The most commonly reported sleep disturbances in children and adults with AD include difficulty initiating sleep, recurrent nocturnal awakenings, and excessive daytime somnolence. Children diagnosed with AD reported challenges in morning awakening and prolonged wakefulness post-bedtime⁹. In our study, we found that infants with AD and their mothers had poor sleep quality compared to healthy infants and mothers in the control group.

In a study conducted by Kahn et al. in 2019, the sleep quality of 10 patients with moderate and severe AD aged between 6 months and 15 years was evaluated, and a significant improvement in sleep quality was observed after AD treatment¹⁰. In our country, Sarı et al. evaluated the sleep quality of the mothers of 50 patients diagnosed with AD between the ages of 6 months and 6 years with PSQI in 2020 and showed that they had significantly worse sleep quality compared to the healthy group ($p < 0.001$)¹¹. To the best of our knowledge, no research has examined how well newborns with AD sleep. In many studies, infants have been compared with older children. However, the infant period includes a very special sleep period and differs from other age groups. Our study showed that AD in infants negatively affected both infant and maternal sleep quality. In addition, as the severity of AD in infants

increases, the sleep quality of both the mother and infant becomes more negatively affected.

In our study, the sleep quality of mothers who completely discontinued breastfeeding was worse than that of mothers who did not completely discontinue breastfeeding. In addition, the sleep quality of infants who were still breastfeeding was better than that of infants who had completely stopped breastfeeding. Our findings suggest that breastfeeding improves sleep quality in both mothers and infants. This finding is based on the fact that parents prepare formula when they wake up to feed their babies at night, unlike breast milk, which is always ready and has an appropriate temperature and ideal nutrient composition. The process of preparing formula interrupts mothers' sleep. A study in the United States found that women who exclusively breastfed averaged 30 minutes more sleep at night compared to those who used formula¹². Prolactin and other lactation hormones assist moms in adjusting to the demands of raising their children, which can include sleep disturbances¹³.

Filiz et al. showed that food allergies negatively affect the sleep quality of children and their mothers¹⁴. Our study similarly demonstrated that the sleep quality of AD patients with food allergies, as well as their mothers, was inferior to that of the control group. This may be associated with food allergies intensifying atopic dermatitis¹⁵.

Sleep is an essential physiological need for infants and mothers, and its impaired quality is associated with many comorbid conditions. The findings of the current study indicate that more severe AD is linked to worse infantile sleep outcomes because insufficient sleep in babies has been linked to mood disorders and has been linked to behavioral and attention-regulation difficulties in later life¹⁶. Numerous studies have proposed or demonstrated a link between sleep disturbances and adverse outcomes in children

with AD. Behavioral problems (e.g., excessive dependency, clinginess, and fearfulness), headaches, impaired child daytime functioning (e.g., impaired social activities and school performance), obesity, growth impairment, and impaired cognitive functioning are some of these. There is also an increased frequency of AD-related absences from daycare or school^{7,17}. It may be an appropriate approach to evaluate infants with moderate-to-severe AD and atopy on SPT in terms of sleep and routine recommendations.

This study provides an overview of the relationship between AD and sleep disorders, as there is very little data in the literature on this topic. Our results are limited by the fact that they rely in part on proxy measures, like parental questionnaires rather than patient ones, and actigraphy, which is limited to inferring patterns of movement rather than being able to definitively determine whether a subject is asleep. Moreover, research utilizing subjective and objective measures of sleep disturbances has revealed some discrepancies in their assessment. There are very few studies on infant sleep quality in AD; therefore, some of our findings could not be adequately discussed. We did not have a numerical parameter to measure sleep, but we obtained information about the mothers and their infants. Another limitation of our study is that it did not evaluate the effect of atopic dermatitis treatment on sleep quality. The most crucial point of our research is that it is one of the first to focus on sleep quality, including only infant AD patients and their mothers.

CONCLUSION

In our study evaluating the sleep quality of infants diagnosed with atopic dermatitis and their mothers who are primary caregivers, it was shown that AD negatively affected the sleep quality of the infant and the mother, and the sleep quality of the mother and infant was more negatively impacted as the severity of the

disease increased. Food allergies had a negative effect on infant and maternal sleep quality, whereas breastfeeding had a positive impact. Sleep quality can be improved by the early detection of AD and appropriate treatment approaches. Encouraging mothers to breastfeed is also essential in this process. To improve the health and quality of life for mothers and their infants, future multicenter prospective studies on the pathophysiology and treatment of these sleep disorders are necessary.

Ethics Committee Approval: Ethical protocol was approved by Ordu University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee, approval number (E-14647249-000-1014154).

Conflict of Interest: The authors declared conflicts of interest.

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

REFERENCES

1. Chu DK, Chu AW, Rayner DG, et al. Topical treatments for atopic dermatitis (eczema): systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2023; 52(6):1493-1519.
2. Harbottle Z, Nötzel A, Golding MA, et al. Infantile atopic dermatitis-increasing severity predicts negative impacts on maternal and infant sleep: a mixed methods study. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2024;20(1):21.
3. Lee DG, Gui XY, Mukovozov I, Fleming P, Lynde C. Sleep Disturbances in Children With Atopic Dermatitis: A Scoping Review. *J Cutan Med Surg.* 2023 Mar-Apr;27(2):157-164
4. Sadeh A. A brief screening questionnaire for infant sleep problems: validation and findings for an Internet sample. *Pediatrics.* 2004;113(6):e570-e7.
5. Boran P, Ay P, Akbarzade A, et al. Translation of the extended "Infant Short Sleep Questionnaire" into Turkish and its application in infants. *Marmara Medical Journal.* 2014;27(3):178-83.
6. Mindell JA, Gould RA, Tikotzy L, et al. Norm-referenced scoring system for the brief infant sleep

- questionnaire-revised (BISQ-R). *Sleep Med.* 2019;63:106-14.
7. Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-213.
8. Agargun M. Validity and reliability of Pittsburgh sleep quality index. *Turk Psikiyatri Derg* . 1996;7:107-15.
9. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(1S):S1-S18.
10. Kahn D, Iturriaga C, Bertran K, et al. Sleep quality in children with atopic dermatitis during flares and after treatment. *Sleep Sci.* 2020;13(02):172-5.
11. Sarı S, Soysal DG, Turkeli A. Evaluation of quality of life and sleep in family members of children with atopic dermatitis. *Pam Med J.* 2022;15(3):475-83.
12. Doan T, Gay CL, Kennedy HP, et al. Nighttime breastfeeding behavior is associated with more nocturnal sleep among first-time mothers at one month postpartum. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(3):313-9.
13. Modak A, Ronghe V, Gomase KP. The Psychological Benefits of Breastfeeding: Fostering Maternal Well-Being and Child Development. *Cureus.* 2023; 9;15(10).
14. Filiz S, Keleş Ş, Akbulut U, et al. Sleep disturbances and affecting factors in young children with food allergy and their mothers. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020;48(2):158-64.
15. Čelakovská J, Bukač J. The severity of atopic dermatitis and analysis of the food hypersensitivity reactions. *Food and Agricultural Immunology.* 2015;26(6):896-908.
16. De Beritto TV. Newborn sleep: patterns, interventions, and outcomes. *Pediatr Ann.* 2020;49(2):e82-e7.
17. Gerner T, Haugaard J, Vestergaard C, et al. Disease severity and trigger factors in Danish children with atopic dermatitis: a nationwide study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(4):948-57.



Toxoplasma, Rubella and Cytomegalovirus Seroprevalence and Distribution by Age in Pregnant Women in Diyarbakir: Eight Years Experience

Zeynep Ayaydın¹, Ayse Batgi Azarkan², Özge Alkan Bilik³, Ali Cem Tekin⁴, Yalcın Dicle¹

¹ Artuklu University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Mardin, Turkey

² Health Sciences University, Diyarbakir Gazi Yasargil Training and Research Hospital, Obstetrics and Pediatrics Annex Building, Department of Medical Microbiology, Diyarbakir, Turkey

³ Selahaddin Eyyübi State Hospital, Department of Medical Microbiology, Diyarbakir, Turkey

⁴ Health Sciences University, Diyarbakir Gazi Yasargil Training and Research Hospital, Department of Medical Microbiology, Diyarbakir, Turkey

Received: 09.07.2024; Revised: 11.11.2024; Accepted: 15.11.2024

Abstract

Objective: Toxoplasma, rubella and cytomegalovirus (CMV) infections can cause malformations in the fetus, usually in the first three months of pregnancy. In this study, we aimed to examine the distribution of Immunoglobulin M (IgM) type and immunoglobulin G (IgG) type antibodies against toxoplasma, rubella and CMV in pregnant women in XXX over an 8-year period according to age groups.

Methods: Pregnant women aged 15-49 years who applied to our hospital between 2015-2022 were included in this study. IgM and IgG antibodies for toxoplasma, rubella and CMV were studied with the Triturus automatic ELISA (Grifols SA, Barcelona, Spain) system and the Dia. ProDiagnostic Bioprobes (Milan, Italy) brand kit. Relationships between age groups and antibody seropositivity were investigated with the chi-square method at the $p < 0.05$ significance level.

Results: IgM and IgG positivity values were 170 (0.8%) and 4455 (35.2%) for toxoplasma, 12 (0.1%) and 8711 (91.2%) for rubella, and 133 (1.5%) for CMV and 5012 (98.7%). While there was a statistically significant difference ($\chi^2 = 233.250$, $p = 0.00$) in the distribution of toxoplasma IgG seropositivity according to age groups, there was no significant difference in the distribution of other antibodies.

Conclusion: There was a high rate of CMV and rubella seropositivity in pregnant women in our region. Toxoplasma IgG seropositivity was found to increase with age. However, seronegativity rates were still high. For this reason, pregnant women should continue to be screened, parasite vaccinations of pets should not be neglected, and seronegative pregnant women should stay away from undercooked meat and vegetables.

Keywords: Pregnancy, Seroprevalence, Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus

DOI: 10.5798/dicletip.1608084

Correspondence / Yazışma Adresi: Zeynep Ayaydın, Artuklu University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Mardin, Turkey e-mail: zeynepayaydin@gmail.com

Diyarbakır Şehrindeki Gebe Kadınlarda Toksoplazma, Rubella ve Sitomegalovirüs Seroprevalansı ve Yaşa Göre Dağılımı: 8 Yıllık Deneyim

Öz

Giriş: Toksoplazma, rubella ve sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları genellikle hamileliğin ilk üç ayında fetüste malformasyonlara neden olabilirler. Bu çalışmada XXX şehrinde 8 yıllık süreçte gebelerde toksoplazma, rubella ve CMV'ye karşı immünglobulin M (IgM) tipi ve immünglobulin G (IgG) tipi antikorların yaş gruplarına göre dağılımını incelemeyi amaçladık.

Yöntemler: Bu çalışmaya 2015-2022 yılları arasında hastanemize başvuran 15-49 yaş arası gebeler dahil edildi. Toksoplazma, rubella ve CMV için IgM ve IgG antikorları, Triturus otomatik ELISA (Grifols SA, Barselona, İspanya) sistemi ve Dia. ProDiagnostic Bioprobes (Milan, İtalya) marka kit ile çalışıldı. Yaş grupları ve antikor seropozitiflikleri arasındaki ilişkiler ki-kare yöntemiyle $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde araştırıldı.

Bulgular: IgM ve IgG pozitiflikleri toksoplazma için 170 (%0,8) ve 4455 (%35,2), rubella için 12 (%0,1) ve 8711 (%91,2), CMV için ise 133 (%1,5) ve 5012 (%98,7) idi. Yaş gruplarına göre toksoplazma IgG seropozitifliğinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı ($\chi^2 = 233,250$, $p = 0,00$) farklılık bulunurken, diğer antikorların dağılımında anlamlı bir farklılık yoktu.

Sonuç: Bölgemizdeki gebelerde yüksek oranda CMV ve rubella seropozitifliği mevcuttu. Toksoplazma IgG seropozitifliğinin yaşla birlikte arttığı bulundu. Ancak seronegatiflik oranları hala yüksekti. Bu sebeple gebelerde tarama yapılmaya devam edilmeli, evcil hayvanların parazit aşıları ihmal edilmemeli, seronegatif gebeler az pişmiş et ve sebzelere uzak durmalıdır.

Anahtar kelimeler: Gebelik, Seroprevalans, Toksoplazma, Rubella, Sitomegalovirüs.

INTRODUCTION

Toxoplasma, rubella, and cytomegalovirus (CMV) infections can occur in individuals of all ages and are typically without symptoms in the general population. However, when these infections occur in the first trimester of pregnancy, they cause fetal malformations. IgM-type antibodies against toxoplasma, rubella and CMV indicate primary or recurrent infection, while IgG-type antibodies indicate previous infection. After the formation of IgG-type antibodies, IgM-type antibodies may become negative or remain positive for a long time¹.

Toxoplasmosis is an infection caused by *Toxoplasma gondii*. Ninety percent of infants with congenital toxoplasmosis are asymptomatic in the neonatal period. In the later period, severe clinical situations such as hydrocephalus, intracranial calcifications, chorioretinitis, and mental retardation may develop. To prevent these life-threatening situations, screening and monitoring pregnant women for toxoplasmosis is very important. Although it has a mild course in the mother and in childhood, the rubella virus infection can cause serious fetal problems. CMV infection may

cause chorioretinitis, mental retardation, and cerebral calcification in the fetus². Screening pregnant women for toxoplasma, rubella and CMV infections is still a controversial issue. In order to decide whether routine screening for these agents should be performed in the antenatal follow-up of pregnant women in a region, it is very important to know the seropositivity rates in that region.

The aim of our study was to determine the distribution of seropositivity rates of IgM and IgG antibodies of toxoplasma, rubella, and CMV in pregnant women during 8-year period in XXX and its surroundings. There is no study in the literature with such comprehensive data in our region.

METHODS

This study is a retrospective cross-sectional study. The IgM and IgG antibody of toxoplasma ($n = 35,049$), rubella ($n = 21,943$), and CMV ($n = 13,935$) were evaluated by the Triturus automatic ELISA (Grifols SA, Barcelona, Spain) method and the Dia.ProDiagnostic Bioprobes (Milan, Italy) brand commercial test kit in

pregnant women who applied to the obstetrics and gynecology outpatient clinics in our hospital between January 2015 and December 2022. The study population were divided into three groups by age (15–25, 26–35, and 36–49 years).

Statistical Analysis

In this study, categorical variables were shown as numbers and percentages. Comparisons were made between age groups and antibody seropositivity with the chi-square test for statistical significance at the $p < 0.05$ level.

Ethical Approval

The study received ethical authorization from Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of XXX Training and Research Hospital on July 14, 2023, with approval number 463.

RESULTS

Toxoplasma IgM and IgG positivity were detected in 170 (0.8%) and 4455 (35.2%) (Table I); Rubella IgM and IgG positivity were 12

(0.1%) and 8711 (91.2%) (Table II); CMV IgM and IgG positivity were 133 (1.5%) and 5012 (98.7%) (Table III), respectively. Statistically significant differences in the distribution of toxoplasma IgG seropositivity by age group ($\chi^2 = 233.250$, $p = 0.00$) have been detected. Toxoplasma IgG seropositivity also increases with age. No significant difference was found in the distribution of other antibodies according to age groups.

The mean age of the pregnant women included in our study was 28.3 years. Table I, Table II, and Table III show the seropositivity rates and statistical evaluation for toxoplasma ($n = 35.049$), rubella ($n = 21.966$), and CMV ($n = 13.935$) in each age group of pregnant women. The number and percentage of seropositivity of IgG antibodies for toxoplasma, rubella, and CMV in the studied serum samples were 4455 (35.2%), 8711 (91.2%), and 5012 (98.7%), respectively. The number and percentage of seropositivity for IgM antibodies were 170 (0.8%), 12 (0.1%), and 133 (1.5%), respectively.

Table I: Distribution of anti-Toxoplasma positivity according to age groups

Age Groups (Year)	Anti-Toxoplasma IgG			Anti-Toxoplasma IgM			Toxoplasma IgG Avidite		
	(-)	(+)	p	(-)	(+)	p	Number of Low Avidity Patients	Number of High Avidity Patients	
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
15-25	3510 (72,0)	1364 (28,0)	$\chi^2=233.25$	8937 (99,2)	71 (0,8)	0.84	0 (0,0)	71 (100)	
26-35	3854 (62,4)	2324 (37,6)		10499 (99,2)	80 (0,8)		$\chi^2=0.332$	28 (35,0)	52 (65,0)
36-49	850 (52,6)	767 (47,4)		2774 (99,3)	19 (0,7)			7 (36,8)	12 (63,2)
Total	8214 (64,8)	4455 (35,2)		22210 (99,2)	170 (0,8)		35 (20,6)	135 (79,4)	

According to Table I, a statistically significant ($\chi^2 = 233.250$, $p = 0.00$) difference was found in the distribution of toxoplasma IgG seropositivity according to age groups.

Toxoplasma IgG seropositivity increased with increasing age. There was no significant difference between age groups in terms of IgM antibodies ($\chi^2 = 0.33$, $p = 0.84$).

Table II: Distribution of anti-Rubella positivity according to age groups

Age Groups (Year)	Anti-Rubella IgG			Anti-Rubella IgM		
	(-)	(+)	p	(-)	(+)	p
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
15-25	304 (8,4)	3319 (91,6)	0.09 $\chi^2=4.658$	4837 (99,98)	1 (0,02)	0.09 $\chi^2=4.815$
26-35	403 (8,6)	4274 (91,4)		5981 (99,85)	9 (0,15)	
36-49	129 (10,4)	1118 (89,6)		1589 (99,87)	2 (0,13)	
Total	836 (8,8)	8711 (91,2)		12407 (99,90)	12 (0,10)	

According to Table II, no significant difference was found between the age groups for both IgG seropositivity ($\chi^2 = 4.658$, $p = 0.09$) and IgM seropositivity ($\chi^2 = 4.815$, $p = 0.09$) for rubella antibodies. Rubella IgG/IgM positivity rate was determined as 5/12 (41.7%).

Table III: Distribution of anti-CMV positivity according to age groups

Age Groups (Year)	Anti-CMV IgG			Anti-CMV IgM		
	(-)	(+)	p	(-)	(+)	p
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
15-25	23 (1,3)	1782 (98,7)	0.64 $\chi^2=0.887$	3080 (98,3)	54 (1,7)	0.44 $\chi^2=1.629$
26-35	35 (1,4)	2564 (98,6)		4467 (98,6)	63 (1,4)	
36-49	6 (0,9)	666 (99,1)		1179 (98,7)	16 (1,3)	
Total	64 (1,3)	5012 (98,7)		8726 (98,5)	133 (1,5)	

According to Table III, there was no significant difference between the age groups for both IgG seropositivity ($\chi^2 = 0.887$, $p = 0.64$) and IgM seropositivity ($\chi^2 = 1.629$, $p = 0.44$) for CMV antibodies. CMV IgG/IgM positivity rate was determined as 49/133 (36.8%).

Table IV: Antibody seroprevalence in the 15-17 age group

Antibodies	Age Group (15-17 Years)		Toplam (n)
	Positive (%n)	Negative (%n)	
Anti-Toxoplasma IgM	2 (0,72)	418 (38,38)	624 (45,68)
Anti-Toxoplasma IgG	43 (15,52)	161 (14,78)	
Anti-Rubella IgM	0 (0,00)	398 (36,54)	604 (44,22)
Anti-Rubella IgG	183(66,06)	23 (2,11)	
Anti-CMV IgM	1 (0,36)	89 (8,17)	138 (10,10)
Anti-CMV IgG	48 (17,32)	0 (0,00)	
Toplam	277 (100)	1089 (100)	1366

According to Table IV, IgM and IgG antibody positivity was detected in 277 (20,28%) of 1366 patients in the 15-17 age group.

DISCUSSION

Toxoplasma, rubella, and CMV infections transmitted during pregnancy cause serious malformations in the fetus. Therefore, researchers believe that screening should be conducted, especially in endemic areas^{3,4}. In order to decide whether to conduct routine screening for congenital infection agents in pregnant women in a region, it is very important to first know the seropositivity rates of that region⁵.

Iraz et al.⁶ investigated toxoplasma and rubella seroprevalence in pregnant women in Istanbul. In this study conducted in 2015, rubella IgG positivity was 95.8%, while toxoplasma IgG positivity was found to be 35.5%. The rates we found in our study are almost the same as the results of this study.

In 2019, Obut et al.⁷ conducted a study to determine the seroprevalence of toxoplasma, rubella, and cytomegalovirus infections in pregnant women in XXX. The study prolonged

approximately two years. IgG antibodies were found to be 34.9%, 94.1%, and 99.2%, respectively. The data from our study were found to be compatible with these data.

Selek et al.⁸ conducted a study on the prevalence of toxoplasma infection in pregnant women who were admitted to a tertiary training and research hospital in Istanbul, similar to our hospital. During this two-year study, a 37% prevalence of toxoplasma IgG positivity was observed. The obtained value is compatible with the findings of our study.

Numan et al.⁹ conducted a seroprevalence study of toxoplasma, rubella, and CMV in pregnant women admitted to a hospital in Istanbul within two years in 2015. Toxoplasma IgG was found at 31%, Rubella IgG at 94.2%, and CMV IgG at 99.5%. These results are compatible with the data from our study.

In seroprevalence studies conducted in pregnant women in different provinces of Turkey^{5,10-12,14-17}, toxoplasma IgG seropositivity rates were found to be 36%, 31.2%, 33.9%, 28.9%, 17.5%, 18.8%, 23.7%, and 31.9%. According to the results of these studies conducted between 2009 and 2019, toxoplasma IgG positivity was found between 17% and 36%. The rate we found (35.2%) is within this range and is consistent with the results of these studies.

When we examined the studies conducted in recent years, in 2020, Avcıoğlu et al.¹⁸ found rubella and CMV IgG seropositivity in pregnant women to be over 90%, similar to other studies, while toxoplasma IgG positivity was 22%. In another study conducted by Tüfekçi et al.¹⁹ in 2022, the toxoplasma IgG rate (20.3%) was similar to the result of this study. In another study conducted in the same year, Taşbent et al.²⁰ found toxoplasma IgG positivity in pregnant women to be 42.4%.

In another study conducted in 2023 by Bahçeci et al.²¹, rubella and CMV IgG seropositivity were

found to be above 90%, while toxoplasma IgG positivity was found to be 30.9%, similar to our study.

While seroprevalence studies conducted in various provinces of Turkey were mostly conducted with one or two years of data, our study was conducted with data from a long period of eight years. According to our literature search, there is no seroprevalence study for such a long period in recent years.

Upon reviewing recent global literature, Wang et al.²² conducted a study in China in 2019 and discovered that the rates of rubella and CMV IgG were once again higher than 90%, while the levels of toxoplasma IgG were found to be 4.3%.

That is the lowest rate in all studies. In 2020, Al-Hakami et al.²³ in Saudi Arabia found the toxoplasma IgG rate to be 27.4%, and in 2022, Nabizadeh et al.²⁴ in Iran found it to be 26.5%. In 2021, Mocanu et al.²⁵ in Romania conducted a seroprevalence study in two different groups of pregnant women from 2008–2010 and 2015–2018. It was found that toxoplasma, rubella, and CMV seropositivity rates decreased and sensitivity increased in the second group compared to the first group. Hicks et al.²⁶ conducted a study in 2023 on pregnant women in and around Guatemala. The prevalence of toxoplasma IgG positivity was 69.7%, while the seropositivity rates for rubella and CMV were 80.8% and 99.5%, respectively. It is noteworthy that this rate is the highest among the other study results.

CONCLUSION

In conclusion, we do not recommend screening, as we found high rates of CMV and Rubella seropositivity in pregnant women in our region. Pre-pregnancy exposure to toxoplasmosis in Diyarbakır is 35.2%. Although we found that toxoplasma IgG seropositivity increases with age, we found that the *Toxoplasma gondii* seronegativity rate (64.8%) is still high in pregnant women, and we believe that it would

be more appropriate to screen pregnant women against toxoplasma. In addition, we believe that multicenter screening studies representing the whole of Turkey should be conducted.

In addition, it is of great importance that caution be exercised, especially considering that the habit of keeping pets at home has increased in recent years and the *Toxoplasma gondii* parasite is transmitted from cats. It would be appropriate to emphasize that parasite vaccinations of pets should not be neglected before pregnancy, and seronegative pregnant women should avoid undercooked meat and vegetables.

This study was presented as an electronic poster at the seventh national clinical microbiology congress held on 1-5 November 2023.

Ethics Committee Approval: The study received ethical authorization from Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of Health Sciences University Gazi Yaşargil Training and Research Hospital on July 14, 2023, with approval number 463. Since the study was retrospective, it was not necessary to obtain informed consent from the patients.

Conflict of Interest: No conflicts of interest were disclosed by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that no financial support was provided for this study.

REFERENCES

1. Toklu GD. Antibodies Frequency Against Toxoplasmosis, Rubella Virus and Cytomegalovirus in Pregnant Women. *J Clin Anal Med.* 2013;4(1):38-40.
2. Bakacak M, Bostancı MS, Köstü B, et al. Seroprevalance of *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus among pregnant women. *Dicle Med J.* 2014;41(2):326-31.
3. Saraçoğlu F, Şahin İ. Prevalence of Toxoplasmosis in a Pregnant Population and Seroconversion Rate of Seronegative Pregnants. *T Klin Gynecol Obst.* 2001;11:326-8.
4. Töre O. *Toxoplasma gondii*. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, ed. *Infectious diseases and microbiology.* 3rd edition. Istanbul: Nobel Medical Bookstores, 2008;947-56.
5. Efe Ş, Kurdoğlu Z, Korkmaz G. Seroprevalance of Cytomegalovirus, Rubella and *Toxoplasma* Antibodies in Pregnant Women of Van Region. *Van Med J.* 2009;16:6-9.
6. Iraz M, Gültepe B, Ceylan A, Doymaz MZ. Seroprevalence of *Toxoplasma* and Rubella in Childbearing Age Women. *Abant Med J.* 2015;4(1):11-4.
7. Obut M, Doğan Y, Bademkiran MH, et al. *Toxoplasma*, Rubella and Cytomegalovirus seroprevalence in pregnant women in Diyarbakir. *Dicle Med J.* 2019;46(2):189-94.
8. Selek MB, Bektöre B, Baylan O, Özyurt M. Serological Investigation of *Toxoplasma gondii* on Pregnant Women and Toxoplasmosis Suspected Patients Between 2012-2014 Years on a Tertiary Training Hospital. *Turkiye Parazitol Derg.* 2015;39:200-4.
9. Numan O, Vural F, Aka N, Alpay M, Coşkun Ertürk AD. TORCH seroprevalence among patients attending Obstetric Care Clinic of Haydarpaşa Training and Research Hospital affiliated to Association of Istanbul Northern Anatolia Public Hospitals. *North Clin Istanbul.* 2015;2(3):203-9.
10. Keskin DD, Keskin S. *Toxoplasma*, Rubella, CMV, HBV, Anti-HBs, HCV, HIV Seroprevalence in First Trimester Pregnant Women. *Selcuk Med J.* 2013;29(3):123-6.
11. Kayman T, Kayman M. Seroprevalence of toxoplasmosis among pregnant women in Kayseri. *Perinatal J.* 2010;18(3):92-6.
12. Madendağ Y, Eraslan Şahin M, Çöl Madendağ İ, et al. Investigation of *toxoplasma*, cytomegalovirus and rubella seroprevalence in pregnant women admitted to our hospital. *Perinatal J.* 2018;26(1):7-10.
13. Gülseren YD, Esenkaya Taşbent F, Özdemir M. Investigation of Cytomegalovirus and Rubella Seroprevalence and Age Related Distribution in Pregnant Women. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg.* 2019;49(3):154-61.

14. Tekin AC, Deveci Ö, Yula E. The seroprevalence of antibodies against *Toxoplasma gondii* and Rubella virus among childbearing age women in Mardin province. *J Clin Exp Invest*. 2010;1(2):81-5.
15. Kasap B, Öner G, Küçük M, et al. The Evaluation of Toxoplasmosis, Rubella, Cytomegalovirus and Hepatitis Prevalence of Pregnant Women in Muğla. *J Tepecik Educ Hosp*. 2017;27(1):31-6.
16. Şay Coşkun US, Yılmaz DH. *Toxoplasma gondii* and Rubella Seroprevalence in Pregnancies: Two-Years Evaluation. *F. Ü. Sağ. Bil. Tıp. Derg.* 2018;32(3):119-122.
17. Varol GF, Sayın NC, Soysüren S. Seroprevalance of *Toxoplasma Gondii* Antibodies in Antenatal Population of Trakya Region. *J Turk Soc Obstet Gynecol*. 2011;8(2):93-9.
18. Avcioglu F., Mustafa B., and Kurtoglu M.G. "Evaluation of *Toxoplasma*, Rubella, and Cytomegalovirus serological results in women of childbearing age." *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(6):789-93.
19. Tüfekci EF, Yaşar Duman M, Çalışır B, Kılınç Ç, Uzel A. Investigation of *Toxoplasma gondii* Seropositivity in Pregnant Women in Kastamonu Province, Turkey. *Turkiye Parazitoloj Derg*. 2022;46(4):288-92.
20. Taşbent EF, Beder D, Özdemir M, Doğan M, Feyzioğlu B. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in Different Patient Groups in Our Hospital. *Turkiye Parazitoloj Derg*. 2022;46(1):1-6.
21. Bahçeci İ, Karaca E, Duran ÖF, et al. Seroprevalence of *Toxoplasma*, Rubella and Cytomegalovirus in Women of Fertility Age in Our Region. *Turkiye Parazitoloj Derg*. 2023;47(1):11-5.
22. Wang LC, Yan F, Ruan JX, Xiao Y, Yu Y. TORCH screening used appropriately in China?-three years results from a teaching hospital in northwest China. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):484.
23. Al-Hakami AM, Paul E, Al-Abed F, et al. Prevalence of toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, and herpes (TORCH) infections among women attending the antenatal care clinic, maternity hospital in Abha, Southwestern Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2020;41(7):757-62.
24. Nabizadeh E, Ghotaslou A, Salahi B, Ghotaslou R. The Screening of Rubella Virus, Cytomegalovirus, Hepatitis B Virus, and *Toxoplasma gondii* Antibodies in Prepregnancy and Reproductive-Age Women in Tabriz, Iran. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2022;1(1):4490728.
25. Mocanu AG, Gorun F, Ciohat I, et al. Simultaneous Seroprevalence to *Toxoplasma gondii*, Cytomegalovirus and Rubella Virus in Childbearing Women from Western Romania. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(9):927.
26. Hicks VJ, Sánchez C, López MR, et al. Seroprevalence of high incidence congenital infections among pregnant women in Coatepeque, Guatemala and surrounding areas, 2017-2018. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023;17(4):e0011248.



In The Presence of Risk Factors High Rate of Incidental Multifocal Microcarcinoma Detection in Solitary Thyroid Nodule and Multinodular Goitre Justifies Total Thyroidectomy

Nevin Sakoglu¹, Abdulkadir Asan²

¹ Istanbul Medipol University, General Surgery Department, Istanbul, Turkey

² Istanbul Medipol University, Radiology Department, Istanbul, Turkey

Received:25.04.2024; Revised: 07.11.2024; Accepted: 22.11.2024

Abstract

Aim: Thyroid nodules are commonly encountered with increasing age. Majority of them are benign. In the present study, our goal was to identify both the false negative rate (FNR) of preoperative cytology, radiology results, risk factors for malignancy, and the prevalence of thyroid carcinoma in cases to whom operation performed for solitary thyroid nodule (STN) with multinodular goitre (MNG) and the final histopathological report.

Methods: A retrospective study among 141 patients who were operated for suspicion of thyroid cancer between 2019-2022. 118 were women (83.6%) and 23 were men (16.3%). The mean age was 50.2(23.1). Demographic characteristics and factors predicting malignancy were questioned for all patients preoperatively. Preoperative ultrasonography (US), fine needle aspiration cytology (FNAC) results and postoperative histopathology data were collected. Ultrasound features (ACR-TIRADS), FNAC results, histopathology records, risk factors and malignancy rates was registered. Statistical analysis was done with Fisher's precision and Mann-Whitney U tests.

Results: 141 patients underwent total thyroidectomy for STN (n=28, 19.8%) and MNG (n=113, 80.1%). The correlation of FNAC with final histopathology revealed that FNR in MNG was more often than that of STN (33.3% vs 66.6%, p<0.001). Malignancy was detected in 43 of 141 patients with total thyroidectomy due to STN and MNG (30.4%). Family history and previous radiotherapy were risk factors in patients with STN (25%). The histopathology results of 129 patients were compatible with ACR-TIRADS in ultrasound (91.4%).

Conclusion: Although multinodular goiter (MNG) is generally believed to have a lower risk of malignancy compared to solitary thyroid nodules (STN), the prevalence of malignancy is significantly higher in STN and MNG. Optimal patient management depends on a good interaction between radiologist, pathologist and surgeon to decrease false negative and false positive cases.

Keywords: Cytology, solitary thyroid nodule, multinodular goitre, malignancy

DOI: 10.5798/dicletip.1608094

Correspondence / Yazışma Adresi: Nevin Sakoglu, General Surgery Department, Medipol University, Istanbul, Turkey e-mail: nsakoglu@medipol.edu.tr

Risk Faktörlerinin Varlığında SoliterTiroid Nodülü ve Multinodüler Guatrda Tesadüfi Multifokal Mikrokarsinom Saptanmasının Yüksek Oranı Total Tiroidektomiye Haklı Çıkarır

Öz

Amaç: Tiroid nodüllerine yaş ilerledikçe sıkça rastlanır. Bunların büyük çoğunluğu benindir. Bu çalışmada amacımız multinodüler guatr (MNG) ile birlikte soliter tiroid nodülü (STN) nedeniyle ameliyat edilen olgularda ameliyat öncesi sitoloji, radyoloji sonuçları, malignite için risk faktörleri ve tiroid karsinomu prevalansının hem yanlış negatiflik oranını (FNR) hem de nihai histopatolojik raporunu belirlemektir.

Yöntemler: 2019-2022 yılları arasında tiroid kanseri şüphesiyle ameliyat edilen 141 hasta üzerinde yapılan retrospektif çalışmadır. 118'i kadın (%83,6), 23'ü erkek (%16,3) idi. Ortalama yaş 50,2(23,1) idi. Tüm hastaların ameliyat öncesi demografik özellikleri ve maligniteyi öngören faktörler sorgulandı. Ameliyat öncesi ultrasonografi, ince iğne aspirasyon sitoloji (FNAC) sonuçları ve ameliyat sonrası histopatoloji verileri toplandı. Ultrasonografi özellikleri (ACR-TIRADS), FNAC sonuçları, histopatoloji kayıtları, risk faktörleri ve malignite oranları kaydedildi. İstatistiksel analiz Fisher'in kesinliği ve Mann-Whitney U testleri ile yapıldı.

Bulgular: STN (n=28, %19,8) ve MNG (n=113, %80,1) nedeniyle 141 hastaya total tiroidektomi uygulandı. FNA'nin son histopatoloji ile korelasyonu, MNG'deki FNR'ın STN'ye göre daha sık olduğunu ortaya çıkardı (%33,3 vs %66,6, p<0,001). STN ve MNG nedeniyle total tiroidektomi yapılan 141 hastanın 43'ünde (%30,4) malignite tespit edildi. STN'li hastalarda aile öyküsü ve daha önce radyoterapi uygulanmış olması risk faktörleriydi (%25). 129 hastanın histopatoloji sonucu ultrasonda ACR-TIRADS ile uyumluydu (%91,4).

Sonuç: Multinodüler guatrın (MNG) genellikle soliter tiroid nodüllerine (STN) kıyasla daha düşük malignite riski taşıdığına inanılsa da, malignite prevalansı STN ve MNG'de önemli ölçüde daha yüksektir. Optimal hasta yönetimi, yanlış negatif ve yanlış pozitif vakaları azaltmak için radyolog, patoloğ ve cerrah arasındaki iyi bir etkileşime bağlıdır.

Anahtar kelimeler: İnce iğne aspirasyonu, soliter tiroid nodülü, multinodüler guatr, malign.

INTRODUCTION

Thyroid nodules are frequently come acrossed in the clinic with advancing age. More than 50% of people in the world have at least one nodule. Most of these are benign, but the likelihood of them becoming malignant is estimated to be between 7% and 15%, depending on factors such as age, gender, radiation exposure, family history, and whether the individual is in an endemic region¹. It is essential to distinguish between benign and malignant nodules to determine the appropriate course of treatment.

The risk of malignancy in assessments using FNAC and thyroid ultrasound is reported to range from 3% to 5%². However, according to the literature, FNAC shows benign results in about half of the patients with malignancies, particularly in endemic regions². The incidental carcinoma detection rate in the terminal histological evaluation of patients undergoing surgery for MNG was previously reported to be

approximately 5 to 10%¹.The majority of previous studies have shown that the risk of cancer is lower in patients with MNG compared to solitary thyroid nodule (STN)¹. But, some of the latest surgical studies have reported similar risk of thyroid carcinoma in STN and MNG and also significantly higher risk than previously reported¹.

High-frequency ultrasonography (US) is widely used to differentiate malignant from benign thyroid nodule, and US-guided FNAC is the most popular method used to identify thyroid cancer worldwide^{3,4}. In addition, an US-based risk arrangement of thyroid nodules with the Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR TI-RADS) is now offered to have a higher accuracy in decision making^{4,5}. Because the incidence of malignancy in STN and MNG and the FNR in cytological examination are quite high, examining additional risk factors related

to malignancy in endemic regions is crucial for accurate decision-making.

While surgery for all indeterminate cases can help accurately diagnose and treat thyroid cancer, it is important to weigh the risks and benefits of surgery in each individual case. In this study, our goal was to find both the FNR of preoperative FNA biopsy and the currency of thyroid carcinoma in patients operated for STN and MNG and to look at all malignancy risk factors particularly with TI-RADS and final histopathological report.

METHODS

The study protocol was confirmed by our institution's Ethics' Committee (E-10840098-202.3.02-2053). All the procedures in the study carefully followed the ethical principles and were consistent with Declaration of Helsinki. This study was a single center study conducted retrospectively on 141 patients who underwent total thyroidectomy between 2019-2022. This study has received no financial support and no conflict of interest was declared by the authors. Written informed consent was obtained from the patients for inclusion of their information in this study.

In the present study, our aim was to analyze the false negative rate of preoperative FNA biopsy, the likelihood of thyroid carcinoma in surgical cases, and factors that could influence the accuracy of preoperative assessments of STN and MNG along with final histopathological result. To address cytology-histology incompatibility, it's essential to investigate additional sampling techniques, interpretation errors, and strategies to reduce the FNR. Analyzing the correlation between incidental carcinomas discovered postoperatively and the decision for total thyroidectomy can provide insights into the appropriateness of surgical interventions. Additionally, examining differences in malignancy risk between MNG

and STN patients based on final pathology results can help tailor treatment approaches.

All patients had preoperative FNA biopsy reports as benign, indeterminate, suspicious, or malignant, and all underwent total thyroidectomy. Our clinical protocol for thyroid disorders dictates total thyroidectomy for all bilateral MNG (one nodule should be larger than 4 cm if cytology is benign) and for STN based on multiple risk factors (endemic area, previous radiation exposure to the neck region) and patient preference. Patients with toxic thyroid disease and patients who underwent lobectomy for STN were excluded. Demographics, results of surgery, cyto- and histopathological association, histopathological subtypes of carcinomas, and incidence of malignancy were listed in an Excel file (Office 2017, Microsoft, USA).

A thorough screening and evaluation process for thyroid cancer were done for all patients. Screening for risk factors such as previous radiation exposure, family history, genetic disorders, endemic geographical origin, iodine deficient diet, etc. and using high-resolution US using the Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR TI-RADS) for risk stratification of thyroid nodules are important steps in early detection. Performing US-guided FNAC and evaluating cytological results according to the Bethesda classification system were standard practices for diagnosing thyroid nodules. Routine diagnostic criteria for interpreting FNAC results to ensure consistency and accuracy in diagnosis were done⁶.

A standard transverse cervical incision 2 cm above the sternal notch and just below cricoid cartilage was used to explore thyroid gland. Intraoperative nerve monitoring (IONM, nim response 3. version, Medtronic, U.S.) and harmonic focus shears instrument (Ethicon, U.S.) were used in all cases. Standard total thyroidectomy was performed by the same

surgical oncologist, after identification and electrical stimulation of recurrent laryngeal nerve (RLN) bilaterally. Patients with final pathology report showing malignancy were referred to Nuclear Medicine for further evaluation and follow-up.

A senior Cytopathologist involved in a process of evaluating discrepant cases in cytology-histology and reviewed the sampling or interpretation errors, and a senior Radiologist re-evaluated the US findings using the ACR TI-RADS calculator that is planned by American College of Radiology⁷. By systematically reviewing the five main criteria (composition, echogenicity, shape, margin, and echogenic foci) on the previous images to identify any potential issues or areas that require further attention. This structured approach to evaluating cases with a team of experienced specialists will help in improving the accuracy and reliability of the diagnoses and treatment decisions.

Statistical Analysis

Statistical analyses were conducted by using IBM SPSS Statistics version 19 for Windows. Fisher's exact test was used for categorical variables and the Mann-Whitney U test for continuous variables to evaluate associations between predictive variables and thyroid cancer. It's important to note that a P-value of less than 0.05 was considered statistically significant in our analysis.

RESULTS

Of the 141 patients who underwent total thyroidectomy for STN (n=28, 19.8%) and MNG (n=113, 80.1%) with different Bethesda categories (benign, indeterminate, suspicious/malign; 66.6% vs 19.1% vs 14.1%, respectively, shown in Table I. 118 were women (83.6%) and 23 were men (16.3%). In both groups, most of the patients were women (85.7% and 83.1%, Table I). The mean age was 50.2 years. Male patients with STN was significantly younger (34.0(6.3) vs 53.9(19.6) years, $p<0.001$). Of the 141 patients to whom total thyroidectomy applied for STN and MNG, forty-three (30.4%) were detected to have malignancy (Table I). Among the patients with thyroid carcinoma, 48.8% had incidentalomas (n=21). The prevalence of carcinoma was higher in STN compared to MNG (39.2% vs 28.3%, respectively, $p<0.001$). Incidental cancers were more common in MNG compared to STN (56.2% vs 27.2%, $p<0.001$). Macrocarcinomas (>1cm) were more frequent and larger in STN (63.6% vs 21.8%, $p<0.001$, Table I; 2.4(1.9) cm vs 1.2(0.8) cm in diameter, respectively, $p<0.001$ Table II, while microcarcinomas (≤ 1 cm) were more common in MNG (56.2% vs 27.2%, $p<0.001$, Table 1); 0.48(0.34) cm vs 0.64(0.3) cm, $p<0.05$, Table II). Half of the macro carcinomas in MNG were found alongside micro carcinomas (Table I). Multifocality was more significant in MNG compared to STN (43.7% vs 18.1%, $p<0.001$).

Table I: Demographics, predictor factors of malignancy, preoperative cytology and final histopathology of patients with solitary thyroid nodule and multinodular goitre (MNG)

	Total(n=141)	STN(n=28)	MNG(n=113)	P value
Demographics				
Women	118(83.6%)	24(85.7%)	94(83.1%)	0.60
Men	23(16.3%)	4(14.2%)	19(16.8%)	0.40
Age(mean years, SD)	50.2±23.1	46.2±21.2**	51.9±22	<0.001**
W	50.8±21.3	49.1±17	51.9±22	0.10
M	52±15	34±6.3	53.9±19.6	<0.001**
Demographics(malign cases)				
Women	32(74.4%)	8(72.7%)	24(75%)	0.60
Men	11(25.5%)	3(27.2%)	8(25%)	<0.001
Age(mean years, SD)	44.9±20.7	42.2±17**	48.9±14	<0.001
W	49.1±21.3	47±15	49.9±20	0.10
M	40.9±18	30±5.3**	47±14**	<0.001
Other predictors of malignancy				
Family history	11(7.8%)	7((25%)**	4(3.5%)	<0.001
Previous radiation treatment	5(3.5%)	3(10.7%)	2(1.7%)	<0.001
Genetic disorders	0	0	0	1.00
Body mass index(kg/m ²)	28.9	27*	29.9	<0.05*
Diabetes mellitus	11(7.8%)	3(10.7%)	8(7%)	0.40
Iodine deficient diet	3(2.1%)	1(3.5%)*	2(1.7%)	<0.05
Origin from The Black Sea Region++	109(77.3%)	16(57.1%)**	93(82.3%)**	<0.001
Preoperative cytology				
Benign	94(66.6%)	16(57.1%)	78(69%)**	<0.001
Indeterminate	27(19.1%)	4(14.2%)	23(20.3%)**	<0.001
Suspicious/Malign	20(14.1%)	8(28.5%)	12(10.6%)	<0.001
Final histopathology				
Benign	98(69.5%)	17(60.7%)	81(71.6%)**	<0.001
Malign	43(30.4%)	11(39.2%)**	32(28.3%)	<0.001
Microcarcinoma	21(48.8%)	3(27.2%)	18(56.2%)**	<0.001
Macrocarcinoma	14(32.5%)	7(63.6%)**	7(21.8%)	<0.001
Micro and macrocarcinoma	8(18.6%)	1(9%)	7(6.1%)	<0.001
Malign				
Multifocal	16(37.2%)	2(18.1%)	14(43.7%)**	<0.001
Bilateral	6(13.9%)	0	6(13.9%)	1.00
Incidental	21(48.8%)	3(27.2%)	18(56.2%)	<0.001

*p<0.05: Statistically significant **p<0.001: Statistically very significant *Body mass index(kg/m²): 18-25Normal, 25-30 Overweight, >30 Obese++Origin from The Black Sea Region: A region of Turkey endemic for goitre and mostly affected by Chernobyl nuclear fallout

Table II: Size, number and distribution of thyroid nodules, mean diameters of carcinomas and microcarcinomas, and the factors resulting in false negative cytology in our series

	Total(n=141)	STN(n=28)	MNG(n=113)	P value
Diameter of all nodules(cm, mean)	2.4±1.09	3.1±1.7	2.9(1.9)	0.20
Diameter of carcinoma(cm, mean)	1.6±1.4	2.4±1.9	1.2(0.8)**	<0.001**
Diameter of microcarcinoma(mm,mean)	0.62±0.4	0.64±0.3	0.48(0.34)*	<0.005**
Number of nodules	3±2	1	3.6(2.1)	-
Carcinoma in the dominant nodule	29(20.5%)	11(100%)	18(56.2%)	-
Carcinoma in the non-dominant nodule	14(9.9%)	0	14(43.7%)	<0.001
False negative cytology	21(14.8%)	3(10.7%)	18(15.9%)**	<0.001
Sampling errors	16(76.1%)	1(33.3%)	15(83.3%)**	<0.001
-Sampling from the periphery of the nodule	4(19%)	0	3(20%)	0.40
-Sampling a less suspicious nodule	12(57.1%)	1(33.3%)	12(80%)**	<0.001
Over/miss -interpretation	3(14.2%)	1(33.3%)	2(11.1%)	0.90
Inherent nature of nodule	2(9.5%)	1(33.3%)	1(5.5%)	0.60

*p<0.05: Statistically significant **p<0.001: Statistically very significant

13.9% of patients with MNG had malign lesions in both lobes. FNA was performed on all patients in the preoperative period. The results were evaluated as false negative in 21 of 141 patients (14.8%). Of the patients evaluated as negative, 3 were from the STN group and 18 were from the MNG group. 76.1% of this rate was due to the radiologist (sampling from the periphery of the nodule in 4 patients and sampling from the less suspicious nodule in 12 patients with MNG) (Table II) and the rest related to the pathologist's error (mis-interpretation in 3 and inherent nature of nodule in 2 patients). Among the patients in this group who were operated on due to suspicion of cancer, pressure symptoms, and difficulty in swallowing, a microcarcinoma focus was detected in those whose preoperative FNAC results were evaluated as false negative.

The correlation of preoperative cytology with final histopathology revealed that false negative cytology in MNG was higher compared to STN (33.3% vs 66.6%, $p < 0.001$, Table II). Indeterminate cytology was also more frequent in the MNG group (20.3% vs 14.2%, $p < 0.001$, Table I). Since the preoperative US results of 12 patients were evaluated as

compatible with ACR-TIRADS 3 so direct biopsy was performed on these less suspicious slightly hypoechoic nodules greater than 2.5 cm in diameter. When we evaluated in general, the histopathology results of 129 patients were compatible with the the risk-stratification system ACR-TIRADS in US (91.4%). ACR-TIRADS has a high ability to exclude malignant nodules from benign.

The histological findings and subtypes were summarized in Table IV. The most common subtype was papillary carcinoma (83.7%), classic variant (77.7%). The predictive risk factors of malignancy were displayed in Table I and include younger age and male gender for both groups. However, family history providing important genetic predispositions and previous radiation treatment were more important predisposing risk items in cases with STN (25% and 10.7%, respectively). Another noteworthy finding in the present series was the high ratio of patients (77.3%) from The Black Sea Region, an endemic area. There was no important morbidity following surgery, except transient hypocalcemia (n=6, 4.2 %), transient vocal cord paralysis (n=3, 2.1%) and surgical site infections (n=2, 1.4%).

Table III:Preoperative evaluation of nodules with Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) scores

TI-RADS Definition	Total(n=141)	STN(n=28)	MNG(n=113)	P value
1-Normal thyroid gland	0	0	0	1.00
2-Benign nodule	56(39.7%)	15(28.5%)	41(36.2%)*	<0.05*
3-Highly probable benign nodule	75(53.1%)	16(57.1%)	59(52.2%)	0.60
4a-Low suspicious for malignancy	7(5%)	3(10.7%)*	4(3.5%)	<0.05
4b-High suspicion for malignancy	4(2.8%)	1(3.5%)	3(2.6%)	0.60
5-Malignant nodule with more than two criteria of high suspicion	9(6.3%)	3(10.7%)*	6(5.3%)	<0.05

Mean TI-RADS scores for each: 3, * $p < 0.05$: statistically significant, ** $P < 0.001$: statistically highly significant

Table IV: The histopathologic characteristics of patients

Final histopathology	Total(n=141)	STN(n=28)	MNG(n=113)	P value
Benign	98(69.5%)	17(60.7%)	81(71.6%)	<0.001*
Malign	43(30.4%)	11(39.2%)	32(28.3%)	<0.001**
M-Hurtle cell carcinoma (HC)	5(11.6%)	4(36.3%)**	1(3.1%)	<0.001**
M-Follicular carcinoma(FC)	2(4.6%)	1(9%)	1(3.1%)	0.20
M-Papillary carcinoma(PC)	36(83.7%)**	6(54.5%)**	30(93.7%)**	<0.001**
PC-Classical variant	28(77.7%)	3(50%)*	25(83.3%)**	<0.001**
PC-Follicular variant	2(5.5%)	1(16.6%)	1(3.3%)	0.20
PC-Follicular and classic variant	3(8.3%)	1(16.6%)	2(6.6%)	0.10
PC-Oncocytic variant	1(2.7%)	0	1(3.3%)	0.60
PC-Oncocytic and classic variant	2(5.5%)	1(16.6%)	1(3.3%)	0.20

* $P < 0.05$: Statistically significant, ** $P < 0.001$: Statistically very significant

DISCUSSION

Most common nodular thyroid disease is MNG. The extent of surgery is still controversial since its most frequent presentation is bilateral involvement^{1,2}. Although the majority of thyroid nodules are benign, the aim is to differentiate the nodule from benign to malignant in the preoperative period in the patient for whom the operation will be planned. The risk of thyroid cancer in indeterminate cases of fine-needle aspiration cytology (FNAC) can vary depending on several factors, such as the characteristics of the nodule and the patient's medical history. Traditionally, STN has been known to carry a higher risk of malignancy than multiple nodules, and in the presence of an indeterminate Bethesda cytology, diagnostic lobectomy can often be used^{1,2,8}. Studies indicate that about 15% to 30% of thyroid nodules with indeterminate FNAC outcomes are found to be cancerous following surgery⁹. Thus, it is important to accurately identify these nodules to prevent unnecessary surgeries and associated complications.

Diagnosis cannot be made with a single noninvasive method. While surgery for all indeterminate cases can help accurately diagnose and treat thyroid cancer, it is important to weigh the risks and benefits of surgery in each individual case.

Thyroid cancer is relatively uncommon when compared to other types of cancer, making up less than 1% of all new cancer cases in the

United States. However, the number of diagnosed cases has been rising recently. This increase is believed to be largely due to advancements in detection techniques, such as ultrasound imaging and fine needle aspiration biopsy. The American Cancer Society has projected that around 44280 new cases of thyroid cancer were expected to be diagnosed in the United States in 2021. It is more prevalent in women than in men and can occur at any age, although it is most frequently diagnosed in individuals between the ages of 25 and 65. The overall survival rate for thyroid cancer is high, with most patients experiencing a positive prognosis and successful treatment outcomes. Overall occurrence of thyroid cancer in this study group was high (30.49%) compared to similar studies on the subject⁶⁻⁸. The incidence of thyroid cancer was significantly higher in STN group according to MNG group (39,2% vs. 28,3% respectively, $p < 0,001$). Young male gender was identified as a risk factor for thyroid cancer in STN. The pathology of the young men in the STN group was evaluated as malignant in our study group. Our results was similar to that of Smith et al.¹⁰ and Rago et al. who identified male gender and young age as independent risk factors for thyroid carcinoma¹¹.

It's interesting that the incidence of cancer post-thyroid surgery has increased over the years (from 14% to over 50%), highlighting the need for accurate diagnosis and appropriate management. ACR TI-RADS is indeed a valuable tool in evaluating thyroid nodules based on

ultrasonographic characteristics to help guide clinical decisions and reduce unnecessary biopsies. Proper evaluation of clinical history, physical examination, radiological findings, and cytomorphological features is crucial for making a definitive diagnosis and determining the best course of treatment. The advancements in diagnostic technologies and guidelines like ACR TI-RADS and FNAC play a vital role in improving the accuracy of thyroid nodule assessment and management. The American College of Radiology (ACR) Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR TI-RADS) was designed in 2017 to reduce biopsies of benign nodules and increase overall diagnostic accuracy (Table III).

The five ultrasound features of thyroid nodules include composition, echogenicity, shape, margin and punctate echogenic foci. Malignant characteristics of nodules on ultrasonographic examination include irregular margins, microcalcifications, an absent halo, the lesion is taller than its width in the transverse dimension, and increased vascularity. According to Frates et al., there is a 15% risk of missing a thyroid carcinoma if only the largest nodule is biopsied¹². Therefore, it's important to be aware of these characteristics when evaluating thyroid nodules for potential malignancy. According to ACR-TIRADS there is 5 types of nodule present with a risk of malignancy 0.3%, 1.5%, 4.8%, 9.1% and 35% respectively. Ultrasound-guided FNAC is recommended as the most accurate and cost-effective method for evaluating thyroid nodules with Bethesda classification (Table II). The Bethesda classification system is an important tool in interpreting FNAC results and guiding further management decisions. For cases with non-diagnostic interpretations (2-20%), a repeat FNAC with US guidance is typically recommended, as it can often provide a definitive diagnosis. In our study, 19.14% of the

preoperative cytology results were indeterminate.

Our results suggest that a negative finding does not exclude the possibility of cancer (14.8%). The success of FNAC depends on the experience of radiologist who evaluates nodule size and suspicious features on US.

There are challenges and limitations associated with using preoperative diagnostic tools such as FNAC in cases where there are multiple nodules present in the thyroid gland¹³. The presence of multiple nodules can decrease the diagnostic accuracy of these tools, leading to higher rates of indeterminate and false negative results in both STN and MNG^{14,15}. Additionally, some studies have shown that many thyroid carcinomas may be multifocal or originate from non-dominant nodules, further complicating the diagnostic process. In our series, a significant percentage (43%) of carcinomas were found in non-dominant nodules, with most being microcarcinomas with a mean diameter of 0.4 mm in MNG and 0.6 mm in STN. Having an experienced cytopathologist involved in the interpretation of FNAC results is crucial for achieving more accurate and reliable diagnostic outcomes in these complex cases. Their expertise can help navigate the challenges posed by coexisting nodules and improve the diagnostic accuracy in identifying thyroid carcinomas.

It's important to consider the various factors that may contribute to the increased incidence of thyroid cancer, particularly the papillary subtype with the highest multifocality feature^{13,16}. The occurrence of multifocal thyroid microcarcinoma (MTMC) ranges from 15% to 36.1% of all thyroid microcarcinoma (TMC), and some authors suggest that it might be on the rise. So et al.¹⁷ determined that when multifocal TMC is localized within one lobe, there is a higher likelihood of bilateral involvement. Consequently, they suggested more extensive surgery for cases of MTMC.

Family history, genetic disorders, past radiation exposure, low iodine intake, diabetes, and obesity all play a role in the development of thyroid cancer and should be taken into account when determining the appropriate course of treatment, including the extent of surgery¹⁸. Monitoring and addressing these risk factors can help in better managing and treating thyroid cancer.

However, a completion thyroidectomy is required in most cases^{19,20}. On the other hand, the recently published data caused a reasonable suspicious approach to the results of FNA cytology, since most of these studies suggested that a negative finding does not exclude the possibility of cancer^{1,21}. Furthermore, recent surgical series have shown that MNG have an incidence of cancer that approaches that of STN^{1,13}. In a study of Ajarma et al, the prevalence of thyroid cancer was 41.1% in STN compared to 29.2% in MNG ($p < 0.01$)¹. Similarly, Luo et al have reported that malignancy was present in nearly a third of patients with a MNG in their study¹³. The authors concluded that their current methods for the detection of malignancy pre-operatively were not adequate. In the present study, of the 141 patients who underwent total thyroidectomy for STN and MNG, the prevalence of thyroid carcinoma was higher in STN (39%) in comparison with MNG (28%) (Table I).

However incidental microcarcinomas and multifocality are more common in MNG compared to other conditions (MNG 56.2% vs STN 27.2%, $p < 0.001$) (Table I), (MNG 43.7% vs 18.1%, $p < 0.001$ respectively). This information could be important for understanding the characteristics and potential risks associated with MNG.

Only 10% of patients with MNG had a suspicious or malign FNA cytology preoperatively (Table I), and cancer was not suspected preoperatively in 15.9% (Table II) of patients that were ultimately found to have malignancy on the final

histopathology. Furthermore, the rate of indeterminate cytology was higher (20%) in MNG (Table I).

In this study thyroid nodules in preoperative ultrasound (US) evaluations of cytology-histology discrepant cases also evaluated by the Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) with a mean score 3 in both groups. The findings indicate that TI-RADS was effective in detecting sampling errors, with some cases showing FNAs taken from less suspicious nodules in multinodular goiter (MNG)(80%). Other reasons for discrepancies (14.2%) included missing the core of the lesion during FNA(33.5% in STN vs 20% in MNG), as well as over and misinterpretations by cytopathologists(2%)In some cases, discrepancies were attributed to the inherent nature(9.5%) of the thyroid nodule as in our 2 patients. It's important to consider these factors when evaluating thyroid nodules preoperatively, as they can impact diagnostic accuracy and treatment decisions.

Since TI-RADS and FNA have limitations and may skip smaller microcarcinomas or may give false negative results, we need to look for other predictors of malignancy in detail. There are some well-known risk factors for thyroid carcinoma, such as young age, male gender, family history, previous radiation treatment, iodine-deficient diet, obesity, diabetes et.^{1,13,18,22}. However, while some studies emphasize the importance of one or two of these predictors, others highlight the remaining factors^{1,13}. Therefore, we evaluated all of the known risk factors in detail, and found that younger age and male gender are important predictors in both diseases, but especially in STN. Family history(25%), previous radiation treatment(10%), and iodine-deficient diet(3.5%) are all significant risk factors for developing thyroid nodules. Additionally, living in the Black Sea Region, which is known to be an endemic area for thyroid disorders, increases

the likelihood of developing thyroid nodules. 77% of our patients were from this region. This geographic region was also affected Chernobyl nuclear power plant explosion in 1986, and it caused a major release of nuclear radioactive material into the atmosphere²³⁻²⁵. Radionuclides were scattered in the vicinity of the plant and over much of Europe²⁶. Even we have no exact evidences to accuse the accident of increasing thyroid malignancy, we also can not ignore the radiation effect as a significant risk factor. Therefore, when we consider all of these risk factors along with preoperative FNAC study indicating either indeterminate or suspicious/malign cytology, we could say that almost all of the patients with STN are in risk.

The incidence of papillary carcinoma, the histological subtype of thyroid carcinomas associated with a highest incidence of multifocality according to latest trends^{9,12}. Discussing all surgical options with patients who have multiple risk factors is crucial in ensuring they receive appropriate treatment. Recent research suggests that patients with multifocality of thyroid cancer have a higher likelihood of recurrence or persistence even after undergoing more aggressive treatments, compared to those with unifocal lesions²⁷. This may be attributed to the higher rates of lymph node metastases, soft tissue invasion, and distant metastases at the time of diagnosis and treatment in patients with multifocal thyroid cancer²⁷. As a result, some experts advocate for total aggressive thyroidectomy and postoperative radioiodine ablation therapy for cases of multifocal thyroid cancer²⁷. Since it is only possible to detect the presence of capsular invasion in the presence of multifocal microcarcinoma in paraffin sections, it is more appropriate to perform total thyroidectomy in large nodules in order not to put the patient at risk and to avoid complications that may be caused by a second surgery. Individualized discussions with patients will help determine

the most suitable approach for each case. Recurrence risk and the possible need for a completion thyroidectomy and its consequences should also be mentioned in case of a non-total surgery would be chosen. In our opinion, in appropriate cases with high risks, total thyroidectomy is a safe procedure in centers experienced in endocrine surgery. However, a dedicated radiologist-cytopathologist team seems to be more important in decreasing FNR.

It is crucial to be vigilant about the possibility of malignancy in seemingly benign thyroid diseases, particularly in regions where the prevalence is high. Given the relatively high false negative rates of cytology and the prevalence of malignancy in solitary thyroid nodules (STN) and multinodular goiter (MNG), it is important to consider other factors that may predict malignancy. Collaborative efforts between radiologists, pathologists, medical endocrinologists, and endocrine surgeons are key in optimizing patient management and reducing the rates of false negatives and false positives. In cases where malignancy is confirmed, complete resection during the initial thyroid surgery tends to yield positive outcomes.

It appears that the study highlights differences in the characteristics of thyroid carcinomas in patients with STN and MNG, such as tumor size, prevalence, and multifocality by incorporating TI-RADS and analyzing final histopathological reports. Our study can contribute valuable insights to the field of thyroid cancer diagnosis and treatment.

Ethics Committee Approval: The study protocol was confirmed by our institution's Ethics' Committee (E-10840098-202.3.02-2053). All the procedures in the study carefully followed the ethical principles and were consistent with Declaration of Helsinki.

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest.

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

REFERENCES

1. Ajarma KY, Al-Faouri AF, Al Ruhaibeh MK, et al. The risk of thyroid carcinoma in multinodular goiter compared to solitary thyroid nodules: A retrospective analysis of 600 patients. *Med J Armed Forces India.* 2020;76(1): 23–9. doi: 10.1016/j.mjafi.2018.05.001
2. Alyanak A, Aslan F. Nodule and cancer assessment following thyroid surgery: a cohort of 460 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(18):9565-70. doi: 10.26355/eurrev_202009_23042.
3. Mohammadi M, Betel C, Burton KR, et al. Retrospective application of the 2015 American Thyroid Association Guidelines for ultrasound classification, biopsy indications, and follow-up imaging of thyroid nodules: Can improved reporting decrease testing? *AssocRadiol J* 2019;70(1):68-73. doi: 10.1016/j.carj.2018.09.001
4. Pezzolla A, Lattarulo S, Madaro A, et al. What really is an indeterminate FNA thyroid nodule? *Ann Ital Chir*2017;88:275–81.
5. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am CollRadiol* 2017;14(5):587–95. doi: 10.1016/j.jacr.2017.01.046.
6. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2017;27(11):1341–6. doi: 10.1089/thy.2017.0500
7. RadioGyan, TI-RADS online calculator <https://radiogyan.com/tirads-calculator/#tirads-calculator> 2020.
8. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG. Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS): A user's guide. *Radiology* 2018;287(3):29–36. doi: 10.1148/radiol.2017171240
9. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid Nodules. *Med Clin North Am.* 2012;96(2):329–49.
10. Smith JJ, Chen X, Schneider DF, et al. Cancer after thyroidectomy: a multiinstitutional experience with 1,523 patients. *J Am Coll Surg.* 2013;216(4):571–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.022>.
11. Rago T, Fiore E, Scutari M, et al. Male sex, single nodularity, and young age are associated with the risk of finding a papillary thyroid cancer on fine-needle aspiration cytology in a large series of patients with nodular thyroid disease. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(4):763–70. <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-09-0895>.
12. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J ClinEndocrinolMetab.* 2006;91(9):3411–7.
13. Luo J, McManus C, Chen H, Sippel RS. Are there predictors of malignancy in patients with multinodular goiter? *J Surg Res* 2012;174(2):207–10. doi: 10.1016/j.jss.2011.11.1035.
14. Rossi ED, Adeniran AJ, Faquin WC. Pitfalls in Thyroid Cytopathology. *SurgPatholClin* 2019;12(4):865–81. doi: 10.1016/j.path.2019.08.001
15. Renshaw AA, Gould EW. Characteristics of False-Negative Thyroid Fine-Needle Aspirates. *ActaCytol* 2018;62(1):12–8. doi: 10.1159/000481722.
16. Evranos B, Polat SB, Cuhaci FN, et al. A cancer of undetermined significance: Incidental thyroid carcinoma. *DiagnCytopathol* 2019;47(5):412–6. doi: 10.1002/dc.24117.
17. So YK, Kim MW, Son YI: Multifocality and bilaterality of papillary thyroid microcarcinoma. *ClinExpOtorhinolaryngol* 2015; 8(2):174–8. doi: 10.3342/ceo.2015.8.2.174.
18. Zupunski L, Ostroumova E, Drozdovitch V, et al. Thyroid Cancer after Exposure to Radioiodine in Childhood and Adolescence: 131I-Related Risk and the Role of Selected Host and Environmental Factors. *Cancers (Basel)* 2019;11(10):1481. doi: 10.3390/cancers11101481
19. DiMarco AN, Wong MS, Jayasekara J, et al. Risk of needing completion thyroidectomy for low-risk papillary thyroid cancers treated by lobectomy. *BJS Open* 2019;3(3):299–304. doi: 10.1002/bjs5.50137.
20. Li YJ, Wang YZ, Yi ZB, Chen LL, Zhou XD. Comparison of completion thyroidectomy and

primary total surgery for differentiated thyroid cancer: A meta-analysis. *Oncol Res Treat* 2015;38(10):528–31. doi: 10.1159/000440690.

21. Dalquen P, Rashed B, Hinsch A, et al. Feinnadelaspiration (FNA) der Schilddrüse: Analysediskrepanzerzytologischer und histologischer Diagnosen [Fine-needle aspiration (FNA) of the thyroid gland: Analysis of discrepancies between cytological and histological diagnoses]. *Pathologie* 2016;37(5):465–72. doi: 10.1007/s00292-016-0172-x.

22. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(4):286–95. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70225-6.

23. Weiss W. Chernobyl thyroid Cancer: 30 years of follow-up overview. *RadiatProt Dosimetry* 2018;182(1):58–61. doi: 10.1093/rpd/ncy147

24. Tronko M, Brenner AV, Bogdanova T, et al. Thyroid neoplasia risk is increased nearly 30 years

after the Chernobyl accident. *Int J Cancer* 2017;141(8):1585–8. doi: 10.1002/ijc.30857.

25. Fridman M, Krasko O, Lam AK. Optimizing treatment for children and adolescents with papillary thyroid carcinoma in post-Chernobyl exposed region: The roles of lymph node dissections in the central and lateral neck compartments. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(6):733–43. doi: 10.1016/j.ejso.2017.12.004.

26. Cahoon EK, Nadyrov EA, Polyanskaya ON, et al. Risk of Thyroid Nodules in Residents of Belarus Exposed to Chernobyl Fallout as Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(7):2207–17. doi: 10.1210/jc.2016-3842

27. Kaliszewski K, Zubkiewicz-Kucharska A, Wojtczak B, Strutynska-Karpinska M. Multi- and Unifocal Thyroid Microcarcinom: Are there any differences? *Adv Clin Exp Med* 2016;25(3):485–92. Doi: 10.17219/acem/62327



A Predictive Level of C-peptide for Glutamic Acid Decarboxylase Antibody Positivity in Autoimmune Diabetes

Dilek Genes¹, Zeki Akkus², Zafer Pekkolay¹, Alpaslan Kemal Tuzcu¹

¹ Department of Adult Endocrinology, Dicle University Faculty of Medicine, 21280, Diyarbakır, Turkey

² Department of Biostatistics, Dicle University Faculty of Medicine, 21280, Diyarbakır, Turkey

Received: 01.10.2024; Revised: 03.12.2024; Accepted: 04.12.2024

Abstract

Objective: Diabetes mellitus (DM) is one of the most prevalent chronic diseases and is considered a universal health issue. This study aimed to establish a C-peptide cut-off level to predict glutamic acid decarboxylase antibody 65 (GADA) positivity in autoimmune diabetes.

Methods: Designed as a retrospective methodological study, the study reviewed diabetic patients aged over 16 years who presented to adult internal medicine outpatient clinics between 2008 and 2022. The data were collected retrospectively from the hospital records. Patients were categorized into two groups according to GADA positivity, and their sensitivity and specificity were calculated for fasting C-peptide levels.

Results: GADA positivity was observed in 96 of a total of 343 patients. The group with antibody positivity was younger ($p < .001$), had lower C-peptide levels ($p < .001$) and higher HbA1c levels ($p = .03$). Thyroid antibody positivity was more common in this group ($p = .009$). Sensitivity was 80.2% and specificity was 72.5% for the optimal C-peptide level cut-off point of ≤ 1.35 ng/mL, which predicted GADA positivity.

Conclusion: GADA positivity was highly prevalent at a fasting C-peptide level cut-off point of ≤ 1.35 ng/mL. Hence, in clinical practice, GADA could be routinely examined in patients with a value below this level for accurate diagnosis and early initiation of treatment in autoimmune diabetes.

Keywords: Glutamic Acid Decarboxylase Antibody 65; C-peptide; Diabetes Mellitus; Autoimmune Diabetes

DOI: 10.5798/dicletip.1608100

Correspondence / Yazışma Adresi: Dilek Genes, Department of Adult Endocrinology, Dicle University Faculty of Medicine, 21280, Diyarbakır, Turkey e-mail: dilekgenes21@gmail.com

Otoimmün Diyabette Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikor Pozitifliği İçin Prediktif bir C-peptid Düzeyi

Öz

Amaç: Diabetes mellitus (DM) en yaygın kronik hastalıklardan biridir ve evrensel bir sağlık sorunu olarak kabul edilir. Bu çalışmada otoimmün diyabette glutamik asit dekarboksilaz antikorunu 65 (GADA) pozitifliğini öngörmek için bir C-peptid kesim noktasının belirlenmesi amaçlandı.

Yöntemler: Retrospektif metodolojik bir çalışma olarak tasarlanan çalışmada, 2008-2022 yılları arasında erişkin dahiliye polikliniklerine başvuran 16 yaş üstü diyabetli hastalar incelendi. Veriler hastane kayıtlarından retrospektif olarak toplandı. Hastalar GADA pozitifliğine göre iki gruba ayrılarak açlık C-peptid düzeylerine göre duyarlılık ve özgüllükleri hesaplandı.

Bulgular: Toplam 343 hastanın 96'sında GADA pozitifliği gözlemlendi. Antikor pozitifliği olan grup daha gençti ($p < .001$), daha düşük C-peptid seviyelerine ($p < .001$) ve daha yüksek HbA1c seviyelerine ($p = .03$) sahipti. Bu grupta tiroid antikor pozitifliği daha yaygındı ($p = .009$). GADA pozitifliğini öngören optimum C-peptid düzeyi kesim noktası olan ≤ 1.35 ng/mL için duyarlılık %80,2, özgüllük ise %72,5 olarak bulundu.

Sonuç: Açlık C-peptid seviyesi ≤ 1.35 ng/mL kesim noktasında GADA pozitifliği oldukça yaygındı. Bu nedenle klinik pratikte, otoimmün diyabette doğru tanı ve tedaviye erken başlanması için bu düzeyin altındaki hastalarda GADA'nın rutin olarak incelenmesi önerilebilir.

Anahtar kelimeler: Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikoru 65; C-peptid; Diabetes Mellitus; Otoimmün Diyabet.

INTRODUCTION

Type 1 diabetes (T1D) and type 2 diabetes (T2D) can present with different clinical manifestations. Both diabetes types and latent autoimmune diabetes in adults (LADA) may occur at any age¹. Islet cell autoantibodies are very important for predicting T1D². Over 90% of patients with T1D have antibodies against islet cells of the pancreas, one of which is glutamic acid decarboxylase antibody 65 (GADA). GADA positivity may also be observed in LADA³. Islet cell autoantibodies are very important for predicting diabetes and consequent requirement for insulin therapy⁴.

C-peptide can be quantified and used to evaluate the pancreatic reserve⁵. C-peptide is produced in amounts equimolar to endogenous insulin. C-peptide levels have been shown to be associated with the type of diabetes and duration of disease⁶. Patients with T1D have low levels of C-peptide owing to low endogenous insulin and β -cell function. Patients with T2D have normal to high levels of C-peptide⁷. Guidelines of the American

Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology suggested that examining insulin, C-peptide and autoantibodies in addition to the clinical presentation may help make accurate diagnosis for differentiating between T1D and T2D and initiate appropriate treatment⁸.

This study aimed to determine a cut-off point for the C-peptide level that can predict GADA positivity for an accurate classification of diabetes and early initiation of correct treatment in clinical practice.

METHODS

Study design

Patients diagnosed with diabetes mellitus (DM) and >16 years of age who presented to the adult internal medicine outpatient clinics between October 2008 and January 2022 were retrospectively reviewed using the hospital's database. Patients with T1D and T2D whose C-peptide levels were measured at the time of diagnosis were included in the study. Patients

with gestational diabetes and diabetic patients under the age of 16 were excluded. This study was conducted retrospectively, and therefore, informed consent was not obtained from the patients. This study was approved by the Ethics Committee in accordance with the ethical standards set by the principles of the Declaration of Helsinki (date:17 March 2022, no:70/2022). Diabetic patients were classified according to American Diabetes Association (ADA) criterias¹. Laboratory parameters of the patients, including plasma glucose, fasting C-peptide and HbA1c levels and GADA titers were recorded. Anti-thyroid peroxidase (Anti-TPO) and/or anti-thyroglobulin (Anti-Tg) titres of the patients were recorded. The patients were categorized into two groups according to GADA positivity, and their laboratory parameters were compared.

Quantitative assay of GADA was performed using the enzyme immunoassay method (Medizym GADA, Germany). GADA titre ≥ 5 IU/mL was considered positive. C-peptide hormone was analysed with the IMMULITE®2000 XPi immunoassay System (Siemens device). HbA1c was measured using automated Agilent 1100 instrument and BioSystems S.A. kits based on the high-performance liquid chromatography method.

Statistical Analysis

Mann-Whitney U test was used to compare the data based on GADA positivity. Chi-squared test was used to compare categorical data. Receiver operating characteristics (ROC) curve was used to determine the sensitivity and specificity of C-peptide in detecting GADA positivity. We considered the optimal cut-off point as the value corresponding to the highest value of the sum of sensitivity and specificity. Area under the curve (AUC) was calculated. The data were exported to the Statistical Package for the Social Sciences (Version 22; IBM Corp., USA) program. Regarding statistical significance, a p level of <

.05 at 95% confidence interval was considered statistically significant.

RESULTS

Of a total of 343 patients (40.8% male; 59.2% female), 147 (42.9%) had T1D and 196 (57.1%) had T2D. Demographic characteristics of the diabetic patients are presented in Table I.

Table I: Demographic Characteristics of the Diabetic Patients

	Total n = 343
Sex	
Male/Female	140/203
Age (years)	34 (16-84)
Glucose (mg/dL)	265 (72-841)
C-peptide (ng/mL)	1.67 (0.01-12.2)
HbA1c (%)	11 (6.5-18.4)

The data were presented as median (min-max). HbA1c: Haemoglobin A1c.

All patients were grouped based on GADA positivity and compared in Table II. The two groups differed in terms of age, C-peptide and HbA1c levels and thyroid antibody positivity ($p < .05$). The patients in the GADA positivity group were younger, their C-peptide levels were lower and their HbA1c levels were higher; also, thyroid antibody positivity was more prevalent in this group.

Table II: A Comparison of GADA-Positive and GADA-Negative Patients

	GADA Positive n = 96	GADA Negative n = 247	p value
Sex			
Men/Women	44/52	96/151	.239
Age (years)	28 (16-76)	37 (16-84)	< .001*
Glucose (mg/dL)	272 (72-841)	262 (110-612)	.936
C-peptide (ng/mL)	0.74 (0.01-11.82)	2.05 (0.01-12.2)	< .001*
HbA1c (%)	11.8 (6.5-18.4)	10.8 (6.5-18.2)	.03*
Anti-TPO (IU/mL) and/or Anti-Tg (IU/mL)	20/28	19/72	.009*
Positive/Negative			

The data were presented in median (min-max). HbA1c: Haemoglobin A1c; GADA: Glutamic acid decarboxylase antibody 65; Anti-TPO: Anti-thyroid Peroxidase; Anti-Tg: Anti-thyroglobulin. *p value: $p < .05$ was considered statistically significant.

In this study, lower C-peptide levels were found in patients with GADA positivity. However,

there were a few GADA-positive patients with higher C-peptide levels (Fig. 1).

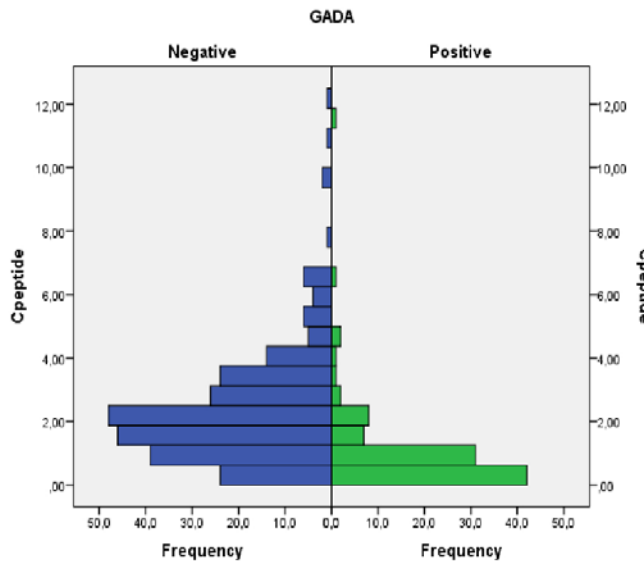
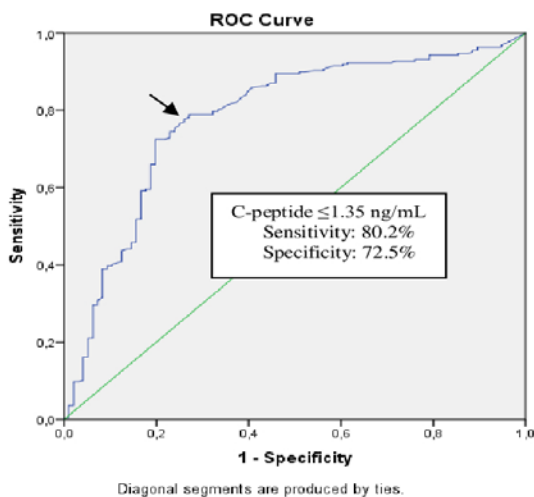


Figure 1: Frequency of C-peptide (ng/mL) levels based on glutamic acid decarboxylase 65 antibody (GADA)

In Figure 2, sensitivity was 80.2% and specificity was 72.5% for the cut-off point of ≤ 1.35 ng/mL for the optimal C-peptide level predicting GADA positivity in the receiver operating characteristic (ROC) curve. AUC (95%) was calculated to be 0.782 ($p < .001$; 0.726–0.839).



AUC: 0.782 (95% CI) ($p < .001$; 0.726–0.839)

Figure 2: ROC curve showing the correlation between GADA positivity and C-peptide

Figure 3 shows GADA positivity according to C-peptide cut-off points in diabetic patients. GADA positivity showed a nearly horizontal course above the cut-off point of 1.35 ng/mL for C-peptide.

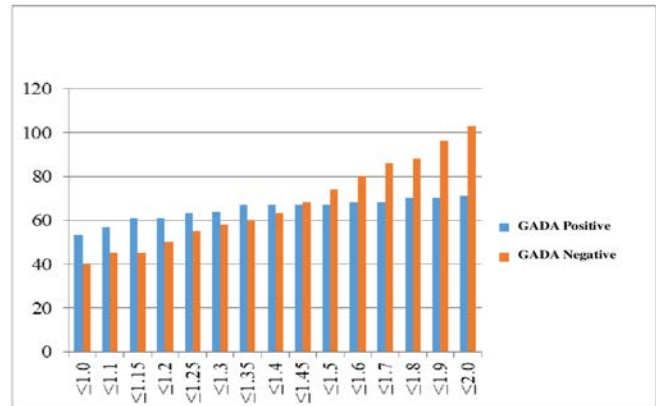


Figure 3: GADA positivity by C-peptide (ng/mL) cut-off points in Diabetic Patients

DISCUSSION

The occurrence of GADA antibodies has been reported to be associated with the development of T1D and LADA⁹. A study has suggested the analysis of C-peptide levels and GADA autoantibodies for the diagnosis of LADA¹⁰. Previous studies have compared C-peptide levels based on diabetes types. Patients with LADA have been shown to exhibit lower fasting C-peptide levels than those with T2D^{11,12}. A Turkish study compared LADA and T2D, and the age of diabetes onset was significantly younger and the body mass index and serum C-peptide levels were lower in patients with GADA positivity¹³. In a prospective cohort of 5.230 Chinese individuals with T2D, 28.6% of patients had low C-peptide level (<200 pmol/L) (<0.60 ng/mL) and 4.9% had GADA positivity¹⁴. In the present study, the patients with GADA positivity had significantly lower C-peptide levels (Tab. II).

Impaired beta-cell function is a recognized cornerstone of diabetes pathophysiology. Because C-peptide secretion mirrors beta-cell function and helps to classify types of diabetes,

complication risk stratification, and guide treatment decisions, in autoimmune diabetes and especially in adult-onset diabetes¹⁵. Baseline C-peptide level has been considered to be a good indicator for evaluating β -cell dysfunction in patients with GADA-positive DM. In a study, five hundred and twenty-seven newly diagnosed GADA-positive diabetic patients have been followed to evaluate the natural history of beta-cell function. ROC analysis has showed that fasting C-peptide level of 300 pmol/L (0.90 ng/mL) was optimum in determining beta-cell dysfunction with 90.5% sensitivity and 86.9% specificity¹⁶. In another study evaluating the prevalence of GADA antibodies and C-peptide levels in T1D, sensitivity has been identified to be 82.4% and specificity 86.3% for low C-peptide secretion. This finding is indicative of a correlation between T1D and GADA/C-peptide. Therefore, it has been considered to be a useful diagnostic tool⁵. In 303 T1D and 841 T2D patients, low C-peptide concentrations have been found to be associated with a high odds ratio for T1D. Fasting C-peptide concentrations of 0.13–0.36 nmol/L (0.39–1.08 ng/mL) have not clearly distinguished between different types of diabetes. This study has suggested that fasting C-peptide levels could help differentiate between T1D and T2D. However, it has been mention a range of C-peptide concentrations that have not provided the distinction¹⁷. In addition, other studies have also reported lower fasting C-peptide levels in GADA-positive compared with GADA-negative patients¹⁸⁻²⁰. GADA/C-peptide has also been suggested to be a good indicator for the diagnosis of autoimmunity in children and young adults²¹. In a study of 859 individuals who had been diagnosed with T1D for at least 3 years by an outpatient clinician, C-peptide levels ≥ 200 pmol/L (0.6 ng/mL) have been observed in 114 (13.2%) of these patients. 58 individuals have been reclassified (T2D; 44 individuals/monogenic diabetes; 14

individuals)²². A rapid decrease in C-peptide levels has been observed in patients with GADA and/or islet cell antibody positivity. These patients do not benefit from oral anti-diabetic agents and require earlier introduction of insulin therapy²³. In GADA-positive patients, induced low C-peptide levels have been noted in addition to low fasting C-peptide levels²⁴⁻²⁶. The degree of pancreatic β -cell destruction and the rate of decline could be assessed by measurement of C-peptide levels⁴.

Measurement of C-peptide levels has found increasingly frequent use in diabetes typing in clinical practice. Not only the presence and levels of autoantibodies but also the plasma levels of C-peptide and insulin are key prognostic indicators for the clinical onset of T1D²⁷. A study has reported that T2D could be excluded in case of a C-peptide level of < 0.6 ng/mL at the time of diagnosis and that it is not possible to make a T1D diagnosis if the C-peptide level is > 3.0 ng/mL²⁸. However, in the present study, there was a patient with a C-peptide level of 11.82 ng/mL (Fig. 1). Another study has reported 96% positive predictive value for C-peptide levels of < 1.51 ng/mL (0.5 nmol/L) in the diagnosis of T1D in adults and children⁷. In the ADA/European Association for the Study of Diabetes (EASD) consensus report on the management of T1D in adults, it has been recommended that C-peptide evaluation be performed more than 3 years after the diagnosis of diabetes in autoantibody-negative adults on insulin therapy. It has been emphasized that C-peptide levels lower than 0.20 nmol/L (0.6 ng/mL) should suggest a diagnosis of T1D and values higher than 0.60 nmol/L (1.81 ng/mL) should suggest a diagnosis of T2D²⁹. The provided research articles highlight the importance of fasting C-peptide levels and GADA positivity in differentiating between types of diabetes and predicting beta-cell dysfunction. In addition, many studies have mentioned the importance of the presence and

affinity of GADA in the clinical management and classification of diabetes. In the present study, sensitivity was 80.2% and specificity was 72.5% for the optimal C-peptide level cut-off point of ≤ 1.35 ng/mL, which predicted positive GADA in the ROC curve (Fig. 2). In Figure 3, GADA positivity showed a nearly horizontal course above the cut-off point of 1.35 ng/mL for C-peptide. There was a strong GADA positivity, especially when the C-peptide level was ≤ 1.35 ng/mL. Consequently, GADA positivity may be detected with a high probability in patients with a C-peptide level of ≤ 1.35 ng/mL. GADA assay can be performed in patients with a value below this level. However, it should be kept in mind that a small number of patients with very high C-peptide levels may also exhibit GADA positivity. High C-peptide levels and GADA positivity suggested that certain individuals in our adult patient group were diagnosed at a very early stage of the slow-progressing autoimmune diabetes or might have antibody positive diabetes associated with coronavirus disease 2019. It is well-established that viral infections are frequently associated with the pathogenesis of T1D. Several pathogens, including coronavirus, are believed to increase the risk of β -cell autoimmunity in a group of patients^{30,31}. SARS-CoV-2 has been considered an inducer of new onset T1D³².

Thyroid-specific antibody positivity was concluded to be more prevalent in GADA-positive adult patients with T1D than in GADA-negative patients or patients with T2D³³. Similarly, thyroid-specific antibodies were highly prevalent in those with GADA positivity in the present study.

This study has certain limitations, including its retrospective design. GADA data were collected from patients with low pancreatic reserve with suspected insulin-dependent DM. Therefore, C-peptide levels were lower than expected. In addition, patients with GADA data were included in the younger age group. Prospective

random analysis of autoantibodies in patients would help ascertain a more homogeneous distribution. Apart from GADA, other antibodies (insulin autoantibody [IAA], islet cell cytoplasmic autoantibody [ICA], anti-tyrosine phosphatase, zinc transporter-8 antibody [anti-ZnT8]) were not measured. In GADA-negative patients with low C-peptide levels, the diagnosis of autoimmune diabetes may have been missed due to the absence of testing for these antibodies. Additionally, C-peptide levels may be measured lower than expected in diabetic patients due to glucotoxicity effects at high glucose concentrations.

CONCLUSION

Given the higher probability of GADA positivity when fasting C-peptide levels are below the cut-off point of 1.35 ng/mL, it would be a reasonable approach to analyse GADA in patients with a value below this level for determining the type of diabetes and thus deciding the correct treatment.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Ethics Committee in accordance with the ethical standards set by the principles of the Declaration of Helsinki (date:17 March 2022, no:70/2022).

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest.

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

REFERENCES

1. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023; 46(Suppl 1): 19-40.
2. Bingley PJ. Clinical applications of diabetes antibody testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(1): 25-33.
3. Herawati E, Susanto A, Sihombing CN. Autoantibodies in Diabetes Mellitus. *Mol Cell Biomed Sci*. 2017; 1(2): 58-64.

4. Desai M, Clark A. Autoimmune diabetes in adults: lessons from the UKPDS. *Diabet Med.* 2008; 25(Suppl 2): 30-4.
5. Fagbemi KA, Azonbakin S, Adjagba M, et al. GAD65 antibody prevalence and association with c-peptide, HLA class II alleles in Beninese patients with type 1 diabetes. *Int J Res Med Sci.* 2017; 5(8): 3406-12.
6. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther.* 2017; 8(3): 475-87.
7. Patel P, Macerollo A. Diabetes mellitus: diagnosis and screening. *Am Fam Physician.* 2010; 81(7): 863-70.
8. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology--Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan--2015--Executive Summary. *Endocr Pract.* 2015; 21(4): 413-37.
9. Koopman ADM, Beulens JW, Voerman E, et al. The association between GAD65 antibody levels and incident Type 2 Diabetes Mellitus in an adult population: A meta-analysis. *Metabolism.* 2019; 95: 1-7.
10. Brahmikshatriya PP, Mehta AA, Saboo BD, Goyal RK. Characteristics and Prevalence of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA). *ISRN Pharmacol.* 2012; 2012: 580202.
11. Zhou Z, Xiang Y, Ji L, et al. Frequency, immunogenetics, and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in China (LADA China study): a nationwide, multicenter, clinic-based cross-sectional study. *Diabetes.* 2013; 62(2): 543-50.
12. Mollo A, Hernandez M, Marsal JR, et al. Latent autoimmune diabetes in adults is perched between type 1 and type 2: evidence from adults in one region of Spain. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013; 29(6): 446-51.
13. Arikan E, Sabuncu T, Ozer EM, Hatemi H. The clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in adults and its relation with chronic complications in metabolically poor controlled Turkish patients with Type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2005; 19(5): 254-8.
14. Fan B, Lim CKP, Poon EWM, et al. Differential Associations of GAD Antibodies (GADA) and C-Peptide With Insulin Initiation, Glycemic Responses, and Severe Hypoglycemia in Patients Diagnosed With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2023; 46(6): 1282-91.
15. Maddaloni E, Bolli GB, Frier BM, et al. C-peptide determination in the diagnosis of type of diabetes and its management: A clinical perspective. *Diabetes Obes Metab.* 2022; 24(10): 1912-26.
16. Li X, Huang G, Lin J, Yang L, Zhou Z. Variation of C peptide decay rate in diabetic patients with positive glutamic acid decarboxylase antibody: better discrimination with initial fasting C peptide. *BMC Endocr Disord.* 2013; 13: 10.
17. Becht FS, Walther K, Martin E, Nauck MA. Fasting C-peptide and Related Parameters Characterizing Insulin Secretory Capacity for Correctly Classifying Diabetes Type and for Predicting Insulin Requirement in Patients with Type 2 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2016; 124(3): 148-56.
18. Tuomi T, Carlsson A, Li H, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes.* 1999; 48(1): 150-7.
19. Hwangbo Y, Kim JT, Kim EK, et al. Prevalence and clinical characteristics of recently diagnosed type 2 diabetes patients with positive anti-glutamic Acid decarboxylase antibody. *Diabetes Metab J.* 2012; 36(2): 136-43.
20. Selman NA, Albayati AHA, Alsaffar Y. Role of antiGAD65 Ab., C-peptide level and clinical characteristics in classification of newly diagnosed diabetes in patients aged 20-40 years. *Annals of Tropical Medicine and Public Health.* 2020; 23(4): 133-8.
21. Das S, Routray D, Behera M, Tripathy S. Role of C-Peptide in Relation to Levels of Anti-GAD and Islet Cell Antibodies in Characterizing Types of Diabetes in the Young, in Eastern India. *Journal of Diabetes Mellitus.* 2021; 12: 1-11.
22. Foteinopoulou E, Clarke CAL, Pattenden RJ, et al. Impact of routine clinic measurement of serum C-

- peptide in people with a clinician-diagnosis of type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2021; 38(7): e14449.
23. Naik RG, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Rev Endocr Metab Disord.* 2003; 4(3): 233-41.
24. Kim CS, Nam JH, Nam JS, et al. Clinical and biochemical characteristics of nonobese type 2 diabetic patients with glutamic acid decarboxylase antibody in Korea. *Metabolism.* 2006; 55(8): 1107-12.
25. Wan Nazaimoon WM, Faridah I, Singaraveloo M, et al. Prevalence of glutamic acid decarboxylase antibodies amongst young Malaysian diabetics. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999; 43(1): 59-66.
26. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, et al. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet.* 2014; 383(9922): 1084-94.
27. Törn C, Landin-Olsson M, Lernmark A, et al. Prognostic factors for the course of beta cell function in autoimmune diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(12): 4619-23.
28. Cho MJ, Kim MS, Kim CJ, et al. Fasting serum C-peptide is useful for initial classification of diabetes mellitus in children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014; 19(2): 80-5.
29. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2021; 44(11): 2589-625.
30. Rahmati M, Keshvari M, Mirnasuri S, et al. The global impact of COVID-19 pandemic on the incidence of pediatric new-onset type 1 diabetes and ketoacidosis: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2022; 94(11): 5112-27.
31. Iughetti L, Trevisani V, Cattini U, et al. COVID-19 and Type 1 Diabetes: Concerns and Challenges. *Acta Biomed.* 2020; 91(3): e2020033.
32. Boddu SK, Aurangabadkar G, Kuchay MS. New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(6): 2211-7.
33. Bárová H, Perusicová J, Hill M, et al. Anti-GAD-positive patients with type 1 diabetes mellitus have higher prevalence of autoimmune thyroiditis than anti-GAD-negative patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Physiol Res.* 2004; 53(3): 279-86.



Systemic Immuno-Inflammation Index May Predict the Burden of Coronary Artery Disease

Ahmet Ferhat Kaya¹, Raif Kılıç², Adem Aktan³

1 Department of Cardiology, Muş State Hospital, Muş, Turkey

2 Department of Cardiology, Çermik State Hospital, Diyarbakır, Turkey

3 Department of Cardiology, Mardin Artuklu University Faculty, Mardin, Turkey

Received: 10.10.2024; Revised: 11.12.2024; Accepted: 17.12.2024

Abstract

Background: Atherosclerosis has a significant place in the pathophysiology of coronary artery disease. In clinical practice, complete blood count is considered as a routine laboratory technique that can be easily applied. Systemic immune inflammatory index (SII), which can be easily calculated with this laboratory method, can be used to evaluate the balance of inflammation, considering the multifaceted effects of atherosclerosis.

Aim: In our investigation, we purposed to determine the relationship between the intensity of inflammation, which we calculated with whole blood using this biomarker in 166 patients, and the intensity of coronary artery disease, which was evaluated with coronary angiography.

Method: 166 patients who underwent coronary angiography because of acute coronary syndrome were included in our investigation. SYNTAX scores of the patients were calculated using the application on the website (<http://www.SYNTAXcore.com>.) SYNTAX scores are divided into 3 groups: 0-22, low; 23-32, medium; 33 and above, high. In our study, we divided the SYNTAX score into two groups: 0-22 was defined as low, 23 and above as medium-high. We examined the relationship between the SII and the low and medium-high groups.

Findings: In patients consulting with acute coronary syndrome, a statistically significant positive result was found between the coronary artery disease assessed with Systemic immune inflammatory index (SII) and SYNTAX (Synergy Between PCI With TAXUS and Cardiac Surgery) score. ($p=0.022$)

Conclusion: SII calculation is a practical method and can provide the clinicians with important clues about the prevalence of acute coronary syndrome in terms of treatment management; however, more in-depth, well-designed studies are required for SII.

Keywords: Acute Coronary Syndrome, Systemic immune inflammatory index (SII), SYNTAX (Synergy Between PCI With TAXUS and Cardiac Surgery) score

DOI: 10.5798/dicletip.1608105

Correspondence / Yazışma Adresi: Ahmet Ferhat Kaya, Department of Cardiology, Muş State Hospital, Muş, Turkey e-mail: kayaferhatahmet@gmail.com

Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi Koroner Arter Hastalığının Yükünü Tahmin Edebilir

Öz

Arkaplan: Koroner arter hastalığının patofizyolojisinde ateroskleroz önemli bir yer almaktadır. Aterosklerozun çok yönlü etkileri göz önüne alındığında tam kan sayımıyla kolayca hesaplanabilen sistemik immün inflamatuvar indeks (SII) inflamasyon dengesini tanımlamak için kullanılabilir.

Amaç: Biz çalışmamızda 166 hastada değerlendirilen bu biyobelirteç ile inflamasyon şiddetinin, koroner anjiyografi ile değerlendirilen koroner arter hastalığı şiddeti ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmamıza Akut koroner sendrom nedeni ile koroner anjiyografisi yapılan 166 hasta dahil edildi. Hastaların SYNTAX skoru web sitesindeki uygulama üzerinden hesaplandı. (<http://www.SYNTAXcore.com>.) SYNTAX puanı 3 gruba ayrılmaktadır: 0-22, düşük; 23-32, orta; 33 ve üzeri, yüksek. Biz çalışmamızda SYNTAX puanını iki gruba ayrılarak inceledik: 0-22 düşük, 23 ve üzeri orta-yüksek olarak tanımladık. SII ile düşük ve orta-yüksek grup arasındaki ilişkiyi inceledik.

Bulgular: Akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda sistemik immün inflamatuvar indeks (SII) ile SYNTAX (Synergy Between PCI With TAXUS and Cardiac Surgery) skoru ile değerlendirilen koroner arter hastalığı yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç tespit edildi. ($p=0,022$)

Sonuç: SII klinik olarak pratik bir yöntem olup akut koroner sendrom yaygınlığı ile ilgili biz klinisyenlere tedavi yaklaşımı açısından önemli ipuçları verebilir, ve bulduğumuz sonucun hasta tedavi yaklaşımına katkı sağlayacağı inancındayız. Yine de SII için daha derinlemesine ve iyi düzenlenmiş araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Akut Koroner Sendrom; Sistemik immün inflamatuvar indeks (SII), SYNTAX (TAXUS ve Kalp Cerrahisi ile PCI Arasındaki İlişki) skoru.

INTRODUCTION

Atherosclerotic coronary artery disease (ACD) is one of the most important causes of death¹. Atherosclerosis plays a fundamental part in the pathophysiology of coronary artery disease. In this pathophysiology, lipid disorders, endothelial damage, inflammation and immune dysfunction is important part in the progression of coronary artery disease². Vulnerable plaque can easily rupture and turn into a thrombus plaque³. Inflammation has an important role in the formation of vulnerable plaque and plaque rupture⁴. The existence of inflammatory cells, such as T cells, macrophages, monocytes, and dendritic cells are the primary cells in the formation of atherosclerotic formation⁵. Besides these, cytokines, immune cells and other biomedical markers is important part in the advancement and severity of the inflammatory response. An rise up in white blood cells and its subtypes, such as eosinophils, lymphocytes and monocytes has been found out

to be closely associated with cardiovascular side effects⁶.

In addition, the parameters for the Syntax score evaluated in our study are as follows; number of patient vessels, calcification, segment, tortuosity, presence of thrombus, lesion length, right or left dominance, aorto-osteal lesion, bifurcation, trifurcation, diffuse disease, total occlusion and stenosis of more than 50% in 1.5 mm coronary vessels⁷. The other parameter assessed in our study, systemic immune inflammatory index (SII), was defined as a new comprehensive inflammatory biomarker defined by Hu et al. in 2014 and is calculated using neutrophil, lymphocyte and platelet counts⁸. SII was found to be associated with poor prognosis for coronary artery disease⁹. There are also studies indicating that it is associated with atherosclerotic burden and is relevant with 3-vessel disease¹⁰.

SII is a marker of coronary artery disease and the correlation between the severity of inflammation and the extent of coronary artery disease has been demonstrated in some past studies¹¹. In our study, we tried to test this relationship and examine it to contribute to the literature.

METHOD

All of 256 patients who were admitted to our hospital due to acute coronary syndrome (ACS) between January 1, 2023 and December 31, 2023 were retrospectively screened for blood parameters from the external center they consulted to before their hospital admission via the E-nabiz health information system of the Ministry of Health of the Republic of Turkey and the values after their admission to our hospital via the hospital information system. The blood parameters requested during the patients' hospitalization, as well as routine nursing observation evaluations made during their hospitalization process and patient files were examined. Systemic inflammatory index (SII) was described as $(\text{neutrophil count}) \times (\text{platelet count}) / (\text{lymphocyte count})$. The SII calculation was evaluated by considering the blood parameters taken at an external center before their admission to our hospital. Body mass index was defined according to WHO (World Health Organization) criteria¹². Hypertension was defined as defined in the 2021 European Society of Hypertension Practice Guidelines¹³. The 2019 ESC Diabetes, pre-diabetes and cardiovascular disease criteria were used to described type 2 diabetes¹⁴. Accordance with the 2019 ESC/EAS Guidelines, dyslipidemia was determined in patients whose lipid profile did not meet the therapy targets according to their risk levels for the treatment of dyslipidemia¹⁵. Patients diagnosed with ACS in accordance with the European Society of Cardiology guidelines were included¹⁶. Patients who underwent coronary angiography using the radial and femoral arteries were examined. Patients who

underwent coronary artery revascularization were evaluated in accordance with the recommendations specified in the 2021 ACC/AHA/SCAI Guidelines. The SYNTAX (Synergy Between PCI With TAXUS and Cardiac Surgery) scores of patients who underwent coronary angiography with ACS were evaluated by two independent researchers by monitoring their coronary angiography. The SYNTAX question was calculated using the application on the website (<http://www.SYNTAXcore.com>) SYNTAX score is divided into 3 groups: 0-22, low; 23-32, medium; 33 and above, high. In our study, we examined the SYNTAX score by dividing it into 2 groups as low between 0-22 and medium-high between 23 and above (Figure 1).

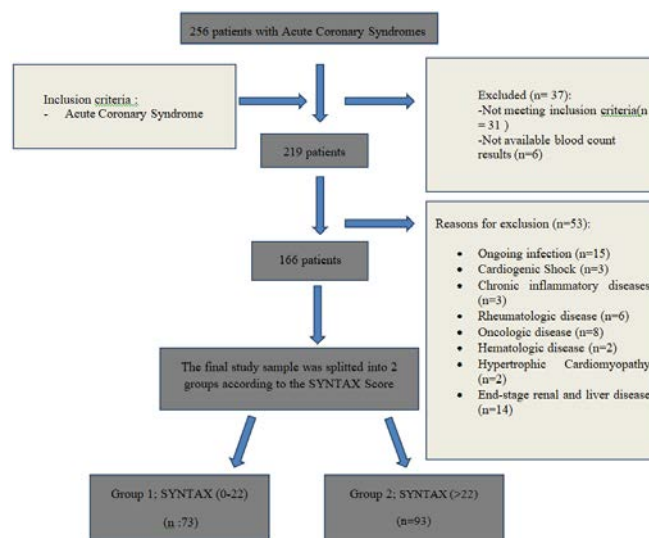


Figure 1. Work group flow chart

Again, the laboratory data of the patients were scanned retrospectively. Cardiogenic shock, serious active and chronic infection, active bleeding, autoimmune diseases, pregnancy, aortic dissection, hypertrophic cardiomyopathy, endocarditis, pericarditis, major surgery, oncology patients receiving active treatment, end-stage renal failure were excluded from the study. Beside, patients with chronic diseases such as DM (diabetes mellitus), COPD (chronic obstructive pulmonary disease) that are considered to be at risk for coronary

artery disease were not excluded from the investigation. Our investigation was affirmed by the local ethics committee in accordance with the Helsinki Declaration (ethics committee date: 7/5/2024 number: 2024/5-3).

Statistical Analysis

Data were analyzed using SPSS version 25.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Subjective methods and objective methods, Lilliefors and Shapiro-Wilk tests, were used to assess the normal distribution of continuous variables. Continuous variables were expressed as mean±standard deviation (SD) or median (interquartile range), and categorical variables were expressed as percentages. Categorical variables were compared using the chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. Specificity and sensitivity values were calculated using the receiver-operator characteristic (ROC) curve to estimate the SII cut-off value. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Clinical and demographic and findings of the investigation groups are given in Table 1. The ages of patients with SYNTAX scores >22 were significantly different between the groups compared to patients with SYNTAX scores between 0-22 ($p=0.000$). Again, diabetes mellitus (DM), hypertension (HT), hyperlipidemia (HPL) and smoking were observed to be statistically importantly higher in patients with SYNTAX scores above >22 ($p=0.002, 0p=0.000, p =0.000, p=0.013$). 11% of patients with SYNTAX scores between 0-22 and 60% of patients with SYNTAX scores >22 consisted of patients who had previously had a myocardial infarction and received stent placement ($p=0.000$). Again, 7.5% of patients with a SYNTAX score of >22 had previously undergone bypass surgery ($p=0.007$). It was observed that the effective radiation dose and the amount of contrast material used were elevated in patients with a SYNTAX score of >22 ($p=0.008, p=0.048$).

Table I: Demographic data and Clinical Findings

	SYNTAX (0-22) (n=73)	SYNTAX (>22) (n=93)	p value
Gender (Female/Male), n(%)	19(%26)/54(%74)	31(%33,3)/62(%66,7)	0,307
Age, (years)	56,96(±12,4)	66,03(±8,5)	0,000
BMI, (kg/m2)(IQR)	25,6(20,5-34,3)	25,3(20,8-33,3)	0,614
HR (minute) (IQR)	75,3(50-125)	75,8(49-106)	0,872
EF, %(IQR)	52,05(30-60)	49,25(25-65)	0,066
DM, n(%)	13(%17,8)	37(%39,8)	0,001
HT, n(%)	33(%45,2)	74(%79,6)	0,000
HPL, n(%)	29(%39,7)	69(%74,2)	0,000
SMOKING, n(%)	31(%42,5)	71(%76,3)	0,000
COPD, n(%)	2(%2,7)	7(%7,5)	0,148
Previous PCI, n%	19(%26)	60(%64,5)	0,000
Previous CABGO, n%	0(%0)	7(%7,5)	0,007
Hospitalization day, IQR	3,14(1-8)	3,19(1-6)	0,724
KILLIP 1/2/3/4	71/1/1/0	90/0/2/1	0,546
Access Radial/Femoral	68/5	83/10	0,387
Angio Duration,min (IQR)	29,1(8-95)	33,9(10-120)	0,065
Radiation (Dose-area product)(Gy cm2) (IQR)	10476,0(193,2-86003)	14748,5(1300-88088)	0,045
Radiation (Effective Dose) (mSv) (IQR)	1845,1(182-6100)	2345,1(180-6035)	0,008
Contrast Volume(ml) (IQR)	155,4(35-450)	182,3(15-400)	0,048
Myocardial infarction type	STEMI, n(%)	24(%32,9)	0,404
	NSTEMI, n(%)	25(%26,9)	
		68(%73,1)	

BMI: Body mass index ;HR : Heart Rate ; SBP : Systolic blood pressure ,DBP : Diastolic blood pressure , EF:Ejection Fraction , DM :Diabetes Mellitus, HT: Hypertension, HPL :Hyperlipidemia, COPD :Chronic Obstructive Lung Disease , PCI :Percutaneous coronary intervention, CABGO :Coronary artery bypass graft operation, STEMI:ST-Elevation Myocardial Infarction ;Non-STEMI :Non- ST-Elevation Myocardial Infarcti

Laboratory details of the study groups are given in Table 2. Among the groups, the application creatine, CRP, and urea values of patients with SYNTAX scores >22 were significantly higher than those of patients with SYNTAX scores between 0-22 (p=0.018, p=0.044, p=0.004). Curve analysis was performed for the systemic immune inflammatory index. When the cut-off

was taken as 743.52, the sensitivity was determined as 57% and the specificity as 42%, and the SII index response was observed to be higher in patients with SYNTAX scores >22 than in patients with SYNTAX scores between 0-22 (AUC: 0.603, 95% CI: 0.517-0.690, p=0.022) (Table 3, Figure 2).

Table II: Laboratory findings

	SYNTAX (0-22) (n=73)	SYNTAX (>22) (n=93)	p value
WBC(x10 ³ /uL)	10,2(±3,2)	10,5(±2,9)	0,515
Creatinine, (mg/dL)	0,88(±0,23)	0,98(±0,32)	0,018
Sodium (mEq/L)	137,3(±3)	137,5(±3)	0,597
Potassium(mEq/L)	4,04(±0,5)	4,1(±0,5)	0,105
CRP(mg/dL) (IQR)	0,74(0,03-6,4)	1,2(0,03-11,9)	0,044
Urea (mg/dl)(IQR)	34,3(1,5-76)	41,1(20-139)	0,004
Total cholesterol (mg/dl)	172,5(±47,3)	181,8(±50,1)	0,225
HDL cholesterol (mg/dl)	38,6(±11,2)	40,8(±9,1)	0,177
LDL cholesterol (mg/dl)	101,3(±38,2)	106,2(±40,3)	0,489
Triglyceride(mg/dl)	159,2(±134,3)	173,6(±132,4)	0,429
TSH(gr/L)	2,5(±7,8)	1,8(±3,0)	0,624
HBA1C (IQR)	6,3(5,2-11,5)	7,0(4,4-12,6)	0,004
Albumin (gr/L)	4,0(±0,45)	4,0(±0,39)	0,237
Hgb (g/dL)	14,4(±1,68)	14,2(±1,65)	0,518
MCV(fL)	87,9(±4,1)	89,4(±5,7)	0,059
RDW(%)	12,2(±1,7)	12,1(±1,1)	0,468
Plt (10 ⁹ /L)	240,7(±72,0)	240,1(±62,5)	0,957
Mpv (fL)	8,18(±1,44)	8,13(±1,43)	0,832
Neutrophils	6,9(±2,9)	9,1(±11,0)	0,093
Lymphocytes	2,2(±1,0)	1,9(±0,89)	0,014
Monocytes	0,66(±0,23)	0,72(±0,3)	0,156
ALT(U/L)	25,8(±27,8)	22,5(±18,4)	0,363
AST(U/L)	63,8(±145,1)	51,1(±83,0)	0,478
Total Bilirubin(umol/L)	0,55(±0,41)	0,56(0,38)	0,838
Üric Acid (mg/ dL)(IQR)	5,2(2,9-8)	5,4(2,3-10,4)	0,402

WBC: White Blood Cell, CRP= C-Reactive Protein, HDL =High Density Lipoproteine, LDL =Low Density Lipoproteine, TSH = Thyroid Stimulating Hormone , HbA1c: Hemoglobin A1c, Hgb= Hemoglobin, MCV =Mean Corpuscular Volüm,RDW = Red Cell Distribution,MPV= Mean Platelet Volüme , Plt= Platelet ,ALT =Alanine Aminotransferase, AST =Aspartate Aminotransferase,

Table III: Roc Curve Analysis

Risk Factor	AUC(%95)	Cutt off	P Value	Sensitivity (%)	Spesifty (%)
SII	0,603(0,517-0,690)	743,52	0,022	0,57	0,42

SII :Systemic immune inflammatory index

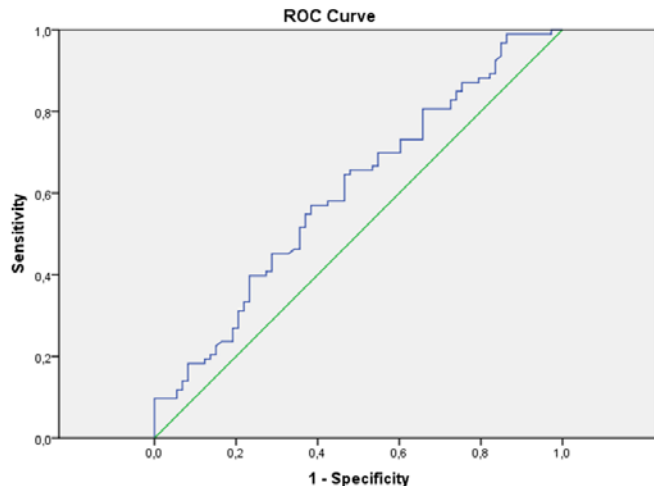


Figure 2: Roc Curve Analysis

DISCUSSION

In our study, it was found that the SII response was higher as the SYNTAX score increased. (Table 3) Many studies have found that SII has a significant prognostic predictive ability. SII has been used to predict the prognosis of cancer, intracerebral hemorrhage, and coronary artery disease^{2,17,18}. We also tried to put forward that SII can be used to predict the prognosis of coronary artery disease.

Atherosclerosis is the primary cause of coronary artery disease. Inflammation-endothelial dysfunction stimulates the development of atherosclerosis. Increased inflammatory markers increase the risk of cardiovascular disease, but the main mechanisms are not clarified yet⁷. Many observational investigations have monitored that inflammation plays an momentous role in the growth and progression of coronary artery disease. Increased neutrophil and decreased lymphocyte numbers induce oxidative stress, leading to damage to the vascular wall¹⁹. Neutrophils interact with platelets, leading to important complications such as thrombosis and atherosclerosis. are associated with biological processes. After lymphocyte apoptosis, the atherosclerotic lipid core ruptures and stimulates thrombus formation¹⁹. Inflammation is caused the ischemic-

reperfusion injury in the heart tissue in ACS; therefore, the advantage of dropping the residual inflammatory risk with diverse therapy are extensively studied²⁰.

Current data have not identified a significant relationship between instability of the atherosclerotic lesion and systemic inflammation, but it is suggested that many immune cells and proinflammatory cytokines contribute to this effect¹⁹. Leukocytes and their subtypes (lymphocytes, monocytes and neutrophils) are assessed by total blood cell count, which has been shown to be a cost-effective and accessible way to assess the inflammatory process involved in atherosclerosis pathophysiology and to modify the risk of ACS and stroke²¹. In addition, high WBC is an independent biomarker of mortality in MI patients²². Monocytes initiate and promote the development of atherosclerosis by removing reactive oxygen species (ROS), proinflammatory cytokines, and proteolytic enzymes²³. They adhere to the endothelium and diversify into macrophages and then into foam cells that uptake lipids and activate the release of cytokines and ROS²⁴. Monocyte count has been identified as a predictor of CVD mortality in long- and short-term look out, independent of other classical risk factors. Neutrophils aggravate the vascular atherosclerotic process by inducing myocardial apoptosis^{22,23}. In addition, high neutrophil counts are positively associated with the risk of plaque unstabilization²³ and are elevated.

There is a risk of thrombosis in the microcirculatory circulation. However, lymphocytes may prevent progression of atherosclerosis. A decreased lymphocyte count is associated with a poor prognosis in patients with ACS and is also associated with an increased incidence of MACE and heart failure²⁵. Platelets have a dual effect on plaque formation: their adhesion to the vascular wall

causes atherosclerosis and, by activation, they promote inflammation and thrombosis²⁵.

SII parameters are calculated using neutrophil, lymphocyte and platelet counts, which are used in clinical practice. SII has also been demonstrated to be link with cardiovascular disease mortality^{10,26}. Inflammation is a significant part in its development and has been indicated to be an important marker in the risk assessment and prediction of major adverse events. The use of SII is attractive as a simple, accessible and practical method. A high SYNTAX score has been shown to be linked with adverse cardiovascular outcomes in many previous studies⁶. In our investigation, we invented that a high SYNTAX score was associated with a high SII response (Table 3).

LIMITATION

In addition to the strengths of the study highlighted earlier, there are some limitations to our study. Our study was designed as a single-center, retrospective, and cross-sectional study. Our relatively small sample size suggests that larger-scale studies are needed for this patient population. The results of this study cannot be generalized. Our study was conducted on white people and did not have data relevant to education level, marital status, and socioeconomic characteristics

CONCLUSION

In summary, the results of our study contribute to the growing evidence supporting the use of SII as a biomarker predicting the extent of coronary artery disease in clinical practice. SII is also relevant with the seriousness of coronary artery disease. Future prospective investigations are required to determine the causal relationship in the use of SII, its use in the prevention of ACS, and clinical applications.

Ethics Committee Approval: Our investigation was affirmed by the local ethics committee in accordance with the Helsinki Declaration (ethics committee date: 7/5/2024 number: 2024/5-3).

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest.

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

REFERENCES

1. World Health Organisation. Global Health Estimates: Life Expectancy and Leading Causes of Death and Disability. Available online: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates> (accessed on 26 July 2022).
2. Piironen M, Ukkola O, Huikuri H, et al. Trends in Long-term Prognosis After Acute Coronary Syndrome. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(3):274-80. doi: 10.1177/2047487316679522.
3. Lei H, Xu S, Mao X, et al. Systemic immuneinflammatory index as a predictor of lymph node metastasis in endometrial cancer. *J Inflamm Res.* (2021) 14:7131-42. doi: 10.2147/jir.S345790
4. Karaçalılar M, Demir M. A novel predictor in patients undergoing heart valve surgery: systemic inflammation response index: a single center cross-sectional study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* (2023) 27(3):1016-22. doi: 10.26355/eurrev_202302_31196
5. Peng Y, Huang W, Shi Z, Chen Y, Ma J. Positive association between systemic immune-inflammatory index and mortality of cardiogenic shock. *Clin Chim Acta.* (2020) 511:97-103. doi: 10.1016/j.cca.2020.09.022
6. You Y, Chen Y, Fang W, et al. The association between sedentary behavior, exercise, and sleep disturbance: a mediation analysis of inflammatory biomarkers. *Front Immunol.* (2022) 13:1080782. doi: 10.3389/fimmu.2022.1080782
7. Crea F, Liuzzo G. Anti-inflammatory Treatment of Acute Coronary Syndromes: The Need for Precision Medicine. *Eur Heart J.* 2016;37(30):2414-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehw207.
8. Budzianowski J, Pieszko K, Burchardt P, Rzeźniczak J, Hiczkiwicz J. The Role of Hematological Indices in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Dis Markers.* 2017;2017:3041565. doi: 10.1155/2017/3041565.

9. Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immuneinflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* (2014) 20(23):6212–22. doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-14-0442
10. Demir M, Özbek M. A novel predictor in patients with coronary chronic total occlusion: systemic immune-inflammation index: a single-center cross-sectional study. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2022 May;68(5):579-585. doi: 10.1590/1806-9282.20211097.
11. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-segment Elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
12. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes. Facts* 2015, 8, 402–24.
13. Stergiou G.S, Palatini P, Parati G, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J. Hypertens.* 2021, 39, 1293–302.
14. Cosentino F, Grant P.J, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.* 2020, 41, 255–323.
15. Mach F, Baigent C, Catapano A.L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2020, 41, 111–88.
16. Collet J.-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2021, 42, 1289–367.
17. Lawton J.S, Tamis-Holland J.E, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022, 79, e21–e129.
18. Choi DH, Kobayashi Y, Nishi T, et al. Combination of Mean Platelet Volume and Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Long-Term Major Adverse Cardiovascular Events After Percutaneous Coronary Intervention. *Angiology.* 2019;70(4):345-51. doi: 10.1177/0003319718768658.
19. Crea F, Libby P. Acute Coronary Syndromes: The Way Forward from Mechanisms to Precision Treatment. *Circulation* 2017, 136, 1155–66.
20. Ridker P.M, Everett B.M, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N. Engl. J. Med.* 2017, 377, 1119–31.
21. Kim J.H, Lim S, Park K.S, et al. Total and differential WBC counts are related with coronary artery atherosclerosis and increase the risk for cardiovascular disease in Koreans. *PLoS ONE* 2017, 12, e0180332.
22. Shah A.D, Denaxas S, Nicholas O, Hingorani A.D, Hemingway H. Neutrophil Counts and Initial Presentation of 12 Cardiovascular Diseases: A CALIBER Cohort Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017, 69, 1160–9.
23. Fernández-Ruiz I. Neutrophil-driven SMC death destabilizes atherosclerotic plaques. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019, 16, 455.
24. Wu M.Y, Li C.J, Hou M.F, Chu P.Y. New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 2034.
25. Nardin M, Verdoia M, Laera N, Cao D, De Luca G. New Insights into Pathophysiology and New Risk Factors for ACS. *J Clin Med.* 2023 Apr 14;12(8):2883. doi: 10.3390/jcm12082883. PMID: 37109221; PMCID: PMC10146393.
26. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, et al. Systemic Immune-inflammation Index (SII) Predicted Clinical Outcome in Patients with Coronary Artery Disease. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(5):e13230. doi: 10.1111/eci.13230.



Retrospective Evaluation of the Frequency of Respiratory Pathogens in Patients Admitted to Kafkas University Medical Faculty Hospital

Gulfem Nur Yıldız¹, Gizem Tukenmez², Ihsan Topaloglu³, Ozgur Celebi¹, Murat Karamese¹

1 Kafkas University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Kars, Turkey

2 Kafkas University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Kars, Turkey

3 Kafkas University, Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Kars, Turkey

Received: 30.10.2024; Revised: 16.12.2024; Accepted: 17.12.2024

Abstract

Objectives: This retrospective study was aimed to identify upper respiratory tract infection (URTI) pathogens in patients admitted to Kafkas University Medical Faculty Hospital between July 2023 and August 2024.

Methods: Nasopharyngeal swab samples from 1565 patients were analysed using the Multiplex Real-Time PCR (MRT-PCR) technique. Patient demographics, the month/season of hospital visits, and results of the respiratory agent tests were obtained from hospital archives and subjected to necessary statistical analyses. Chi-square and One-way ANOVA tests were used to analyse categorical and numerical data, respectively by SPSS v21.0.

Results: The data showed that 37.7% of the patients tested positive for at least one pathogen, while 62.3% were negative. The most frequently detected viral agents were Influenza B (34.3%), Influenza A (15.7%), and SARS-CoV-2 (14.4%). Streptococcus pyogenes was the most common bacterial pathogen (9.3%). Co-infection was observed in 9.14% of cases, with the most common combination being INF-B and INF-A. The seasonal distribution indicated that 40.3% of the positive cases occurred in the winter months (December 2023 - February 2024), and 39.1% in the spring (March - May 2024).

Conclusion: This retrospective study provides important epidemiological data on the identification and distribution of URTI pathogens in the region, contributing to the development of accurate approaches for diagnosis and treatment of infections.

Keywords: SARS-CoV-2, multiplex PCR, viral-bacterial infection, respiratory tract infection

DOI: 10.5798/dicletip.1608112

Correspondence / Yazışma Adresi: Murat Karamese, Kafkas University, Faculty of Medicine Department of Medical Microbiology 36100, Kars, Turkey e-mail: murat_karamese@hotmail.com

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Başvuran Hastalarda Solunum Yolu Patojenlerinin Sıklığının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Öz

Amaç: Bu retrospektif çalışmada, Temmuz 2023-Ağustos 2024 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) patojenlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Multiplex Real-Time PCR (MRT-PCR) tekniği kullanılarak 1565 hastadan alınan nazofarengeal sürüntü örnekleri analiz edilmiştir. Hastaların demografik bilgileri, hastaneye başvurdıkları ay/mevsim ve solunum ajanı testlerinin sonuçları hastane arşivlerinden elde edilmiş ve gerekli istatistiksel analizlere tabi tutulmuştur. Kategorik ve numerik verileri analiz etmek için SPSS v21.0 ile sırasıyla Ki-kare ve Tek yönlü ANOVA testleri kullanılmıştır.

Bulgular: Hastaların %37,7'sinde en az bir patojen saptanmış, %62,3'ünde negatif sonuç elde edilmiştir. En sık tespit edilen viral ajanlar İnfluenza B (%34,3), İnfluenza A (%15,7) ve SARS-CoV-2 (%14,4) olmuştur. Streptococcus pyogenes en yaygın bakteriyel patojen olarak bulunmuştur (%9,3). Ko-enfeksiyon oranı %9,14 olarak belirlenmiş ve en sık ko-enfeksiyon INF-B ve INF-A kombinasyonu olmuştur. Mevsimsel dağılıma göre, pozitif vakaların %40,3'ü kış aylarında (Aralık 2023-Şubat 2024) ve %39,1'i ilkbahar aylarında (Mart-Mayıs 2024) görülmüştür.

Sonuç: Bu retrospektif çalışma, bölgedeki ÜSYE patojenlerinin tanımlanması ve dağılımı hakkında önemli epidemiyolojik veriler sağlayarak enfeksiyonların tanı ve tedavisi için doğru yaklaşımların geliştirilmesine katkıda bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: SARS-CoV-2, multipleks PCR, viral-bakteriyel enfeksiyon, solunum yolu enfeksiyonu.

INTRODUCTION

Respiratory tract infections (RTIs) emerge in various forms each year, constituting a significant public health issue that affects millions of individuals globally. Whether acute or chronic, RTIs are highly prevalent among both adults and children¹. Furthermore, RTIs are a major cause of morbidity and mortality worldwide, rendering them a global health concern². In our country, the frequency and seasonal distribution of the pathogens responsible for these infections may vary between different geographic regions³. RTIs can be caused by bacteria, fungi, viruses, and parasites. Fungal infections are typically observed in immunocompromised patients who has primary immunodeficiency. Parasites rarely cause RTIs, whereas bacteria and viruses are more frequently implicated, even in healthy hosts⁴. URTIs refer to infections caused by bacterial and viral agents affecting areas such as the nasal mucosa, nasopharynx, oropharynx, auris media, sinuses, tonsils, and epiglottis⁵.

URTIs are most commonly caused by viral agents, including Respiratory Syncytial Virus

(RSV), Influenza Virus types A and B (INF-A, INF-B), Adenovirus (AdV), Parainfluenza Viruses (PIV types 1-4), Human Rhinovirus (HRV), Human Coronavirus (HCoV), Human Metapneumovirus (HMPV), and Human Bocavirus (HBoV)^{6,7}. Fever, cough, sore throat, nasal congestion, and ear pain are the clinical symptoms of URTIs⁸. In the diagnosis of URTIs, molecular-based tests, including the polymerase chain reaction (PCR), are applied as well as conventional methods such as cell culture and direct fluorescent antibody testing⁸⁻¹¹.

The Multiplex-Real Time PCR (MRT-PCR) method is known for providing results in a shorter time frame, offering higher sensitivity and specificity, and allowing for the investigation of multiple parameters simultaneously. This technique enables the simultaneous detection of multiple respiratory pathogens in a single respiratory sample through a single reaction. Additionally, this method facilitates the identification of newer pathogens which are either difficult to culture

or cannot be cultured at all including HMPV, HBoV and some human coronaviruses (NL63 and HKU1)¹¹⁻¹³.

This study was aimed to retrospectively determine the respiratory pathogens using the MRT-PCR technique in patients who presented with upper URTI symptoms, including nasal discharge, nasal congestion, sore throat, cough, sneezing, low-grade fever, headache, and fatigue, at Kafkas University Faculty of Medicine Hospital, Kars, Turkey, between July 2023 and August 2024.

METHODS

This study was approved by the Ethics Committee for Non-Interventional Clinical Research at Kafkas University Medical Faculty, on [01.10.2024], with document number [80576354-050-99] and retrospectively conducted to determine the respiratory pathogens using the MRT-PCR technique in individuals who admitted to Kafkas University Medical Faculty Hospital, Kars, Turkey with at least one URTI symptoms, such as nasal discharge, nasal congestion, sore throat, cough, sneezing, mild fever, headache, or fatigue, between July 2023 and August 2024. Patient demographic data, the distribution of hospital visits by month/season and age, and the results of respiratory pathogen tests, were obtained from hospital archives and subjected to statistical analyses.

The total number of patients, the mean ages of them, the outpatient clinics and the season that the patients were admitted to hospital were recorded and the obtained data were used for statistical analysis. The pre-diagnosis and the symptoms were nearly same for all patients including URTI and sore throat/cough/sneezing/mild fever/headache, respectively.

Although this is a retrospective study, the following laboratory procedures had been applied for obtaining the patients' results.

Respiratory samples (nasopharyngeal swabs or Broncho alveolar lavage specimens), collected from clinical and outpatient departments, were transported to the Medical Microbiology Laboratory in viral nucleic acid transport media (vNAT©, Bioeksen, Istanbul, Turkey) under cold chain conditions. Nucleic acid extraction was performed using the Bio-speedy Extraction Kit (Bioeksen, Istanbul, Turkey) on the EZ1 Zybion EXM3000 system, according to the manufacturer's instructions. The presence of viral and bacterial nucleic acids (DNA or RNA) in the respiratory samples was assessed using the Respiratory ID-1 Kit, a 7-pathogen multiplex PCR panel (Bioeksen, Istanbul, Turkey). The PCR process consisted of the following steps: (i) Reverse transcription at 52°C for 3 minutes; (ii) Hold at 95°C for 10 minutes; (iii) Touchdown cycling for 12 cycles, with denaturation at 95°C for 1 second, followed by annealing/extension at 67°C–56°C for 15 seconds; (iv) Final cycling for 30 cycles, with denaturation at 95°C for 1 second and annealing/extension at 95°C for 15 seconds. The amplification curves were obtained via four channels (FAM, HEX, ROX, and CY5) and evaluated using Sigmoida software (Sigmoida Analysis Software, Bioeksen, Istanbul, Turkey). Curves exceeding the threshold value were classified as "positive" while those without sigmoidal curves were labelled as "negative."

The multiplex PCR panel used in this study was capable of detecting viral agents such as INF-A, INF-B, RSVA/B, SARS-CoV-2, AdV, HRV, and the bacterial agent *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*).

Following data collection, the demographic and clinical characteristics of the patients, including the distribution of respiratory pathogens, were analysed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22.0 (IBM Corp., NY, USA). Descriptive statistics such as percentages, means, and standard deviations (SD±) were calculated. Categorical data were analysed

using the Pearson Chi-square test, and one-way ANOVA was employed for the analysis of continuous variables. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

In this study, nasopharyngeal swab samples from 1565 patients (female=795 and male=770) who admitted to our hospital's clinics and outpatient departments with URTI complaints between July 2023 and August 2024 were retrospectively evaluated using the multiplex PCR method for the following pathogens; INF-A, INF-B, RSV-A/B, SARS-CoV-2, AdV, HRV, and *S. pyogenes*. Of 1565 samples, 591 (37.7%) were positive for either a single pathogen (n=537), two pathogens (n=52), or three pathogens (n=2), while 974 (62.3%) were negative. Among the positive cases, 287 (48.9%) were female, and 304 (51.1%) were male. Statistical analyses revealed no significant difference between gender and positivity rates ($p=0.092$).

A total of 1565 patients aged between 0 and 95 years were evaluated; 736 (47.03%) were children (under 18 years), and 829 (52.97%) were adults (over 18 years). The overall mean age was 26.98 ± 15.07 . Positivity was detected in 305 (41.46%) of the pediatric patients and 286 (34.51%) of the adult patients (Table 1). No statistically significant difference was found between the groups in terms of pathogen positivity ($p=0.14$).

Table I: The positivity and age distribution of patients

	Child (0-18 age)	Adult (18 and over)	Total
Positive cases	n = 305 (41,46%)	n = 286 (34,51%)	n = 591 (37,76%)
Negative cases	n = 431 (58,74%)	n = 543 (65,49%)	n = 974 (62,24%)
Total	736	829	1565

The distribution of the identified pathogens among positive samples was as follows; INF-A: n=93 (15.7%), INF-B: n=203 (34.3%), RSV-A/B: n=35 (5.9%), SARS-CoV-2: n=85 (14.4%), AdV: n=47 (8%), *S. pyogenes*: n=55 (9.3%), and HRV:

n=73 (12.4%). 36.1% (287/795) and 39.5% (304/770) were positive female and male rates, respectively.

The distribution of patients according to hospital departments, as well as positivity rates for each department, is presented in Table 2. The majority of patients were from Department of Pediatrics (48%) and Department of Chest Diseases (22.8%).

Table II: Distribution of patients according to the units they were admitted to the hospital

Department	Positive Samples (%)	Positivity Rate (%)
Paediatrics	48% (752/1565)	42.15% (317/752)
Pulmonary Medicine	22.81% (357/1565)	32.77% (117/357)
ENT Clinic	6.19% (97/1565)	42.26% (41/97)
Emergency Department	2.93% (46/1565)	32.60% (14/46)
Coronary Intensive Care Unit	0.95% (15/1565)	46.66% (7/15)
Palliative Care Unit	0.57% (9/1565)	22.22% (2/9)
Cardiology Clinics/Service	0.51% (8/1565)	37.5% (3/8)
General Surgery Department	0.44% (7/1565)	28.57% (2/7)
Anaesthesia and Reanimation	0.12% (2/1565)	50% (1/2)
Orthopaedics Department	0.12% (2/1565)	50% (1/2)
Urology Department	0.12% (2/1565)	50% (1/2)
Ophthalmology Department	0.06% (1/1565)	0% (0/1)
Neonatal Intensive Care Unit	0.06% (1/1565)	0% (0/1)

The seasonal distribution of 591 positive cases was as follows; 238 (40.3%) was during winter (December, January, February), 231 (39.1%) was in spring (March, April, May), 108 (18.3%) was in summer (June, July, August), and 14 (2.4%) was in autumn (September, October, November) (Figure 1).

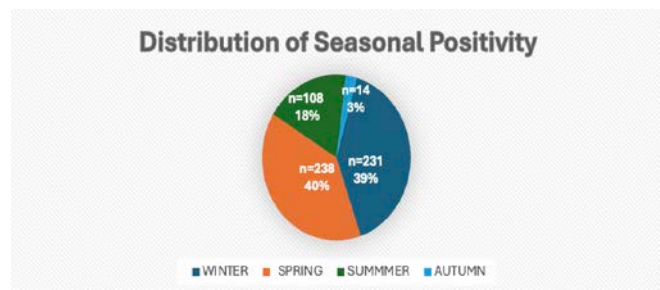


Figure 1: Distribution of seasonal positivity

No statistically significant difference was detected between positivity rates and seasons ($p=0.852$) or months ($p=0.901$). The detailed distribution of positivity and negativity rates by season is shown in Table 3.

Table III: Positive and negative rates of patients according to seasons

Parameters	Seasons				Total
	Winter	Spring	Summer	Autumn	
Inf-A	36	37	21	1	95
Inf-B	68	91	41	3	203
RSV-A/B	16	14	5	1	36
SARS-CoV-2	39	32	22	2	95
AdV	23	18	4	2	47
<i>S. pyogenes</i>	30	21	4	2	57
HRV	30	24	17	3	74
Negative	379	391	162	26	958
Total	621	628	276	40	1565

Co-infection was detected in 54 (9.14%) patients. Of those, 52 samples had two pathogens, and 2 samples had three pathogens. The most frequent detected co-infection agents were INF-B+INF-A ($n=12$), SARS-CoV-2+*S. pyogenes* ($n=7$, 11.8%) and INF-B+RSV-A/B ($n=6$, 10.1%). The detailed information about co-infections are presented in Table 4.

Table IV: Co-infection agents detected in positive cases.

Co-infections	Amount (n/%)
INF-B+ INF- A	12 (2.03)
SARS-COV-2+ <i>S. pyogenes</i>	7 (1.18)
INF-B+ RSV-A/B	6 (1.01)
INF-B + HRV	5 (0.84)
INF-B + SARS-COV-2	5 (0.84)
INF-B+ <i>S.pyogenes</i>	4 (0.67)
<i>S.pyogenes</i> +HRV	4 (0.67)
INF-B +AdV	2 (0.33)
HRV+AdV	2 (0.33)
INF-B+SARS-COV-2+ <i>S. pyogenes</i>	1 (0.16)
<i>S.pyogenes</i> +AdV	1 (0.16)
INF- A+ HRV	1 (0.16)
RSV- A/B+SARS-COV-2	1 (0.16)
RSV+AdV	1 (0.16)
<i>S.pyogenes</i> +SARS-COV-2+RSV-A/B	1 (0.16)
TOTAL	54 (100)

DISCUSSION

In respiratory tract infections (RTIs), timely detection of viral and bacterial agents and initiation of appropriate treatment significantly reduces morbidity and mortality³. According to UNICEF's 2018 report, approximately 800,000

children worldwide die from pneumonia annually, which corresponds to an average of 2,200 children per day (Pneumonia in Children Statistics - UNICEF DATA access date: 2022-04 21¹⁴). Therefore, rapid and accurate detection of bacterial and viral agents causing upper respiratory tract infections is of great importance¹⁵. MRT-PCR method plays an important role in both directing the correct treatment and obtaining epidemiological data by detecting multiple respiratory viruses and bacterial agents with high sensitivity³.

In this study, respiratory tract samples obtained from 1,565 patients admitted to Kafkas University Hospital with URTI symptoms between July 2023 and August 2024 were analysed. In our study, nearly half of the positive cases (305/591 – 41.46%) were the patients aged between 0 and 18, while the others (286/591 – 34.51%) were aged between 19 and 95. The positivity was nearly same both in children and adults. When current literature was checked, it was seen that the rate of positivity according to the age was parallel with our study. Cicek et al. performed a study between 2002 and 2014 and reported the positivity of URTIs agent as 35.4% in children (under age 18) and 27.3% in adults (above age 18)⁸. Another study was also reported similar data that the positivity rate was detected as 45% and 62% in pediatric and adult patients, respectively³.

On the other hand, at least one or more viral or bacterial agents were detected in 37.7% ($n=590$) of these samples, while no agent was detected in 62.3% ($n=975$). The most frequently detected viral agents were INF-B ($n=203$), INF-A ($n=93$), SARS-CoV-2 ($n=85$), HRV ($n=73$) and AdV ($n=47$), while the only bacterial agent (*S.pyogenes*) positivity was 9.3% ($n=55$). In a study conducted by Kuşkuçcu et al. (16) on adult patients in Istanbul, at least one viral or bacterial agent was found in 408 of 788 samples (51.78%). In that study, the most frequently

detected agents were IFN-A/B (n=133) and RSV (n=117), respectively. Özdamar et al.¹⁷ conducted a study in Kocaeli and Istanbul, where one or more agents were isolated in 236 of 283 samples (83.45%), with HRV, AdV, and INF-A/B being the most common agents. Similarly, Biçer et al.¹⁸ found RSV and AdV as the two most frequent agents in their study, while Akçalı et al.¹⁹ identified RSV (61%) and HRV (36%) as the most common agents. In a study conducted by Dingmei Zhang et al.²⁰ a total of 14,237 nasopharyngeal swab samples were collected, and 5,582 (39.24%) of these tested positive. Among the most frequently detected pathogens, RSV was identified in 1,120 samples (7.86%), PIV in 494 samples (3.47%), and AdV in 493 samples (3.47%). Additionally, in a study performed by Kanberoğlu et al.²¹ in İzmir, the most commonly identified bacterial agents were reported as *S. pneumoniae* (n=23), *S. aureus* (n=12), and *M. pneumoniae* (n=5). According to the national data most frequently detected viral agent was generally Inf-A/B and bacterial agent was *S. pneumoniae*. On the other hand, international studies also presented similar data that most frequently detected viral agent was generally Inf-A/B and bacterial agent was *S. pneumoniae*²²⁻²⁴.

Co-infections were also examined in this study. Among 591 positive samples, 9.1% (n=54) had co-infections, with double (n=52) or triple agents (n=2). The most common co-infection combination was INF-B and INF-A (n=12). Our co-infection rate was consistent with the rate of current literature which was between 1-25%. For example, multiple infections were detected in 18.6% (n=318) of 1,705 patients in a study performed by Cicek et al.⁸ The most common co-infections were RSV+INF-A (12.6%, n=40), and RSV+PIV (10.4%, n=33). Another multiple infection was detected in 114 of 788 patients (14.46%) in a study performed Özkarataş et al. The most common co-infection was HCoV+RSVA/B, observed in 7.23% (n=57) of

the cases¹⁶. Similar results can be seen in current literature that shows the co-infection rate in URTIs screening tests up to approximately 25% and the most common agents were generally different combinations of viral agents²⁵.

When analysing seasonal distribution, respiratory viruses were generally more dominant during the winter and spring months. In our study, INF-B and SARS-CoV-2 were the most frequently detected agents during these seasons. INF-A, HRV, and *S. pyogenes* also caused more frequent infections in the winter. However, no statistically significant seasonal variation was found (p=0.852 for INF-A, p=0.901 for HRV) between the positivity and the season. A seasonal evaluation revealed by Cicek et al.⁸ reported that the INF-A virus was more frequently detected during the winter months, while INF-B was detected in the spring. HRV was commonly identified in the spring and autumn, HCoV in summer, and RSV A/B in winter. PIV was more frequently observed in the late summer and autumn, while HMPV and ADV were predominantly detected in winter. In a study performed by Özkarataş et al.¹⁶ pointed out that the influenza A virus was most commonly detected during the winter months, while influenza B was prevalent in the spring. Data from other studies also indicate that the seasonal distribution of respiratory pathogens in Turkey shows similarities across different geographic regions.

In conclusion, this study retrospectively evaluates the detection of pathogens, regional prevalence, and seasonal distribution using MRT-PCR in patients presenting with URTI symptoms at Kafkas University Hospital's clinics and outpatient services over the span of one year. While the single-center nature of the study, the relatively limited sample size, the absence of clinical evaluations, and the lack of age-based group divisions (children, adults, elderly) present certain limitations, we believe

this research contributes valuable epidemiological data to the literature.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Ethics Committee for Non-Interventional Clinical Research at Kafkas University Medical Faculty, on [01.10.2024], with document number [80576354-050-99].

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest.

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

REFERENCES

1. Ahmed ZH. Solunum yolu enfeksiyonlarında viral patojenler ve mevsimsel dağılımı [Yüksek Lisans Tezi]. Konya: Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2016. 95 s.
2. Şirin MC. Isparta ilinde akut solunum yolu enfeksiyonu ön tanısı olan hastalarda multipleks PCR yöntemiyle viral ve bakteriyel etkenlerin sıklığının araştırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2022;29(2):171-8.
3. Tekinsoy M. Çocukluk çağında üst solunum yolu enfeksiyonu etkeni virüslerin retrospektif olarak araştırılması [Uzmanlık Tezi]. Bursa: Bursa Uludağ Üniversitesi; 2022.
4. Hazır Y, Bozkurt G. Üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda tamamlayıcı ve alternatif tedavi uygulamalarının incelenmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi. 2020;13(3):117-23.
5. Vallières E, Renaud C. Clinical and economical impact of multiplex respiratory virus assays. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;76(3):255-61.
6. Mahony JB, Blackhouse G, Babwah J, et al. Cost analysis of multiplex PCR testing for diagnosing respiratory virus infections. J Clin Microbiol. 2009;47(9):2812-7.
7. Cicek C, Arslan A, Krakus HS, et al. Akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda solunum yolu virüslerinin yaygınlığı ve mevsimsel dağılımı, 2002-2014. Mikrobiyol Bul. 2015;49(2):188-200.
8. Mahony JB, Petrich A, Smieja M. Molecular diagnosis of respiratory virus infections. Crit Rev Clin Lab Sci. 2011;48(5-6):217-49.
9. Appak Ö, Duman M, Belet N, Sayiner AA. Viral respiratory infections diagnosed by multiplex polymerase chain reaction in pediatric patients. J Med Virol. 2019;91(5):731-7.
10. Arslan A, Çiçek C, Saz EU, Gülen F, Karakuş HS. Viral solunum yolu enfeksiyonlarının tanısında bir multipleks PCR yönteminin performansının değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul. 2016;50(4):159-64.
11. Akçalı S, Yılmaz N, Güler Ö, Şanlıdağ T, Anıl M. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda solunum yolu viral etkenlerinin sıklığı. Türk Pediatri Arş. 2013;48(3):215-20.
12. Özdamar M, Türkoğlu S. Detection of respiratory pathogens in lower respiratory tract infections by multiplex real-time PCR in Kocaeli/Istanbul region in 2015-2017. Medeniyet Med J. 2018;33(3):188-94.
13. UNICEF. Pneumonia in children statistics. 2022 Apr 21 [Erişim tarihi: 2024 Dec 14]. Erişim adresi: <https://data.unicef.org/topic/child-health/pneumonia/>.
14. Ziyade N, Elgormus N, Kara E, Karayel F. Otopsi vakalarında viral solunum yolu enfeksiyonu etkenlerinin multipleks PCR yöntemiyle incelenmesi: Beş yıllık bir çalışma. Mikrobiyol Bul. 2019;53(2):179-91.
15. Kuşkuç MA, Mete B, Tabak F, Midilli K. Yetişkinlerde solunum yolu viral etkenlerinin 2010-2018 yılları arasındaki prevalansı ve mevsimsel dağılımı. Mikrobiyol Bul. 2020;50(1):21-6.
16. Bicer S, Giray T, Çöl D, Erdağ GÇ, Vitrinel A, Gürol Y, et al. Virological and clinical characterizations of respiratory infections in hospitalized children. J Med Virol. 2013;85(3):515-20.
17. Akçalı S, Yılmaz N, Güler Ö, Şanlıdağ T, Anıl M. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda solunum yolu viral etkenlerinin sıklığı. Türk Pediatri Arş. 2013;48(3):215-20.
18. Zhang D, He Z, Xu L, et al. Epidemiology characteristics of respiratory viruses found in children and adults with respiratory tract infections in southern China. J Med Virol. 2014;86(6):1039-45.

19. Kanberoğlu Gİ, Güdelođlu E, Bađ Ö, Ecevit Ç. Akut alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatan çocuklarda multipleks PCR ile saptanan enfeksiyöz etkenlerin değerlendirilmesi. *Pediatr Med J.* 2021;14(3):604-10.
20. Benet T, Sylla M, Messaoudi M, et al. Etiology and factors associated with pneumonia in children under 5 years of age in Mali: A prospective case-control study. *PLoS One.* 2015;10(12):e0145447.
21. Honkinen M, Lahti E, Österback R, Ruuskanen O, Waris M. Viruses and bacteria in sputum samples of children with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):300-7.
22. Hamano-Hasegawa K, Morozumi M, Nakayama E, et al. Comprehensive detection of causative pathogens using real-time PCR to diagnose pediatric community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol.* 2008;46(3):740-7.
23. Göktaş S, Şirin MC. Prevalence and seasonal distribution of respiratory viruses during the 2014-2015 season in Istanbul. *Jundishapur J Microbiol.* 2016;9(9):e39132.
24. Özdamar M, Türkoğlu S. Detection of respiratory pathogens in lower respiratory tract infections by multiplex real-time PCR in Kocaeli/Istanbul province in 2015-2017. *Medeniyet Med J.* 2018;33(3):188-94.



Birinci Trimesterde Subkoryonik Hematomu olan Gebelerin Obstetrik Komplikasyonlarının ve sonuçlarının Değerlendirilmesi

Fatma Zehra Kurnuç¹, Ümit Arslan Nayki², Deniz Balsak³, Nazenin Balkan¹

¹ Siirt Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Birimi Siirt, Türkiye

² Erzincan Binalı Yıldırım Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalı Erzincan, Türkiye

³ Siirt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalı, Siirt, Türkiye

Geliş: 24.06.2024; Revizyon: 30.09.2024; Kabul Tarihi: 01.10.2024

Öz

Amaç: Bu çalışmada, birinci trimesterde ultrasonografide subkoryonik hematomu olan gebelerin obstetrik komplikasyonlarının ve sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmamıza, Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Polikliniği'nde Ocak 2019 ile Kasım 2021 tarihleri arasında tekil gebeliği olan, servikal açıklığı bulunmayan ve ultrasonografide kanama alanı izlenen 14. gebelik haftasının altındaki hastalar dahil edilmiştir. Ultrasonografik olarak kanama alanı tespit edilen hastalar, takiplerinde vajinal kanama, pelvik ağrı olup olmamasına, kanama alanlarının lokalizasyonuna, hematoma alanı hesaplamasına ve CRL (baş popo mesafesi) ile hematoma boyutlarının oranlamasına göre gruplandırılarak her grubun ayrı ayrı gebelik prognozunu araştırmak için geçmiş hasta dosya kayıtları incelendi. Araştırma kapsamında ilk olarak hematoma tespit edilen 1819 hasta tarandı ve ultrasonografide kanama alanı izlenen 334 hasta tespit edildi. Takiplerine devam etmeyen, gebeliği hastanemizde sonlanmayan ve belirtilen risk faktörleri olan hastalar dışlandı ve araştırma kapsamına 215 hasta alındı. Tüm veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Hastaların komplikasyon oranı %60,9 olarak bulunmuştur. Komplikasyonlardan en sık %43,7 ile düşük, ardından %9,3 ile preterm doğum saptanmıştır. Düşüğe etki eden faktörler araştırıldığında; CRL boyutunun hematoma yatay uzunluğuna oranına göre hesaplandığında ½ den fazla olanlarda ½ den az olanlara göre gebeliğin düşük ile sonuçlanmayıp gebeliğin devam etme olasılığını 2,923 kat artırmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Düşük açısından, hematoma lokalizasyonu ve alanı arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Subkoryonik hematomu olan gebelerde komplikasyona etki eden faktörler araştırıldığında; CRL boyutu ile hematoma yatay uzunluğunun oranının ½ den fazla olmasının ½ den az olmasına göre sağlıklı gebelik oluşma ihtimalini 2,325 kat artırdığı, CRL ile hematoma derinlik (longitudinal) boyutuna oranının 1 den az olmasına göre 3-4 arasında olması sağlıklı gebelik oranını 3,439 kat oranında artırdığı ve 4 ten fazla olmasının ise 2,388 kat artırdığı saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışma sonucunda, gruplar arasında kötü obstetrik sonuç açısından anlamlı fark saptanmıştır. CRL boyutunun hematoma boyutu ile oranlandığı hasta gruplarında düşük ve komplikasyon sonuçlarını öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı etkinliği olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Subkoryonik hematoma, Düşük, Kötü obstetrik sonuç

DOI: 10.5798/dicletip.1608119

Yazışma Adresi / Correspondence: Deniz Balsak, Siirt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalı, Siirt, Türkiye e-mail: denizbalsak@gmail.com

Evaluation of Obstetric Complications and Outcomes of Pregnant Women with Subchorionic Hematoma in the first Trimester

Abstract

Aim: In this study, it was aimed to evaluate the obstetric complications and outcomes of pregnant women with subchorionic hematoma on ultrasonography in the 1st trimester.

Method: Our study was conducted at Mengücek Gazi Training and Research Hospital obstetrics outpatient clinic between January 2019 and November 2021 and patients under the 14th gestational week who had a single pregnancy, who did not have a cervical opening and whose bleeding area was monitored on ultrasonography were included in the study. Patients whose bleeding area was detected ultrasonographically were grouped according to vaginal bleeding, pelvic pain, localization of bleeding areas, according to hematoma area calculation and CRL (crown-rump length) and hematoma size ratio in their follow-up and past patient file records were examined to investigate the pregnancy prognosis of each group separately. Within the scope of the research, 1819 patients with hematoma were screened for the first time and 334 patients with bleeding area were detected on ultrasonography. Patients who did not continue their follow-up, whose pregnancy did not end in our hospital and who had the specified risk factors were excluded and 215 patients were included in the study. All data were analyzed statistically.

Results: The complication rate of the patients was 60.9%. Complications most commonly involved düşük at 43.7%, followed by preterm birth at 9.3%. When the factors affecting düşüklük are investigated; When the CRL size is calculated according to the ratio of the horizontal length of the hematoma, it increases the probability of continuation of pregnancy by 2,923 times and is statistically significant compared to those who are less than 1/2 in those who are more than 1/2. There was no significant difference between the localization and area of the hematoma in terms of düşüklük.

When the factors affecting the complication in pregnant women with subchorionic hematoma are investigated; It was found that the ratio of CRL size and horizontal length of the hematoma more than 1/2 increased the likelihood of healthy pregnancy by 2,325 times compared to being less than 1/2, that the ratio of CRL and hematoma to depth (longitudinal) size increased the rate of healthy pregnancy by 3,439 times compared to less than 1 and that being more than 4 increased the healthy pregnancy rate by 3,439 times and was statistically significant.

Conclusion: As a result of the study, a significant difference was found between the groups in terms of poor obstetric outcome. It has been shown to be statistically significant in predicting düşüklük and complication outcomes in patient groups where CRL size is proportional to hematoma size.

Key words: Subchorionic hematoma, düşük, poor obstetric outcomes.

GİRİŞ

Gebeliğin erken dönemlerinde üreme çağındaki hastalarda düşük en sık karşılaşılan medikal problemlerden biridir. Araştırmalara göre, her dört gebe kadından biri hayatlarında en az bir kere spontan düşükle karşılaşmaktadır. Bu hastaların yaklaşık yarısı, gebeliği miada gelmeden fetal kayıp ile sonuçlanır¹.

İlk trimesterdeki vajinal kanamaların en sık nedeni düşük olup bu hastaların %20' sinde 20. gestasyonel haftadan önce kanama şikayeti gözlemlenir. Hastalar incelendiğinde

%18-20' sinde subkoryonik hematom görülür ve bu hastalarda koryonik membran diseksiyonuna sıkça rastlanır. Gelişen teknoloji ile birlikte subkoryonik hematom yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi cihazlarının kullanımının artması ile birlikte günümüzde daha sık tespit edilmekte olup

literatürde bu konuda birçok çalışma yapılmış ve farklı sonuçlara ulaşılmıştır^{2,3}. İlk trimesterde düşük tehdidi ile takipli hastalarda yapılan ultrasonografi gebelik kaybını öngörmeye büyük önem taşımaktadır. Düşüklerin yaklaşık olarak üçte ikisinde defektif plasantasyon saptayan histolojik veriler vardır. Histolojik bulguların başında; parçalanmış ve daha ince trofoblast tabakası ve spiral arterlerin lümenine sitotrofoblast invazyonunun azalmış olduğu görülür⁴.

Birinci trimesterde görülen vajinal kanama preterm eylem, intrauterin gelişme geriliği (IUGG), membranların preterm prematür rüptürü (PPROM), düşük gibi artmış obstetrik komplikasyon riski ile ilişkili olup bu komplikasyonları öngörmek nedeniyle literatürde ultrasonografik bulgulardan kanama alanı boyutu,

kanama alanı boyutu ile gestasyonel kese çapı oranı ve kanama alanı lokalizasyonları araştırılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir⁵⁻⁷.

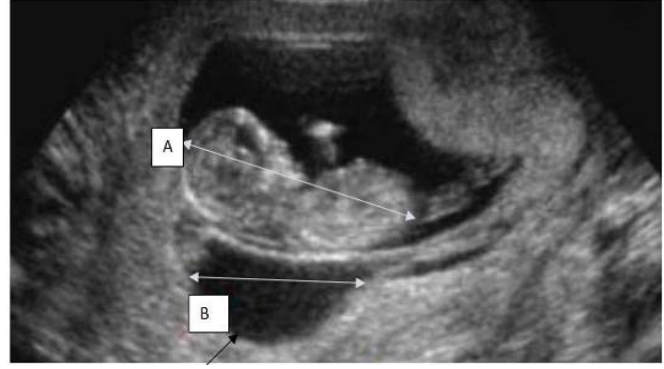
Bu çalışmada subkoryonik hematoma gözlenen birinci trimesterdeki hastaları hematomun saptandığı hafta, boyutu, yerleşim yeri, fetüse ait özellikler ve maternal yaş gibi parametrelerle değerlendirilerek gebelik komplikasyonlarına ve sonuçlarına olan etkisinin retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Çalışmamız, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde retrospektif bir çalışma olarak planlanmıştır.

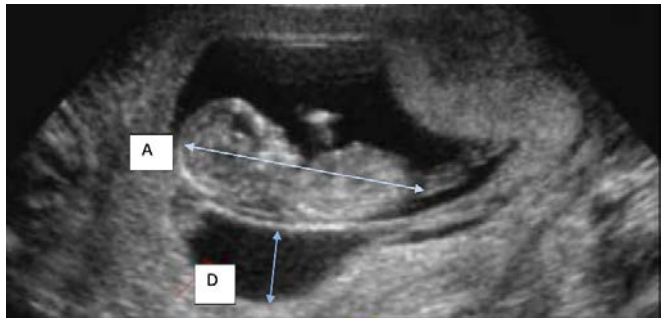
Çalışmamız, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu 06.12.2021, 13-14 numaralı karar ile izni alındıktan sonra Ocak 2019 ile Kasım 2021 tarihleri arasında hastanemiz kadın doğum polikliniğine kontrol amacıyla başvuran hastaların geçmiş dosya kayıtları incelenerek, hastane veri tabanı kaynaklı retrospektif çalışma hedeflenmiştir.

Subkoryonik hematoma ultrasonografide koryon ile uterus arasında izlenen hematoma olarak tanımlandı. Subkoryonik hematoma saptadığımız hastalarda hematoma boyutu ve lokalizasyonunun gebelik komplikasyonlarına ve sonuçlarına olan etkisi değerlendirilmeye alınmıştır. Çalışmaya katılan gebelerin obstetrik sonuçları incelenirken düşük gerçekleşip gerçekleşmediği, gebeliği devam eden olguların gebelik süresince saptanan patolojik ultrason bulguları ve kötü obstetrik sonuçları not edildi. Hematomun tespit edildiği ve düşük ile sonuçlandığı hafta son adet tarihine göre hesaplandı. Baş popo mesafesi (CRL) ile hematoma boyutunun transvers kesitte değerlendirildiğinde CRL ile hematomun paralel yatay uzunluğuna oranının yarısından az ve fazla olmasına göre hastalar iki gruba ayrıldı (Şekil 1).



Şekil 1. Subkoryonik hematoma saptanan ilk trimesterde gebenin transabdominal hematoma ölçümünün şematik gösterimi ve sonografik görüntüsü; A CRL boyutu (baş popo mesafesi), B hematoma yatay uzunluğu, A/B:CRL ile hematoma yatay uzunluğunun oranı

Yatay uzunluğu transvers planda hesaplanamayan hastalarda en uzun kenar ölçüme dahil edildi. CRL uzunluğuna dik geçen longitudinal alanda veya dik geçen longitudinal boyutun oranlamasına göre de hastalar gruplara ayrıldı. Böylelikle CRL boyutunun uzunluğunun hematomun derinliğine oranı 1 den az, 1- 2 arası, 2- 3 arası, 3- 4 arası ve 4 ten fazla olmak üzere 5 ayrı gruba ayrıldı ve bu sayede gebelik haftasının ilk trimesterde öngörülmesinde en sık kullanılan parametre olan CRL'nin hematoma boyutlarıyla kıyaslanmasında daha hassas parametreler kullanıldı (Şekil 2). CRL boyutundan bağımsız hematomun en uzun ölçümü ile dikey uzunluğu çarpılarak alan hesaplaması yapıldı. Milimetre (mm) cinsinden ölçülen hematoma boyutları alan hesaplanırken santimetre kare (cm²) cinsine çevrildi.



Şekil 2. Subkoryonik hematoma saptanan ilk trimesterde gebenin transabdominal hematoma ölçümünün şematik gösterimi ve sonrafik görüntüsü; A/D:CRL ile derinliğin oranı.

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS for Windows 22.0 paket programında yapılmıştır. Değerlendirmelerde; normal dağılan sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında bağımsız örneklerde t testi, normal dağılmayan sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı değer olarak normal dağılıma sahip sürekli değişkenler için aritmetik ortalamaya±standart sapma, normal dağılıma sahip olmayanlar için ise medyan (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise frekans ve yüzdeler kullanılmıştır. Ayrıca, parametrik testlerin ön koşullarından biri olan varyansların homojenliği Levene'nin testi ile kontrol edildi. Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare veya Fisherin Exact testi kullanıldı ve komplikasyonları öngörmede hematoma alanının kesme değerlerinin belirlenmesinde ROC analizi kullanıldı. Çalışmada bağımsız değişkenler ile bağımlı değişkenler arasındaki ilişkinin modelini ortaya çıkarmak için Lineer Regresyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı P değeri 0,05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Çalışma süresinde hastanemiz kadın doğum polikliniğine başvuran 1819 hasta tarandı ve ilk trimesterde yapılan transabdominal ultrasonografide 334 hastada subkoryonik hematoma tespit edildi.

Takiplerine devam etmeyen veya başka hastanede doğumu sonlandırılan 63 hasta dışlandı. Aynı zamanda gebelikte COVID-19 geçiren 6 gebe, ilk tespit edildiğinde kalp atışı olmayan 50 gebe ve aşağıdaki kriterleri karşılamayan gebe olguları çalışmaya dâhil edilmedi.

Daha önceki gebeliğinde subkoryonik hematoma olmayan, tekil, spontan gebeliği olan, tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olmayan ve risk faktörü taşımayan 215 gebe çalışmaya dahil edildi. İki yüz on beş olguya ait tıbbi kayıtlar, retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya katılan gebelerin demografik ve obstetrik özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1: Çalışmaya katılan gebelerin demografik ve obstetrik özellikleri

Değişken	Ort ± SD	n	%
Yaş (yıl) *	30,17±6,09		
Kan grubu**	ARH +	93	43,3
	B RH +	21	9,8
	AB RH +	9	4,2
	O RH +	52	24,2
	A RH -	16	7,4
	B RH -	7	3,3
	AB RH -	14	6,5
	O RH -	3	1,4
Boy (cm) *	161,77 ± 5,22		
Kilo(kg) *	70,43 ± 13,94		
VKİ(kg/m ²) *	26,90 ± 5,11		
Sigara**	İçiyor	13	6
	İçmiyor	202	94
Gravida ***		3	
Parite ***		1	
Düşük ***		0	
Küretaj ***		0	
Yaşayan çocuk sayısı ***		1	
Ölü doğum sayısı**	Var	2	0,9
	Yok	213	99,1
Gebeliğin sonlandığı hafta*	24,66 ± 1,02		
İdrar yolu enfeksiyonu**	Var	35	16,3
	Yok	180	83,7
Obstetrik Öyküsü**	-Sezaryen	78	36,3
	-NSD	68	31,6
	-Ektopik gebelik	1	0,5
	-Daha önce doğum yapmayan	66	30,7
	-NSD+Ektopik gebelik	1	0,5
	-CS+Ektopik gebelik	1	0,5

*Tablodaki sonuçlar Ortalama± SD değerler olarak sunulmuştur. **Tablodaki veriler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. ***Medyan değer verilmiştir. Tanımlayıcı istatistik kullanıldı.

Gebeliğin düşük ile sonuçlanmayıp devam etme oranını etkileyen faktörleri belirlemek için tekil analizde anlamlı çıkan değişkenler kullanılarak lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Düşük olmasına etki eden faktörler araştırıldığında; CRL boyutunun hematoma yatay uzunluğuna oranına göre hesaplandığında ½ den fazla olanlarda ½ den az olanlara göre gebeliğin düşük ile sonuçlanmayıp devam etme oranını 2,923 kat artırmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda gebeliği devam eden hastalarda CRL boyutunun hematoma derinliğine oranının 2-3 arasında olması 1 den az olanlara göre 2,232 kat daha fazla orana sahip olduğu saptanmıştır. CRL boyutunun hematoma derinliğine oranının 4 ten fazla olması halinde ise 1 den az olanlara göre 3,878 kat daha fazla oranla düşük olmadan gebeliğin devam ettiği saptanmıştır. Düşük ile sonuçlanan gebeliklere etki eden faktörler tablo 2 'de gösterilmiştir.

Tablo II: Düşükle sonuçlanan gebeliklere etki eden faktörlerin karşılaştırılması

Değişken	OR	%95 GA (Alt sınır-Üst Sınır)	P		
Yaş(yıl)	0,969	0,926-1,013	0,160		
VKİ(kg/m ²)	1,014	0,961-1,071	0,607		
Yaşayan Çocuk Sayısı	1,006	0,776-1,306	0,961		
Düşük Sayısı	0,881	0,678-1,144	0,342		
Sigara İçme Durumu	1,089	0,322-3,684	0,891		
Başvuru Şikayeti					
Yok (r)					
Kanama Kanama+Ağrı Ağrı	0,280	0,22-3,515	0,324		
	0,253	0,21-3,088	0,282		
	0,94	0,05-1,887	0,122		
Progesteron Düzeyi	1,074	0,987-1,169	0,097		
Antikoagülan kullanımı					
Yok (r)					
Aspirin Heparin Aspirin+ Heparin	0,685	0,295-1,590	0,690		
	0,742	0,102-5,395	0,379		
	1,485	0,486-4,532	0,768		
CRL ile hematoma yatay uzunluğunun oranı	½ den az (r)	2,923	1,628-5248		
	½ den fazla				
Hematoma alanı	2 cm ² altı	0,722	0,379-1,374		
	2 cm ² üstü				
CRL ile Hematomun derinliğine oranı	1 den az (r)	1,579	0,719-3,466		
	1-2 arası				
	2-3 arası			2,232	1,011-4,927
	3-4 arası			2,571	0,778-8,496
	4 ten fazla			3,878	1,777-8,460

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. OR:Odds-ratio, GA:Güven Aralığı, r:referans değeri. Tek değişkenli logistik regresyon analizi kullanıldı.

Subkoryonik hematoma olan hastalarda düşük olmasına beraber etkili olan değişkenler araştırıldığında; kanama ve ağrının birlikte varlığı ve acile başvuru sayısındaki artışın birlikte riski 1,952 kat artırdığı tespit edilmiştir (Tablo 3).

Tablo III: Gebeliğin düşük ile sonuçlanmasına etki eden obstetrik faktörler

Değişken	OR	%95 GA(Alt sınır-Üst Sınır)	P
Başvuru Şikayeti			
Yok(r)			
Kanama	0,784	0,395-1,557	0,488
Kanama+Ağrı	0,144	0,025-0,817	0,029*
Ağrı	1,650	0,140-19,416	0,691
Yaşayan çocuk sayısı	0,966	0,733-1,272	0,804
Acile başvuru sayısı	1,808	1,348-2,426	<0,001*

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. OR:Odds-ratio, GA:Güven Aralığı, r:referans değer. Tek değişkenli logistik regresyon analizi kullanıldı.

Çalışmaya katılan 215 gebenin 94' ü (%43,7) düşük ile sonuçlanmıştır. Gebelerin ortanca düşük haftası 7 olarak saptanmıştır. Toplam 215 gebenin 131' inde (%60,9) komplikasyon gerçekleşmiş bunlardan en sık düşük olup 2.sıklıkta %9,3 ile

preterm eylem tehdidi oluşturmaktadır. Düşük ile sonuçlanmayan gebelerin 37' sinde (%30,6) komplikasyon tespit edildi (Tablo 4).

Tablo IV: Çalışmaya katılan gebelerin obstetrik sonuçları ve komplikasyonları (n=215)

Değişken	N	%	
Düşük Varlığı	94	43,7	
Hematoma tespit edildiği hafta	6-6w6d	41	43,6
	7-7w6d	24	25,5
	8-8w6d	18	19,1
	9-9w6d	2	2,1
	10-10w6d	1	1,1
	11-11w6d	3	3,2
	12-12w6d	3	3,2
13-13w6d	2	2,1	
Düşük Ettiği Hafta Medyan	7		
Komplikasyon varlığı	Var	131	60,9
	Yok	84	39,1
Komplikasyon Türü	PET	20	9,3
	PPROM	3	1,4
	IUGG	4	1,9
	Hipertansiyon	2	0,9
	Ablasyo Plasenta	1	0,5
	Ölü Fetüs	1	0,5
	Düşük	94	43,7
	Diğer	6	2,8

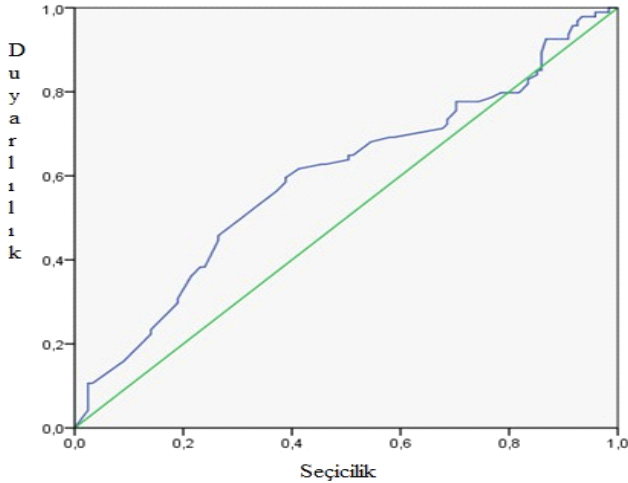
Tablodaki veriler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur.PET: preterm eylem tehdidi, PPRM: membranların preterm prematür rüptürü, IUGG: intrauterin gelişme geriliği

Subkoryonik hematoma olan gebelerde tek değişkenli lojistik regresyonla komplikasyona etki eden faktörler araştırıldığında; CRL boyutu ile hematomun yatay uzunluğunun oranının 1/2 den fazla olmasının 1/2 den az olmasına göre sağlıklı gebelik oluşma ihtimalini 2,325 kat artırdığı, CRL ile hematomun derinlik (longitudinal) boyutuna oranının 1 den az olmasına göre 3-4 arasında olması sağlıklı gebelik oranını 3,439 kat oranında artırdığı ve 4 ten fazla olmasının ise 2,388 kat artırdığı saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Düşük varlığının hematom alanının kesim değeri ve eğri altındaki alan ilişkisi Tablo 5 de gösterilmiştir. Düşük varlığının hematom alanı için ROC eğrisi ise Grafik 1’de verilmiştir.

Tablo V: Düşük varlığının hematom alanı için eğri altındaki alan

Risk Faktörü	EAKA%95	Kesim Değeri	Duyarlılık	Seçicilik	P
Hematom Alanı	0,594(0,516-0,671)	1,29	59,6	61,2	0,018*

EAKA: Eğri Altında Kalan Alan * p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. ROC analizi kullanıldı.



Grafik 1. Düşük varlığının hematom alanı için ROC eğrisi

Hematom alanının düşük ve komplikasyon varlığı ile ilişkisi Tablo 6’da verildi.

Tablo VI: Hematom alanının düşük ve komplikasyon varlığı ile ilişkisi

Değişken	OR	%95 GA	P
Düşük varlığı	0,991	0,939-1,045	0,737
Komplikasyon varlığı	1,011	0,951-1,074	0,735

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. **Tablodaki veriler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. OR:Odds-ratio,GA:Güven Aralığı. Tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı.

Düşük ile hematom horizontal boyutu arasında, istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0,001) (Tablo 7).

Tablo VII: CRL boyutunun hematom horizontal boyutuna oranı ile düşük arasındaki fark

			Düşük	Düşük Değil	P
CRL ile hematomun yatay uzunluğunun oranı**	1/2 den az	n	44	28	<0,001*
		%	20,5	13,0	
	1/2 den fazla	n	50	93	
		%	23,3	43,3	

* p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. **Tablodaki veriler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. Ki Kare testi kullanıldı.

CRL boyutunun hematom horizontal boyutuna oranı ile komplikasyon varlığı arasında anlamlı fark saptandı. (p=0.011) (Tablo 8).

Tablo VIII: CRL boyutunun hematom horizontal boyutuna oranı ile komplikasyon varlığı arasındaki fark

			Komplikasyon		p
			Var	Yok	
CRL boyutunun hematomun yatay uzunluğuna oranı**	1/2 den az	n	53	19	0,011*
		%	24,7%	8,8%	
	1/2 den fazla	n	78	65	
		%	36,3%	30,2%	

* p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. **Tablodaki veriler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. Ki Kare testi kullanıldı

Subkoryonik hematom gözlenen olgular tespit edildiği haftaya göre 6-6w6d, 7-7w6d, 8- 8w6d, 9-9w6d, 10-10w6d, 11-11w6d, 12- 12w6d, 13-13w6d olmasına göre gruplandırıldı. Düşük ve komplikasyon ile tespit edildiği hafta değerlendirildiğinde, istatistiksel anlamlı fark saptandı. (p<0.001) (Tablo 9).

Tablo IX: Hastalarının tespit edildiği haftaya göre düşük ve komplikasyon varlığı

		Tespit edildiği hafta								P	
		6-6w6d	7-7w6d	8-8w6d	9-9w6d	10-10w6d	11-11w6d	12-12w6d	13-13w6d		
Düşük var	n	41	24	18	2	1	3	3	2	<0,001	
	%	59,4%	49,0%	54,5%	14,3%	16,7%	23,1%	18,8%	13,3%		
Düşük yok	n	28	25	15	12	5	10	13	13		
	%	40,6%	51,0%	45,5%	85,7%	83,3%	76,9%	81,3%	86,7%		
Toplam		n	69	49	33	14	6	13	16		15
Komplikasyon	Var (n, %)	n	48	35	23	6	3	5	6		6
		%	69,6%	71,4%	69,7%	42,9%	50,0%	38,5%	37,5%		33,3%
	Yok (n, %)	n	21	14	10	8	3	8	10		10
		%	30,4%	28,6%	30,3%	57,1%	50,0%	61,5%	62,5%		66,7%
Toplam		n	69	49	33	14	6	13	16		15
		%	32,1%	22,8%	15,3%	6,5%	2,8%	6,0%	7,4%	7,0%	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. **Tablodaki veriler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. Ki kare test kullanıldı.

TARTIŞMA

Sporadik görülen erken gebelik kayıpları reproduktif çağıdaki kadınlarda en sık görülen tıbbi problemlerin arasında sayılabilir⁸. Vajinal kanama ile seyreden gebeliklerde fetal kardiyak aktivite izlendiğinde düşük riski azalır, fakat buna rağmen gebeliklerin yarıya yakını düşük ile sonuçlanabilmektedir⁹. Karaçor ve arkadaşlarının yaptığı vajinal kanama ve non-spesifik pelvik ağrının subkoryonik hematoma olan hastalarda gebelik sonuçlarının incelendiği çalışmada hastalar vajinal kanama ve vajinal kanama+ non spesifik pelvik ağrı semptomlarına göre karşılaştırıldı. Vajinal kanama+ non spesifik pelvik ağrı grubunda çevre hematoma gebelik kesesine oranı, hastanede kalış süresi ve gebelik kaybı istatistiksel olarak daha yüksek tespit edilmiştir¹⁰. Bizim çalışmamızda ilk trimesterde subkoryonik hematoma saptanan gebelerin takiplerinde vajinal kanama olup olmaması, ağrı ve ağrı+ vajinal kanama olmasına göre gruplara ayrıldı. Vajinal kanama+ ağrı olan hastalarda diğer gruplara göre düşük gerçekleşmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Biesiada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada preterm eylem, İUGG, erken membran rüptürü ile ilişkili olmayıp, gestasyonel hipertansiyonun subkoryonik hematoma ile ilişkili olduğu gözlenmiştir¹¹. Şükür ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif kohort çalışmasında vajinal kanama şikayeti olan düşük imminens tanısı almış 242 olgu subkoryonik hematoma olup olmamasına göre iki

gruba ayrılmıştır. Yaş, parite, daha önceki düşük öyküsü ve vajinal kanamanın gerçekleştiği gestasyonel hafta açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Düşük oranlarının arttığı saptanmakla birlikte, kötü obstetrik sonuçların herhangi biri açısından artmış risk tespit edilmemiştir¹². Liang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 12-20 hafta arası tespit edilen subkoryonik hematoma düşük, erken doğum, prematür membran rüptürü, intrauterin gelişme geriliği ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir¹³. Bizim çalışmamızda da hematoma olan vakaların çoğunda düşük olmakta, ikinci sırada preterm eylem tehdidi görülmüştür. Bu olgularda en az ablasyo ve intrauterin ölü fetus ile karşılaşılmıştır.

Pedersen ve Mantoni 9. ve 20. gebelik haftaları arasında anamnezde vajinal kanaması olan 342 olguyu takip etmiştir. Bu gebelerin %18' inde ultrasonografide subkoryonik hematoma rapor edilmiştir. Bu çalışmada subkoryonik hematoma alanının hesaplanması ve oransal dağılımı ile spontan düşük ve preterm doğum riski arasında anlamlı ilişkili gözlemlenmiştir². Elmas ve arkadaşları araştırdıkları büyük bir seride 20 hafta öncesi subkoryonik hematoma düşük oranlarını 1.58 kat artırdığını fakat bunun hematoma boyutu ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir¹⁴. Şükür ve ark yaptığı çalışmalar sonucunda düşük oranlarında kritik öneme sahip en önemli bulgunun hematoma büyüklüğü olup bu yapının gestasyonel kese büyüklüğü ile birlikte düşünüldüğünde hematoma oluşturduğu

mekanik etki ve ilerleyen zamanlarda hematoma çözünmesiyle gestasyonel keseye içeriğine salınabilecek bazı maddelerin düşük ile sonuçlanmasına neden olduğu savunulmuştur¹². Subkoryonik hematoma büyüklüğünü sınıflandıran tanımlayıcı bir method hali hazırda olmasa bile hematoma lineer boyutunun eş zamanlı gestasyonel keseye oranlaması ile bir algoritma belirlenmiştir. Bu gruplandırma küçük, orta ve büyük şeklinde sınıflandırılarak birçok çalışmada standart bir yöntem olarak kabul görmüştür. Hematomun hacmini değerlendiren çalışmalar gözden geçirildiğinde Özkaya ve ark. 32ml ve üzerinde tespit edilen hematoma volümü olmasının kötü obstetrik sonuçlar ile ilişkili olduğunu saptamıştır¹⁵. Dongol A.ve ark. hematoma alanının 4cm² ve üzeri saptanması halinde spontan düşük oranı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir¹⁶. Hematomun boyutu incelendiğinde küçük, orta ve büyük olarak gruplandırılan çalışmalarda ise büyük hematoma erken doğum ve fetal gelişim geriliği başta olmak üzere kötü perinatal sonuçlar ile ilişkisini tespit etmişlerdir. Leite J. ve arkadaşları gebeliği 5-14 hafta arasındaki 30 tekil gebeleri incelediği prospektif çalışmalarında hematoma büyüklüğün daha fazla olması halinde düşük, erken membran rüptürü ve preterm doğum riskinin arttığını belirtmişlerdir¹⁷ Nagy ve ark. 5-12 hafta arasındaki tekil gebeleri incelediği 6675 hasta ile yaptıkları retrospektif araştırmada büyük hematoma sahip olanların kötü obstetrik sonuçları ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir⁵. Masso ve ark 182 hastanın dahil olduğu retrospektif çalışmalarında hematoma alanının büyüklüğü ile erken doğum, İUGG, dekolman plasenta ve düşük ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir¹⁸. Bizim çalışmamızda hematoma alanı hesaplamasında 2cm² altında ve üstünde olan gruplar arasında komplikasyon sıklığı ve düşük oranları arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu durumda hematoma boyutlarının gebeliğin haftası ve CRL ile kombine değerlendirilmesinin uygun olacağını gebelik

kesesinin hematoma boyutundan bağımsız hesaplanmadan ve fetüsün ağırlığının hesaba katılması gerektiğini bu yüzden CRL boyutunun dikkate alınarak yatay ve dikey uzunlukla orantısının yapılmasının daha güvenilir sonuçlar verebilmektedir.

Her grupta ve toplamda hasta sayımızın az ve retrospektif bir çalışma olması nedeniyle çalışmamız kısıtlı bir çalışma olarak kabul edilebilir. Literatürde düşük immines hastalarında çalışmalar yapılmış olup bu grupta artan risk faktörleri göz önüne alınmıştır ve geniş serilerin yer aldığı çalışmalar mevcut değildir. Aynı zamanda rutin ultrasonografik muayenede hastaların vajinal kanama ve ağrısı olmaması halinde subkoryonik hematoma bakısını göz ardı edilebileceği düşünülüp prospektif vaka sayılarının her grupta daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç bulunmuştur.

SONUÇ

Bu çalışmada, subkoryonik hematoma olan hastaların erken haftalarda tespit edilmesi durumunda düşük ve komplikasyonların daha fazla olduğu dikkat çekmiştir. Aynı zamanda çalışmamızda gebeliği düşük ile sonuçlanmayanlarda PET (Preterm Eylem Tehdidi) oranının %54 olarak izlenerek diğer komplikasyonlardan yüzde olarak yaklaşık üç katı riskli durması dikkat çekmektedir. Ayrıca erken haftalarda tespit edilen hastalarda ve erken hafta olan hematoma daha büyük olduğu grupta düşük oranının %20 ile diğer gruba kıyasla iki katı risklidir. Subkoryonik hematoma tesbit edilmesi halinde, hematoma lokalizasyonunun ve boyutlarının hastalarının gebelik seyirlerinde klinik önemi vardır. Bu hastalarda daha kesin veriler elde edilebilmesi amacıyla daha geniş hasta gruplarıyla gerçekleştirilecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu 06.12.2021, 13-14 numaralı karar ile izni alındıktan sonra Ocak 2019 ile Kasım 2021 tarihleri arasında hastanemiz kadın doğum polikliniğine kontrol amacıyla başvuran hastaların

geçmiş dosya kayıtları incelenerek, hastane veri tabanı kaynaklı retrosepektif çalışma hedeflenmiştir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır.

Declaration of Conflicting Interests: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: No financial support was received from any institution for the study.

KAYNAKLAR

1. Warren JE, Silver RM. Genetics of Pregnancy Loss. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2008; 51(1): 84-95.
2. Pedersen JF, Mantoni M. Prevalence and significance of subchorionic hemorrhage in threatened düşükion: a sonographic study. *AJR Am J Roentgenol*. 1990; 154(3): 535-7.
3. Goldstein SR, Subram anyam BR, Raghaven BIY, et al. Subchorion ic blee din g in threatened düşükion; Sonographic findings and significance. *AJR*. 1983; 141: 975-8.
4. Jauniaux E, Burton GJ. Pathophysiology of histological changes in early pregnancy loss. *Placenta*. 2005; 26: 114-23.
5. Nagy S, Bush M, Stone J, et al. Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003; 102: 94-100.
6. Pedersen JF, Mantoni M. Prevalence and significance of subchorionic hemorrhage in threatened düşükion: a sonographic study. *AJR Am J Roentgenol*. 1990; 154(3): 535-7.
7. Goldstein SR, Subram anyam BR, Raghaven BIY, et al. Subchorion ic blee din g in threatened düşükion; Sonographic findings and significance. *AJR*. 1983; 141: 975-8.
8. Wijesiriwardana A, Bhattacharya S, Shetty A, et al. Obstetric outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester. *Obstet Gynecol*. 2006; 107: 557-62.
9. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G. Threatened miscarriage: evaluation and management. *BMJ*. 2004; 329: 152-5.
10. Karaçor T, Bülbül M, Nacar MC, et al. Subkoryonik hematom olgularında vajinal kanama ve spesifik olmayan pelvik ağrının gebelik sonuçları üzerine etkisi. *Ginekol Pol*. 2019; 90(11): 656-61.
11. Norman S M, Odibo AO, Macones GA, et al. Ultrasound- Detected Subchorionic Hemorrhage and the Obstetric Implications. *Obstet Gynecol*. 2010; 116 (2 Pt 1): 311-5.
12. Şükür YE, Göç G, Köse O, et al. The effects of subchorionic hematoma on pregnancy outcome in patients with threatened abortion. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2014; 15: 239-42.
13. Liang W., Yan X., Shi Y., et al. Association between graded subchorionic hematoma and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a prospective observational cohort study. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2024; 309(2), 541-9.
14. Elmas, B., Özgü, B. S., Zorlu, U., et al. Do First-Trimester Subchorionic Hematomas Affect Pregnancy Outcomes?. *Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie*, 2023;227(1), 31-35.
15. Ozkaya E, Altay M, Gelisen O. Significance of subchorionic haemorrhage and pregnancy outcome in threatened miscarriage to predict miscarriage, preterm labour and intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol*. 2011; 31: 210-2.
16. Dongol A, Mool S, Tiwari P. Outcome of pregnancy complicated by threatened düşükion. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2011; 9: 41-4.
17. Leite J, Ross P, Rossi AC et al. Prognosis of very large first-trimester hematomas. *J Ultrasound Med*. 2006; 25: 1441-5.
18. Maso G, D'Ottavio G, De Seta, et al. First trimester intrauterine hematoma and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005; 105: 339-3.



Antenatal Hidronefrozu Bebeklerin Doğum Sonrası İzlemi

Nazlıcan Çivilibal Tang¹, Mesut Dursun², Mahmut Çivilibal³

1 Washington Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı Romatoloji ve İmmünoloji Bölümü, St Louis, Missouri, Amerika Birleşik Devletleri

2 İstanbul Memorial Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Neonatoloji Bölümü, İstanbul Türkiye

3 İstanbul Memorial Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi Bölümü, İstanbul Türkiye

Geliş: 21.05.2024; Revizyon: 20.09.2024; Kabul Tarihi: 30.09.2024

Öz

Amaç: Antenatal hidronefroz (AH), gebelikte en sık saptanan fetal anomalidir. Bu çalışmanın amacı AH tanısı alan bebeklerin doğum sonrası sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmektir.

Yöntemler: Çocuk Nefroloji Polikliniğimizde 2018-2022 yılları arasında en az 12 ay süreyle AH tanısıyla takip edilen 110 bebeğin (83 erkek, 27 kız) kayıtları geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların erkek/kız oranı 3,1 idi ve 65 hastada (%59,1) fizyolojik hidronefroz saptanırken, 45 hastada (%40,9) altta yatan bir neden olduğu belirlendi. Patolojik hidronefrozu 45 hastanın 31'inde (%28,2) obstrüktif üropati, 12'sinde (%10,9) vezikoüreteral reflü saptandı. Obstrüktif üropati tanısı alan olguların 27'sine (%24,6) üreteropelvik bileşke darlığı, ikisine (%1,8) üreterovezikal bileşke darlığı ve ikisine (%1,8) posterior üretral valv tanısı konuldu. İki (%1,8) olguda multikistik displastik böbrek tespit edildi. Fizyolojik hidronefrozu hastaların renal pelvis ön arka çapları, patolojik hidronefrozlulara saptananlara göre anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0.001$). Patolojik hidronefrozlular daha sık idrar yolu enfeksiyon geçirmişti. Hastaların takibinde, obstrüktif üropatili 12 hastaya ve vezikoüreteral reflülü 5 hastaya cerrahi işlem uygulandı.

Sonuç: Çalışmamız antenatal hidronefrozu hastaların büyük çoğunluğunun yaşamın ilk yılında kendiliğinden gerilediğini ortaya koydu. Ancak inatçı veya alevlenen hidronefroz durumlarında ileri tetkik ve/veya cerrahi müdahale gerekir.

Anahtar kelimeler: Antenatal hidronefroz, ön arka çap, obstrüktif üropati, vezikoüreteral reflü

DOI: 10.5798/dicletip.1608126

Yazışma Adresi / Correspondence: Nazlıcan Çivilibal Tang, Pediatri Anabilim Dalı Romatoloji ve İmmünoloji Bölümü, Washington Üniversitesi Tıp Fakültesi, St Louis, Missouri, Amerika Birleşik Devletleri, e-mail: nazlicancivilibaltang@gmail.com

Postnatal Follow-up of Infants with Antenatal Hydronephrosis

Abstract

Aim: Antenatal hydronephrosis (AH) is the most common fetal anomaly detected in pregnancy. The aim of this study was to evaluate the postnatal outcomes of infants diagnosed with AH.

Methods: The records of 110 infants (83 males, 27 females) who were followed up in our pediatric nephrology outpatient clinic for at least 12 months between 2018 and 2022 with the diagnosis of AH were retrospectively examined.

Results: The male/female ratio of the patients was 3.1, and physiological hydronephrosis was detected in 65 patients (59.1%), while an underlying cause was determined in 45 patients (40.9%). Obstructive uropathy was detected in 31 (28.2%) of 45 patients with pathological hydronephrosis and vesicoureteral reflux was detected in 12 (10.9%). Of the cases diagnosed with obstructive uropathy, 27 (24.6%) were diagnosed with ureteropelvic junction obstruction, two (1.8%) with ureterovesical junction obstruction and two (1.8%) with posterior urethral valve. Multicystic dysplastic kidneys were detected in two (1.8%) cases. The anteroposterior diameters of the renal pelvis in patients with physiological hydronephrosis were significantly lower than in patients with pathological hydronephrosis ($p<0.001$). Those with pathological hydronephrosis had more frequent urinary tract infections. During the follow-up of the patients, surgical procedures were performed on 12 patients with obstructive uropathy and 5 patients with vesicoureteral reflux.

Conclusion: Our study revealed that the majority of antenatal hydronephrosis spontaneously regresses in the first year of life. However, in cases of persistent or exacerbating hydronephrosis, further examination and/or surgical intervention are required.

Keywords: Antenatal hydronephrosis, anteroposterior diameters, obstructive uropathy, vesicoureteral reflux.

GİRİŞ

Gebelerde ultrasonografinin (US) yaygın kullanımına paralel olarak başta antenatal hidronefroz (AH) olmak üzere genitoüriner sistem anomalilerinin tanı sıklığı giderek artmıştır¹. Hidronefroz kalisiyel sistemde ve böbrek pelvisinde genişleme olarak tanımlanmaktadır. Antenatal dönemde genellikle böbrek pelvisinin ön-arka çapının (PÖAÇ) ölçülmesiyle AH tanısı konulmakta ve derecelendirilmektedir. Bu yöntemle gebeliğin 2. trimesterinde 4 mm ve üzeri, 3. trimesterinde 7 mm ve üzeri olan değerler AH kabul edilir ve hafif, orta ve ağır olarak evrelendirilir^{2,3}.

Postnatal dönemde hidronefrozun sınıflandırılması için genellikle üç yöntem kullanılır. Bilinen ilk sınıflama, böbreğin enine görüntüsündeki PÖAÇ ölçümüdür. Fetal Üroloji Derneği (Society of Fetal Urology-SFU) ve idrar yolu dilatasyonu (Urinary Tract Dilation - UTD) sınıflamaları diğer derecelendirme sistemleridir. Birbirlerine

üstünlüğü olduğu gibi kısıtlılıkları olan bu sınıflamalara göre hidronefrozun şiddeti, hafif (PÖAÇ<10 mm, SFU 1 ve 2; UTD 1), orta (PÖAÇ 10-15 mm, SFU 3, UTD 2) ve ağır (PÖAÇ>15 mm, SFU 4, UTD 3) şeklinde derecelendirilir⁴⁻⁶.

Son yıllarda AH tanılı hastaların doğum sonrası tanı ve tedavi kılavuzlarında yapılan değişiklikler, ciddi üropati olgularını gözden kaçırmadan fizyolojik/geçici dilatasyonu olan bebekleri gereksiz araştırma, izlem ve cerrahi işlemlere maruz kalmalarını önlemeye yöneliktir¹. Bu çalışmada AH tanısı almış olguların demografik özellikleri, hidronefroz nedenleri, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) sıklığı ve cerrahi girişim ihtiyaçları incelendi.

YÖNTEMLER

Çocuk Nefroloji Polikliniğimizde 2018-2022 yılları arasında AH tanısı konulan 110 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Yerel Etik Kurul onayı (25.01.2024/115) alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Gebeliğin 2. trimesterinde 4 mm ve üzeri, 3. trimesterinde 7 mm ve üzeri

olgular ile gebelik haftası net olarak saptanamamış olgularda herhangi bir prenatal US'de 7 mm ve üzeri olanlar çalışmaya alındı. Doğum sonrası ilk hafta ve 4-6. hafta arası ultrasonografilerinde hidronefrozu olmayan bebekler çalışma dışında tutuldu.

Çocuk Nefroloji Derneğinin AH İzlem Kılavuzu, çalışmaya alınan tüm hastalara benzer şekilde uygulanmıştır. Buna göre; antenatal US ile posterior uretral valv (PUV) şüphesi ve oligohidroamniyoz öyküsü olan, soliter böbrek tanılı hastalarda HN varlığı veya bilateral ciddi HN belirlenen olgulara ilk US, postnatal ilk 48 saat içinde yapıldı. Bunun dışındaki hastalara tercihen ilk US, 3-7 gün içinde yapıldı ve ilk US normal bulunsa bile bir sonraki inceleme 4-6. haftada tekrarlandı. Postnatal US değerlendirmeleri, böbrek PÖAÇ ölçümü (hafif <10 mm, orta 10-15 mm ve ağır >15 mm) ve Fetal Üroloji Derneği sınıflamasına göre (sadece renal pelviste genişleme varlığı evre 1, pelvis ile birlikte kaliksiyel hafif genişleme evre 2, pelvis ve kalikslerde ileri derecede genişleme evre 3, evre 3'e ek olarak parankimin incilmesi varlığı evre 4 olarak tanımlanır) yapıldı. Doğum sonrası ilk hafta ile 4-6 hafta arasında yapılan US'lerde AH tanısı doğrulanan ve sonrasında üç ayda bir en az bir yıl düzenli izlenen hastalar çalışmaya alındı.

İlk 4-6. haftada yapılan US'de üreter genişlemesi, mesane sorunu veya böbrek parankim problemi olmayan izole tek veya çift taraflı, hafif ve orta dereceli HN'u olan hastalar sadece US ile izlendi. Alt üriner sistem obstrüksiyonu (çift taraflı ilerleyen hidronefroz, duvarı kalınlaşmış, boşalması yetersiz ve normalden geniş mesane ve/veya geniş posterior üretra gibi alt üriner sistem obstrüksiyonu şüphesi olan bebeklere yaşamın 1-3. gününde; doğum sonrası US'lerde tek veya iki taraflı PÖAÇ >15 mm veya üreter dilatasyonu olan bebeklere postnatal 4-6 hafta içerisinde miksiyon sistoüretrografi (MSUG) çekildi. Ayrıca AH tanısı alan ve takiplerinde ateşli İYE

geçiren bebeklere de tedavi sonrası MSUG çekildi. Orta veya ağır, tek veya iki taraflı HN ve üreter dilatasyonu olup veziköüreteral reflü (VUR) saptanmayan hastalara dinamik böbrek sintigrafisi (MAG-3 veya DTPA) çekildi. Üreter dilatasyonu olmaksızın orta veya ağır hidronefrozu olan ve şiddetle UPD düşünülen hastalarda MSUG değil ilk tercih olarak ve genellikle postnatal 6.haftadan sonra MAG-3 sintigrafisi çekildi.

Orta-ağır hidronefrozu olup ultrasonografide üreter dilatasyonu saptanmayan ve geçirilmiş ateşli İYE olmayan bu nedenle şiddetle UPD düşünülen hastalara ilk tercihimiz MSUG değil MAG-3 sintigrafidir. Bu hastalarda genellikle postnatal 6.haftadan sonra MAG-3 sintigrafisi çekildi.

PÖAÇ >15 mm ve/veya üreter dilatasyonu olan bebeklere antibiyotik profilaksisi başlandı ve sonrasında VUR saptanmayan hastalara devam edilmedi. VUR saptanan hastalar Uluslararası Reflü Çalışma Grubu sınıflaması göre derecelendirildi⁷ ve tümüne statik böbrek sintigrafisi (DMSA) çekildi. Yüksek dereceli VUR'lu hastalara antibiyotik profilaksisine rağmen tekrarlayan İYE olan ve/veya DMSA sintigrafisinde yeni skar saptanan hastalara cerrahi tedavi uygulandı. Üreteropelvik bileşke darlığı (UPD) ve üreterovezikal bileşke darlığı (UVD) olduğu düşünülen hastalarda; semptom veya tekrarlayan İYE varlığı, US takiplerinde hidronefrozda artış, sintigrafik olarak diferansiyel böbrek fonksiyonunda azalma ve/veya kortikal hasarlanma olanlara cerrahi işlem uygulandı.

Hidronefrozu fizyolojik (geçici pelviyektazi veya ekstrarenal pelvis) ve patolojik (VUR, UPD, UVD, PUV) olan hastaların verileri karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 26.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde sürekli sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve

(%) biçiminde ifade edildi. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygunluğu “Kolmogorov-Smirnov” testiyle değerlendirildi. Dağılımı normal olan değişkenler Student t-testi, normal olmayanlar ise Mann-Whitney U testiyle hesaplandı. P<0,05 olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Antenatal US ile hidronefroz tanısı alan ve izlem protokolüne göre verileri tam olan 110 hasta [144 böbrek ünitesi (BÜ)] çalışmaya alındı. Hastaların 83’ü (111 BÜ) erkek (%75,5), 27’si (33 BÜ) kız (%24,5) idi ve erkek/kız oranı 3,1 olarak hesaplandı. Hastaların demografik bulguları ile intrauterin (İU) tanı dönemleri, İU hidronefroz dereceleri, postnatal 4-6.haftada yapılan US’de HN lokalizasyonu ve postnatal izlem süreleri Tablo 1’de sunuldu. Hastaların İU dönemdeki PÖAÇ 12,1±8,55 mm olarak hesaplandı ve doğum sonrası bebekler 30,4±12,6 ay [median (minimum-maksimum), 31 ay (13-49 ay)] izlendi.

Tablo I: Hastaların demografik bulguları, intrauterin ve postnatal özellikleri

	n	%
Olgu sayısı/böbrek ünitesi	110/144	
Kız	27/33	24,5/22,9
Erkek	83/111	75,5/77,1
Erkek/Kız	3,1	
Intrauterin tanı dönemi*		
2. Trimester	59	53,6
3. Trimester	39	35,5
Bilinmiyor	12	10,9
Intrauterin böbrek ön arka pelvis çapı**		
5,0-9,9 mm (sağ/sol)	31/46	21,5/31,9
10,0-14,9 mm (sağ/sol)	8/24	5,6/16,7
>15 mm (sağ/sol)	9/26	6,3/18,0
Postnatal 4-6.haftada lokalizasyon*		
Sağ böbrek	15	13,6
Sol böbrek	65	59,1
Bilateral	30	27,3

*Olgu sayısı ve yüzdesi olarak sunulmuştur

**Böbrek ünitesi sayısı ve yüzdesi olarak sunulmuştur

Postnatal dönemde 65 hastada (%59,1) fizyolojik (geçici pelviyektazi veya ekstrarenal pelvis) hidronefroz, 45 hastada (%40,9) hastada Tablo 2’de verilen patolojiler saptandı. Patolojik HN’li 45 hastanın 31’inde (tüm olguların %28,2) obstrüktif üropati, 12’sinde (%10,9) ise VUR saptandı. Obstrüktif üropati tanılı olguların 27’si (%24,6) UPD, 2’i (%1,8) UVD ve 2’si (%1,8) PUV tanısı aldı. İki (%1,8) olguda ise multikistik displastik böbrek saptandı.

Tablo II: Fizyolojik ve patolojik hidronefrozlu olgular

Tanı	Hasta sayısı (n:110)	%
Fizyolojik hidronefroz	65	59,1
Geçici pelvikaliektazi	59	53,6
Ekstrarenal pelvis	6	5,5
Patolojik hidronefroz	45	40,9
Obstrüktif üropati	31	28,2
Üreteropelvik darlık	27	24,6
Üreterovezikal darlık	2	1,8
Posterior üretral valv	2	1,8
Vezikoüreteral reflü	12	10,9
Multikistik displastik böbrek	2	1,8

Fizyolojik ve patolojik hidronefroz saptanan olguların demografik özellikleri ile İU ve postnatal 4-6.hafta US bulguları karşılaştırıldı (Tablo 3). İki grup arasında cinsiyet açısından farklılık saptanmadı (p=0,381). Doğum sonrası fizyolojik hidronefroz saptanan olguların İU dönemde unilateral, patoloji saptanan olguların ise İU dönemde bilateral olma oranı daha yüksekti (sırasıyla, p=0,032, p=0,011).

Tablo III: Fizyolojik ve patolojik hidronefrozlu olguların karşılaştırılması

	Fizyolojik hidronefroz	Patolojik hidronefroz	P
Hasta sayısı (n), (%)	65 (59,1)	43 (40,9)	AD
Ünite sayısı (n), (%)	83 (57,6)	61 (42,4)	AD
Cins (n), (%)			
Erkek	49 (73,1)	34 (79,1)	AD
Kız	18 (26,9)	9 (20,9)	AD
İU hidronefroz (n), (%)			
Unilateral	51 (76,1)	24 (55,8)	0,032
Bilateral	16 (23,9)	19 (44,2)	0,011
İU PÖAÇ (mm)			
Sağ	7,82±3,10	13,15±4,31	<0,001
Sol	8,85±3,03	14,21±5,09	<0,001
4-6 hafta PÖAÇ (mm)			
Sağ	10,44±3,57	14,37±5,44	<0,001
Sol	11,03±3,66	15,34±5,09	<0,001
İYE sıklığı (atak/yıl)	0,51±0,68	1,22±1,63	<0,001

AD: istatistiksel olarak anlamlı değil (>0,05), İU: intrauterin, PÖAÇ: pelvis ön arka çap, İYE: idrar yolu enfeksiyonu

Fizyolojik HN'li olguların İU ve postnatal 4-6.hafta ortalama sağ ve sol böbrek PÖAÇ'leri, patoloji saptananlara göre anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0,001$). Fizyolojik HN'li olguların ortalama İYE geçirme sıklığı (0,51±0,68 atak/yıl) patolojik HN'li olgulara (1,22±1,63 atak/yıl) göre anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0,001$). Ayrıca, VUR'lu hastaların ortalama İYE sıklığı obstrüktif üropati grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla, 1,89±1,93 atak/yıl ve 0,83±1,49 atak/yıl, $p<0,001$).

Fizyolojik HN'li olguların ortalama düzelme süresi 17,4±8,3 ay (6-34 ay) idi ve patolojik HN saptanan olguların izlem sonuçları Tablo 4'te görülmektedir. Çalışmamızda obstrüktif üropati tanılı hastaların dokuzuna piyeloplasti, birine ureteroneosistostomi ve ikisine PUV rezeksiyonu, VUR tanılı hastaların üçüne robotik ureteroneosistostomi ve ikisine subüreterik enjeksiyon uygulandı. VUR tanısıyla opere edilen beş hastanın dördünde iki taraflı, birinde tek taraflı yüksek dereceli VUR

mevcuttu. Geri kalan yedi olguda VUR kendiliğinden geriledi ve bunların tamamında VUR düşük dereceliydi. Opere edilmeden mevcut tanı ile izlenmekte olanlar ile izlemde normale dönen hastalar Tablo 4'te yer almaktadır.

Tablo IV: Antenatal hidronefrozlu olguların postnatal izlemi

Tanı	Olgun (%)	Opere olanlar	Aynı tanıyla izlemde olanlar	İzlemde normale dönenler
Fizyolojik hidronefroz	65(59,1)	-	-	-
Patolojik hidronefroz				
UPD	27(24,6)	9 (8,2)	5 (4,5)	13 (11,8)
VUR	12(10,9)	5 (4,5)	-	7 (6,4)
UVD	2 (1,8)	1 (0,9)	1 (0,9)	-
PUV	2 (1,8)	2 (1,8)	-	-
MDB	2 (1,8)	-	2 (1,8)	-
Toplam	110(100)	17(15,5)	8 (7,3)	20 (18,2)

UPD: Üreteropelvik darlık, VUR:Vezikoureteral reflü, UVD: Üreterovezikal darlık, PUV: Posterior üretral valv, MDB: Multikistik displastik böbrek

TARTIŞMA

Gebelik döneminde ultrasonografinin yaygın kullanılmasına paralel olarak günümüzde AH tanısında belirgin artışlar gözlenmektedir. AH gebeliklerin yüzde 0,6 ila 4,5'inde görülen en sık fetal anomalidir. Sıklıktaki bu farklılıklar, bozukluğu tanımlamak için kullanılan farklı kriterlere ve intrauterin ultrasonografi yapan uzmanının üriner sisteme gösterdiği dikkat düzeyine bağlı olabilir⁸⁻¹⁰. Bu olguların %41-88'inin doğumda ve doğum sonrasında tamamen gerilediği bildirilmiştir⁸. Antenatal dönemde hidronefroz saptanan ancak doğumdan hemen sonra yapılan ultrasonlarda hidronefrozun gözlenmemesinin ureteropelvik bileşkenin geçici daralmasıyla veya gelişimin erken döneminde oluşabilen geçici fetal kıvrımlarla ilişkili olduğu, antenatal dönemde zamanla kendiliğinden düzeldiği ve klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmektedir⁸. Çalışmamızda prenatal dönemde hidronefroz saptanmasına rağmen, doğum sonrası ilk hafta

ile 4-6. hafta arası ultrasonografilerde hidronefrozu olmayan bebekler çalışma dışı bırakıldı.

AH genellikle ikinci trimesterde, rutin prenatal ultrasonografi yapıldığında ortaya çıkar. Hidronefroz tespit edildiğinde, hidronefroz derecesinin yanısıra iki taraflı olması, izlemde şiddetinin artması, mesane sonrası tıkanma belirtileri (genişlemiş üreter, mesane duvar kalınlığının artması) varlığı, renal parankimal incelme veya ekojenite artışı ve amniyotik sıvı miktarında azalma şeklinde idrar yollarının konjenital anomalileri (congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT) için risk faktörlerinin belirlenmesi gerekir. Başka bir deyimle, AH tanılı bebeklerin doğum sonrası yönetiminin amacı, fizyolojik veya klinik olarak önemsiz hidronefrozu olan hastalarda gereksiz testlerden kaçınırken, klinik olarak anlamlı olanları belirlemektir. Böylece, çocuklarda ileri yaşlarda piyelonefrit, böbrek taşları, böbreklerde hasar ve kronik böbrek yetersizliği gibi komplikasyonlar önlenmesine olanak sağlanmış olur¹¹. Çalışmamızda AH tanılı hastaların %53,6'sında hidronefrozun doğum sonrası tamamen gerilediği ve %5,5 hastada ekstrarenal pelvis tarzında fizyolojik hidronefroza sahip olduğu belirlendi. Ekstrarenal pelvis, böbrek pelvisinin böbreğin normal eksenine dışına yerleşmiş olmasını ifade eden ultrasonografik bir tanımdır. Genellikle iyi prognozlu ve patolojik olmayan bir tablodur.

Yenidoğan bebeklerin idrar miktarı yaşamın ilk 72 saatinde fizyolojik olarak azdır ve bu dönemde hidronefroz yönünden yanlış negatif sonuç alınabilir. Ancak antenatal US'de PUV şüphesi olan ve erken cerrahi gerektirebilecek bebeklere ilk 48 saatte US yapılmalıdır. Bu nedenle rutin izlem protokolümüzde ve dolayısıyla çalışmamızdaki hastalardan yukarıdaki özelliklere sahip bebeklere postnatal ilk US'leri 24-48 saat, bunun dışındaki hastalara tercihen 3-7 gün içinde yapılmıştır. Birçok çalışmada AH'li bebeklere birinci hafta

US'leri normal olsa bile birinci ayda tekrarı önerilmektedir¹²⁻¹⁴. Bizim izlem protokolümüzde de birinci hafta (3-7 gün) US normal olsa bile 4-6. Hafta arasında yeniden US çekilmiştir.

Literatürde erkeklerde kızlara, sol böbrekte sağ böbreğe göre daha sık AH saptandığı ve olguların %20-40'da iki taraflı olduğu bildirilmiştir^{15,16}. Tekin ve ark.¹⁷ erkeklerin kızlara oranla 1,8 kat, Alladi ve ark.¹⁸ 4 kat, Corteville ve ark.¹⁹ ise 4,5 kat fazla olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda da önceki çalışmalara benzer şekilde erkeklerde kızlara göre 3,1 kat daha fazla olduğunu saptadık. Kesin olmamakla birlikte erkeklerde hidronefrozun daha sık gözlenmesinin sebebinin üriner sistem anatomisindeki farklılıklar olabileceği düşünülmektedir.

AH tek taraflı veya iki taraflı olabilir. Birçok çalışmada, tek taraflı AH'nin sol böbrekte sağa göre daha sık olduğu gösterilmiştir²⁰⁻²². Ancak, sol taraftaki bu baskınlığın nedeni açıklanamamıştır. Çalışmamızda 110 hastanın 15'inde (%13,6) hidronefroz sadece sağ böbrekte, 65'inde (%59,1) sadece sol böbrekte ve 30'unda (%27,3) ise iki taraflı olduğu belirlendi. Bu sonuçlar önceki çalışmalarla uyumluydu. AH'nin tek taraflı mı iki taraflı mı olduğunun prognoz açısından önemini yanısıra, iki taraflı olanlarda üriner anomali saptanma riski daha yüksektir²³. Çalışmamızda da iki taraflı hidronefroz olanlarda üriner anomali sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,011).

Alta yatan üriner anomali riski ve prognoz açısından önemli olan bir diğer faktör, hidronefrozun derecesidir. Çalışmamızda patoloji saptanan olguların sağ ve sol böbreklerinin hem İU ve hem de postnatal 4-6.hafta ortalama PÖAÇ'leri fizyolojik hidronefrozlulara göre anlamlı düzeyde yüksekti. Bu bulgumuz, hidronefroz derecesi ile VUR veya obstrüktif üropati varlığı arasında anlamlı ilişki olduğunu gösterir.

Erken çocukluk döneminde sık İYE geçirme böbreklerde hasar oluşumuna ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde böbrek yetersizliğine neden olabilmektedir. Çalışmamızda patoloji saptanan hidronefrozların yıllık ortalama İYE geçirme sıklığı fizyolojik olanlara; patoloji saptananlar arasında da VUR tanısı alanların ve obstrüktif üropatili hastalara göre belirgin olarak yüksekti. Bu nedenle AH'li olguların postnatal izlem protokolüne İYE geçirme durumlarının eklenmesi gereksiz radyolojik tetkiklerin (MSUG, sintigrafi) azaltılmasında faydalı olacağını düşünmekteyiz.

AH'ye sebep olan etiyolojik nedenlerin incelendiği farklı çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir. Yakın zamanlı çalışmalarda fizyolojik HN tanısında belirgin artış görülmektedir^{24,25}. Bu artışın nedeninin eski çalışmalarda tüm AH tanılı olgulara MSUG ve sintigrafinin yapılmış olması, yeni çalışmalarda ise yeni rehberler ışığında yalnızca seçilmiş bebeklere ileri görüntülemelerin kullanılmasıdır. Çalışmamızda, yeni çalışmalara benzer şekilde hastalarımızın yarısından fazlasının (%59,1) fizyolojik HN olduğunu belirledik. İleri inceleme yapılmadan sadece US ile fizyolojik HN olarak sınıflandırılan hastaların bir kısmında farklı patolojileri saptama ihtimali olmakla birlikte, altında bulunan patolojiden bağımsız olarak hafif HN'lerin büyük bir bölümünün kendiliğinden düzeldiği bilinmektedir^{25,26}. Güncel izlem kılavuzları, prognoza belirgin katkı sağlanmayan gereksiz invaziv işlemlerden ve radyasyon maruziyetinden hastaları korumaktadır.

AH tanılı hastalarda yapılan birçok çalışmada, postnatal dönemde en sık saptanan patolojinin UPD, ikinci sıklıkta ise VUR olduğu bildirilir^{20,26}. Bunları daha az sıklıkta diğer patolojiler izlemektedir. Çalışmamızda da en sık saptanan patoloji UPD (%24,6) ve ikinci sıklıkta ise VUR (%10,9) idi.

Kliniğimizde operasyon planlanan hastalar çocuk nefrolojisi, çocuk ürolojisi, radyoloji ve nükleer tıp uzmanlarının katıldığı toplantılarda tartışılmakta ve operasyon kararı semptom varlığı, pelvis AP çapı, böbrek parankim kalınlığı, piyelonefrit

geçirme sıklığı, yeni skar varlığı ve diferansiyel böbrek fonksiyonlarına göre verilmektedir¹⁶. Çalışmamızda UPD tanılı dokuz hastaya cerrahi işlem uygulandığı, geri kalan 18 hastanın 13'ünde hidronefroz tamamen normale döndüğü ve beş hastanın izlemine devam edildiği saptandı. VUR tanılı beş hastamıza da cerrahi uygulandı, geri kalan yedi olgumuzda ise VUR kendiliğinden geriledi ve normale döndü.

Antenatal hidronefrozun izlem ve yönetiminde temel amaç, patolojik olmayan (geçici/fizyolojik) hidronefrozları patolojik (CAKUT) hidronefrozlardan ayırt etmek ve cerrahi işlem gerektirenlerde geç kalmamaktır. Bu olgularda, sadece bir görüntülemeye göre karar verilemez, düzenli ve dinamik bir takip programı gerekir. Literatürde onlarca farklı izlem protokolü olmasına rağmen, Çocuk Nefroloji Derneğimizin CAKUT çalışma grubu³ tarafından önerilen izlem protokolünün (bu çalışmada da kullanılan) oldukça pratik, güncel ve kolay anlaşılır bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak antenatal hidronefroz tanılı bebeklerin çoğu doğumdan sonra başka tedaviye gerek kalmadan iyileşir. Kalıcı ve özellikle şiddeti artan hidronefrozlu hastalarda optimal tedavi ve/veya cerrahi müdahale zorunludur.

Etik Kurul Onayı: Çocuk Nefroloji Polikliniğimizde 2018-2022 yılları arasında AH tanısı konulan 110 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Yerel Etik Kurul onayı (25.01.2024/115) alındıktan sonra çalışmaya başlandı.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Herthelius M. Antenatally detected urinary tract dilatation: long-term outcome. *Pediatr Nephrol*. 2023; 38: 3221-7.
2. Walsh TJ, Hsieh S, Grady R, Mueller BA. Antenatal hydronephrosis and the risk of pyelonephritis hospitalization during the first year of life. *Urology*. 2007; 69: 970-4.

3. Emre S, Topaloğlu R, Kavukçu S, ve ark; ÇAKUT Çalışma Grubu. Antenatal hidronefroz tanılı bebeklerde izlem kılavuzu. <http://cocuknefroloji.org/kilavuzlar/>
4. Fefer S, Ellsworth P. Prenatal hydronephrosis. *Pediatr Clin North Am.* 2006; 53: 429-47.
5. Hiep TN, CD Anthony H, Christopher C, et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol.* 2010; 6: 212-31.
6. Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD) classification system. *J Pediatr Urol.* 2014; 10: 982-98.
7. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics.* 1981; 67: 392-400.
8. Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD, Nguyen HT. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2006; 118: 586-93.
9. Ismaili K, Hall M, Donner C, Thomas D, Vermeyleen D, Avni FE. Results of systematic screening for minor degrees of fetal renal pelvis dilatation in an unselected population. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188: 242-6.
10. Livera LN, Brookfield DS, Egginton JA, Hawnaur JM. Antenatal ultrasonography to detect fetal renal abnormalities: a prospective screening programme. *BMJ.* 1989; 298: 1421-3.
11. Aksu N, Yavaşcan O, Kangin M, et al. Postnatal management of infants with antenatally detected hydronephrosis. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20: 1253-9.
12. Woodward M, Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU Int.* 2002; 89: 149-56.
13. Elder JS. Antenatal hydronephrosis fetal and neonatal management. *Pediatr Clin of North Am.* 1997; 44: 1299-320.
14. Jaswon SM, Dibble L, Puri S, et al. Prospective study of outcome in antenatally diagnosed renal dilatation. *Arch Dis Child.* 1999; 80: 135-8.
15. Riccabona M. Assessment and management of newborn hydronephrosis. *World J Urol.* 2004; 22: 73-8.
16. González R, Schimke CM. Ureteropelvic junction obstruction in infants and children. *Pediatr Clin North Am.* 2001; 48: 1505-18.
17. Tekin M, Gülyüz A, Özay C, Konca Ç. Antenatal hidronefroz saptanan bebeklerin doğum sonrası değerlendirilmesi ve sonuçlar. *Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2016; 2: 96-100.
18. Alladi A, Agarwala S, Gupta AK, Bal CS, Mitra DK, Bhatnagaret V. Postnatal outcome and natural history of antenatally-detected hydronephrosis. *Pediatr Surg Int.* 2000; 16: 569-72.
19. Corteville JE, Gray DL, Crane JP. Congenital hydronephrosis: correlation of fetal ultrasonographic findings with infant outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165: 384-8.
20. Kort EHM, Oetomo BS, Zegers SHJ. The long-term outcome of antenatal hydronephrosis up to 15 millimetres justifies a noninvasive postnatal follow-up. *Acta Paediatrica.* 2008; 97: 708-13.
21. Shokeir AA and Nijman RJM. Antenatal hydronephrosis: changing concepts in diagnosis and subsequent management. *BJU International.* 2000; 85: 987-94.
22. Hiraoka M, Morikawa K, Hori C, et al. Left renal pelvis of male neonates is predisposed to dilatation. *Acta Paediatr Jpn.* 1995; 37: 352-4.
23. Becker AM. Postnatal evaluation of infants with an abnormal antenatal renal sonogram. *Curr Opin Pediatr.* 2009; 21: 207-13.
24. Passerotti CC, Kalish LA, Chow J, et al. The predictive value of the first postnatal ultrasound in children with antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol.* 2011; 7: 128-36.
25. Tombesi MM, Alconcher LF. Short-term outcome of mild isolated antenatal hydronephrosis conservatively managed. *J Pediatr Urol.* 2012; 8: 129-33.
26. Mallik M, Watson AR. Antenatally detected urinary tract abnormalities: more detection but less action. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 897-904.



Kahramanmaraş Depremi Sonrasında Çocuk/Ergen Psikiyatristlerinde Travma Sonrası Stres Bozukluğu, İkincil Travmatik Stres ve Tükenmişliğin İncelenmesi

Berhan Akdağ¹, Seda Bozduman Çelebi², Fethiye Kılıçaslan³

1 Silifke Devlet Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Mersin, Türkiye

2 Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

3 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Şanlıurfa, Türkiye

Geliş: 15.10.2024; Revizyon: 29.11.2024; Kabul Tarihi: 02.12.2024

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Türkiye'de 2023 Kahramanmaraş depreminden etkilenen bölgelerde çalışan çocuk/ergen psikiyatristleri arasında travma sonrası stres bozukluğu, ikincil travmatik stres ve tükenmişlik belirtilerini incelemektir.

Yöntemler: Temmuz 2024 ve Eylül 2024 tarihleri arasında "deprem bölgesi" olarak belirlenen şehirlerde çalışan çocuk/ergen psikiyatristleri ile çevrimiçi bir anket gerçekleştirilmiştir. Katılımcılar, Kopenhag Tükenmişlik Envanteri (KTE), İkincil Travmatik Stres Ölçeği (İTSÖ) ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu-Kısa Ölçeğini (TSSB-KÖ) yanıtlamıştır.

Bulgular: Çalışma kohortunu, yaş ortalaması $33,59 \pm 6,28$ yıl olan ve %80,5'i kadınlardan oluşan 41 çocuk/ergen psikiyatristi oluşturmaktadır. Katılımcıların %48,8'i orta ila yüksek düzeyde tükenmişlik yaşadığını bildirirken, %63,4'ü orta ila şiddetli ikincil travmatik stres semptomları göstermiştir. TSSB-KÖ skorları, hem İTSÖ ($r = 0,802, p < 0,001$) hem de KTE skorları ile pozitif ilişkilidir ($r = 0,334, p = 0,033$). Benzer şekilde, KTE ve İTSÖ skorları arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir ($r = 0,432, p = 0,005$).

Sonuç: Deprem gibi olaylardan kaynaklanan kendi travmatik deneyimlerinin yanı sıra travmatize çocuklarla çalışmak, çocuk ve ergen psikiyatristleri arasında ikincil travmatik stres ve tükenmişlik riskini artırabilir. Bu değişkenler arasındaki bağlantıları araştırmak için daha büyük örneklemlemlerle daha kapsamlı boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Çocuk/ergen psikiyatristleri, deprem, ikincil travmatik stres, TSSB, tükenmişlik

DOI: 10.5798/dicletip.1608133

Yazışma Adresi / Correspondence: Seda Bozduman Çelebi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul, Türkiye e-mail: sedabozduman@gmail.com

Investigating Posttraumatic Stress Disorder, Secondary Traumatic Stress, and Burnout in Child/Adolescent Psychiatrists After Kahramanmaraş Earthquake

Abstract

Aim: The purpose of this study was to examine the symptoms of posttraumatic stress disorder (PTSD), secondary traumatic stress, and burnout among child/adolescent psychiatrists working in areas affected by the 2023 Kahramanmaraş earthquake in Türkiye.

Methods: Between July 2024 and September 2024, an online survey was conducted with child/adolescent psychiatrists working in cities designated as "earthquake zones." The participants completed the Copenhagen Burnout Inventory (CBI), the Secondary Traumatic Stress Scale (STSS), and the Posttraumatic Stress Disorder–Short Scale (PTSD–SS).

Results: The study cohort consisted of 41 child/adolescent psychiatrists, with an average age of 33.59 ± 6.28 years, and 80.5% were female. Among the participants, 48.8% reported experiencing moderate to high levels of burnout, while 63.4% indicated moderate to severe symptoms of secondary traumatic stress. PTSD–SS scores were positively correlated with both STSS scores ($r = 0.802$, $p < 0.001$) and CBI scores ($r = 0.334$, $p = 0.033$). A similar relationship was observed between STSS scores and CBI scores ($r = 0.432$, $p = 0.005$).

Conclusion: Working with traumatized children, along with their own traumatic experiences from events like earthquakes, can heighten the risk of secondary traumatic stress and burnout among child/adolescent psychiatrists. More extensive longitudinal studies with larger samples are necessary to investigate the connections between these variables.

Keywords: Child/adolescent psychiatrists, earthquake, secondary traumatic stress, PTSD, burnout.

GİRİŞ

Travmatik olaylara dolaylı olarak maruz kalmak, bireylerde travma mağdurlarına benzer şekilde yeniden yaşantılama ve tetikte olma gibi belirtilere yol açabilir. Bu klinik tablo, ikincil travmatik stres olarak kavramsallaştırılmıştır¹ ve profesyonellerin iş performansında azalma, ruh sağlığı sorunları ve sosyal işlevsellikte bozulma ile ilişkilidir^{2,3}. Tükenmişlik ise iş yaşamındaki duygusal ve kişilerarası stresörlere verilen uzamış bir yanıt olarak tanımlanmış; duygusal bitkinlik, duyarsızlaşma ve kişisel başarı eksikliği olmak üzere üç boyutta ele alınmıştır⁴. Tükenmişlik yaşayan profesyoneller fiziksel ve ruhsal sağlık sorunlarına karşı daha savunmasız olup aile ve sosyal yaşamlarında sorun yaşama eğilimindedirler^{5,6}. Ayrıca, tükenmişlik işten ayrılma, verimlilik kaybı ve artan sağlık harcamaları gibi toplumsal maliyetlere yol açmaktadır⁷⁻¹⁰.

İkincil travmatik stres ve tükenmişlik, danışanların travmatik deneyimlerine maruz

kalmaları nedeniyle ruh sağlığı çalışanlarına atfedilebilecek yaygın mesleki sonuçlardır¹¹. Bu durum, travma mağdurları çocuklar olduğunda daha kaçınılmaz olabilir¹². İrlanda'da yapılan bir çalışma, çocuk ve ergen ruh sağlığı alanında çalışanlar arasında tükenmişlik yaygınlığının %75 olduğunu bildirmiştir¹³. Daha yakın tarihli bir çalışmada, çocuk ve ergen ruh sağlığı servisi çalışanları arasında orta/ileri düzeyde tükenmişlik oranı %57,6 olarak bulunmuştur¹⁴. Benzer şekilde, bir meta-analiz çalışması, çocuklarla çalışan sağlık profesyonellerinde %13 ile %94 arasında değişen ikincil travmatik stres oranları raporlamıştır¹⁵. Literatürde çelişkili sonuçlar bulunmakla birlikte, kadın cinsiyet, uzamış maruziyet, artmış vaka yükü, yetersiz süpervizyon ve sosyal desteğin olmaması, ikincil travmatik stres ve tükenmişlik için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır^{15,16}. Bunlara ek olarak, ruh sağlığı çalışanlarının kendi travmatik deneyimlerinin de ikincil travmatik stres için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir^{11,17}.

Deprem vb. doğal afetler, neden oldukları fiziksel yıkım ile birlikte bireylerin ruh sağlığı üzerinde ciddi olumsuz etkilere sahiptirler. Meta-analiz çalışmaları, deprem sonrası dönemde çocuk ve yetişkinlerde, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) başta olmak üzere pek çok ruh sağlığı sorunu raporlamıştır^{18,19}. Bununla birlikte, deprem sonrası dönemde ruh sağlığı çalışanlarındaki olumsuz mesleki sonuçların, çalışanların depreme bağlı kendi travmatik deneyimleri ile ilişkisi yeterince ele alınmamıştır. 2011'de Japonya'daki Tohoku depremi sonrası yapılan bir çalışma, ruh sağlığı çalışanlarında TSSB semptomlarının ikincil travmatik stresi öngördüğünü, ancak tükenmişliği öngörmediğini bulmuştur²⁰. Bu çalışma ise 2023 yılında Türkiye'de meydana gelen Kahramanmaraş merkezli depremlerin ardından “deprem bölgesi” olarak ilan edilen illerde çalışan çocuk/ergen psikiyatristlerinde TSSB, ikincil travmatik stres ve tükenmişlik semptomlarının birbirleriyle olan ilişkisini incelemeyi amaçlamıştır.

YÖNTEMLER

Bu çalışma, Temmuz-Eylül 2024 arasında gerçekleştirilmiş olup “deprem bölgesi” olarak ilan edilen illerde çalışan 41 çocuk/ergen psikiyatristi dâhil edilmiştir. Çalışma sırasında deprem bölgesinde görev yapan ama deprem sırasında bu bölgede çalışmayan (depremi doğrudan yaşamayan) (n = 9) ve deprem sırasında bölgede görev yapan ama çeşitli sebeplerle deprem bölgesinden ayrılan çocuk/ergen psikiyatristleri (n=4) çalışma dışında bırakılmıştır. Katılımcılara ulaşmak için ücretsiz bir anlık mesajlaşma uygulaması kullanılmış olup oluşturulmuş olan çevrim içi anket, bu uygulamada çocuk/ergen psikiyatristleri tarafından oluşturulan gruplarda paylaşılmıştır. Katılımcılara çevrim içi anketin başında ankete katılmak isteyip istemedikleri sorulmuş, bu soruya “evet” cevabı veren katılımcılar anket sorularına devam

ederken “hayır” cevabı veren katılımcıların anketleri sonlandırılmıştır.

Bu çalışma, 26.06.2024 tarih ve KAEK/12.06.2024.14 karar numarası ile Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylamıştır ve çalışmanın yürütülmesi sürecinde Helsinki Deklarasyonu kurallarına uyulmuştur. Tüm katılımcılar çevrim içi onay vermiştir.

Veri Toplama Araçları

Çalışmanın verileri, araştırmacılar tarafından oluşturulan kişisel bilgi formu, Kopenhag Tükenmişlik Envanteri (KTE), İkincil Travmatik Stres Ölçeği (İTSÖ) ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu-Kısa Ölçeği (TSSB-KÖ) ile elde edilmiştir.

Kopenhag Tükenmişlik Envanteri (KTE), 19 maddeden oluşan, beşli Likert tipi bir ölçüm aracıdır. KTE, üç alt boyuttan oluşmaktadır: kişisel tükenmişlik (6 madde), işle ilgili tükenmişlik (7 madde) ve hasta/müşteri ile ilgili tükenmişlik (6 madde). Her bir alt ölçek için daha yüksek puanlar daha yüksek tükenmişlik derecelerine işaret etmektedir²¹. Bu çalışmada “işle ilgili tükenmişlik” alt ölçeği kullanılmıştır. Bu alt ölçek, işle ilgili fiziksel ve zihinsel tükenme düzeylerini değerlendirmektedir. Örnek maddeler, “İşiniz duygusal olarak yorucu mu?”, “Sabahları işte bir gün daha geçireceğiniz düşüncesiyle bitkin düşüyor musunuz?” şeklindedir. Maddeler, 100 (her zaman), 75 (sıklıkla), 50 (bazen), 25 (nadiren) ve 0 (hiçbir zaman/neredeyse hiçbir zaman) arasında değişen beşli Likert ölçeğine göre puanlanmaktadır. Buna göre, 50'nin altında puan alınması durumunda “semptom yok” veya “hafif düzeyde”, 50 ila 74 arası puanlar “orta düzeyde”, 75 ila 99 arası puanlar “yüksek düzeyde” ve 100 puan ise “ciddi” tükenmişlik şeklinde yorumlanabilir¹⁴. KTE'nin Türkçe versiyonunun psikometrik özellikleri

Deliorman Bakoğlu ve arkadaşları tarafından test edilmiştir²².

İkincil Travmatik Stres Ölçeği (İTSÖ), çalışanlarda ikincil travmatik stres semptomlarının sıklığını değerlendirmek için geliştirilmiş, 17 maddelik bir öz bildirim aracıdır²³. İTSÖ, üç alt boyuttan oluşmaktadır: duygusal ihlal (5 madde), kaçınma (7 madde) ve uyarılmışlık (5 madde). Maddeler, 1 (hiçbir zaman) ile 5 (çok sık) arasında değişen beşli Likert ölçeğine göre puanlanmaktadır. Ölçekten alınacak puanlar, 17 ile 85 arasında değişmektedir ve daha yüksek puanlar daha yoğun ikincil travmatik stres belirtilerine işaret etmektedir. Ölçeğin Türkçe versiyonunun psikometrik özellikleri, Yıldırım ve arkadaşları tarafından bir sağlık çalışanı örnekleminde yapılmıştır²⁴. Ölçekten alınan puanlara göre semptomların şiddeti sınıflandırılabilir: <28 "hiç semptom yok" veya "minimal", 28-37 "hafif düzeyde", 38-43 "orta düzeyde", 44-48 "yüksek düzeyde", >49 ise "şiddetli" ikincil travmatik stres semptomları.

Travma Sonrası Stres Bozukluğu-Kısa Ölçeği (TSSB-KÖ), aşırı stresli bir olaydan/deneyimden sonra ortaya çıkan belirtilerin son yedi gün içerisindeki şiddetini değerlendirmek için geliştirilmiştir²⁵. Ölçek, TSSB'nin DSM-5 kriterlerini içeren dokuz maddeden oluşmaktadır. Maddeler, 0 (hiç) ile 4 (aşırı) arasında değişen 5'li Likert tipi ölçeğe göre puanlanmaktadır. Ölçekten alınacak puanlar 0 ile 36 arasında değişmekte, yüksek puanlar daha yoğun TSSB belirtilerine işaret etmektedir. Ölçeğin Türkçe versiyonunun psikometrik özellikleri, Evren ve arkadaşları tarafından lisans öğrencileri üzerinde incelenmiş; geçerli ve güvenilir bir ölçüm aracı olarak bulunmuştur²⁶. Ölçek için kesme değeri 24 olarak kabul edilmiş, bu puanın üzerinde alanların TSSB açısından yüksek riskli olarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler, SPSS 29.0 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İlk olarak, kayıp veriler incelenmiş; veri setinde kayıp veri bulunmamıştır. Normallik varsayımı, Shapiro-Wilk testi ve çarpıklık/basıklık değerleri ile kutu grafikleri ve histogramlar yoluyla değerlendirilmiştir. Ölçek skorlarının gruplar arasında farklılık gösterip göstermediğini incelemek için Student's t-testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki korelasyonlar ise Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir.

Tablo I: Tanımlayıcı istatistikler (N = 41)

Yaş (yıl)	33,59 ± 6,28
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	33 (80,5)
Erkek	8 (19,5)
Mesleki tecrübe, n (%)	
10 yıl ve altı	25 (61,0)
11 yıl ve üstü	16 (39,0)
Çocuk varlığı, n (%)	
Yok	26 (63,4)
Var	15 (36,6)
Aylık bakılan ortalama mağdur çocuk sayısı, n (%)	
20 ve altı	18 (43,9)
21 ve üstü	23 (56,1)
Yaşanılan evde hasar, n (%)	
Yok	17 (41,5)
Var	24 (58,5)
Depremde yakın kaybı, n (%)	
Yok	33 (80,5)
Var	8 (19,5)

Katılımcıların %63,4'ü orta veya ileri düzeyde ikincil travmatik stres semptomları yaşadığını bildirirken orta veya ileri düzeyde tükenmişlik yaşayan çocuk/ergen psikiyatristlerinin oranı %48,8'dir. Dört katılımcı (%9,8) ise ölçek skorlarına göre TSSB açısından yüksek riskli gruptadır.

Ölçek skorlarının demografik verilere göre farklılaşıp farklılaşmadığı incelendiğinde, evinde hasar meydana gelen çocuk/ergen psikiyatristlerinin İTSÖ ve TSSB-KÖ skorları hasar meydana gelmeyenlerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla, $p = 0,034$ ve $p = 0,004$). Benzer şekilde, depremde yakını kaybetmiş çocuk/ergen psikiyatristlerinin İTSÖ ve TSSB-KÖ skorları yakın kaybı olmayan çocuk/ergen psikiyatristlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (sırasıyla, $p = 0,014$ ve $p < 0,001$).

Tablo II, ölçeklerin ortalama puanlarını, standart sapma değerlerini ve iç tutarlılık katsayılarını özetlemektedir. TSSB-KÖ skorları, hem İTSÖ ($r = 0,802$, $p < 0,001$) hem de KTE skorları ile pozitif ilişkilidir ($r = 0,334$, $p = 0,033$). Benzer şekilde, KTE ve İTSÖ skorları arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir ($r = 0,432$, $p = 0,005$).

Tablo II: Pearson korelasyon katsayıları, ölçek skorlarının ortalama, standart sapma değerleri ve iç tutarlılık katsayıları

	1	2	3	Ortalama	S.S.	α
1. İTSÖ skoru	—			41,73	11,11	0,912
2. KTE skoru	0,432**	—		49,27	18,63	0,916
3. TSSB-KÖ skoru	0,802***	0,334*	—	10,02	6,99	0,903

KTE: Kopenhag Tükenmişlik Envanteri, İTSÖ: İkincil Travmatik Stres Ölçeği, TSSB-KÖ: Travma Sonrası Stres Bozukluğu-Kısa Ölçeği, S.S: Standart sapma, α : Cronbach alfa değeri, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

TARTIŞMA

Bu çalışma 2023 yılında Türkiye'de meydana gelen Kahramanmaraş merkezli depremlerin ardından "deprem bölgesi" olarak ilan edilen illerde çalışan çocuk/ergen psikiyatristlerinde TSSB, ikincil travmatik stres ve tükenmişlik semptomlarını incelemiştir. Mevcut bulgular, ikincil travmatik stres ile tükenmişlik skorları arasında pozitif bir ilişki saptamıştır. Bu sonuç literatürle uyumlu görünmektedir²⁷. Bu iki değişken arasındaki ilişkiye çeşitli açıklamalar getirilmiş olup bunlardan biri, Hobfoll'un "kaynakların korunması teorisi"dir. Bu teoriye göre; stres, kişisel kaynakların tehdit altında olduğu, kaybedildiği veya yeni kaynak kazanımında başarısız olduğu durumlarda ortaya çıkar²⁸. Duygusal ihtiyaçların yoğun olduğu mesleklerde çalışan bireyler, kendi stresörleriyle baş etmenin yanı sıra travmatize olmuş bireyleri desteklemek için duygusal enerji harcadıklarından ek kaynak tükenmesiyle karşı karşıya kalabilirler. Bu kaynak tükenmesi de bireyleri stresörlere karşı daha savunmasız hale getirebilir^{29,30}.

Bu çalışmanın önemli bir diğer bulgusu, çocuk/ergen psikiyatristlerinin birincil (primer) travmatik semptomlarının ikincil travmatik stres ve tükenmişlik semptomları ile pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili olmasıdır. Literatürdeki bulgular incelendiğinde, mevcut çalışmanın sonuçlarının literatürün geneliyle uyumlu olduğu görülmektedir. Nitekim meta-analizler, bireysel travma deneyimlerinin ruh sağlığı alanında çalışan profesyonellerde ikincil travmatik stres ve tükenmişliğin bir yordayıcısı olduğunu göstermiştir^{11,17}. Bu durumun olası nedeninin, bir ruh sağlığı çalışanının kendi travmatik yaşantılarının, danışan etkileşimleri sırasında tehdit ipuçlarının yeniden travmatize edilmesi/aktive edilmesi ve bir danışanın iyileşme süreciyle aşırı ilgilenilmesi yoluyla

ikincil travmatik stres ve tükenmişliğe neden olması olduğu öne sürülmüştür¹¹. Bununla birlikte, Tominaga ve arkadaşları 2011 yılında meydana gelen Tohoku depremi sonrası ruh sağlığı çalışanlarındaki TSSB semptomlarının ikincil travmatik stres semptomlarını öngördüğünü, ancak tükenmişliği öngörmediğini bulmuştur²⁰. Bu farklılığın olası nedeni ise, ikincil travmatik stresin aksine tükenmişliğin travmatik materyallere maruz kalmaya özgü olmaması ve iş yerindeki çeşitli bireysel ve/veya organizasyonel faktörlerle olumlu ya da olumsuz ilişkili olması olabilir. Bu önermeyi destekler şekilde, bu çalışmadaki TSSB skorları ile ikincil travmatik stres skorları arasındaki ilişki ($r = 0,802$), TSSB skorları ile tükenmişlik skorları arasındaki ilişkiden ($r = 0,334$) daha güçlü bulunmuştur.

Bu çalışma, bir deprem sonrasında TSSB, ikincil travmatik stres ve tükenmişlik arasındaki ilişkiye dair bilgilerimizi genişletmektedir. Bilgilerimize göre, bu çalışma çocuk/ergen psikiyatristlerinde bu konuyu ele alan ilk çalışmadır; ancak bazı kısıtlılıklar vurgulanmalıdır. İlk olarak, bu çalışma kesitseldir ve değişkenler arasında neden-sonuç ilişkisi kurulamamıştır. İkinci olarak, çevrem içi tasarım nedeniyle katılımcılarla klinik tabanlı bir görüşme yapılamamıştır ve semptomlar öz bildirimle dayalı ölçekler yoluyla değerlendirilmiştir. Üçüncüsü, mevcut araştırma depremden yaklaşık olarak 17-18 ay sonra yapılmış olup söz konusu zaman dilimi içerisinde semptomların değişimi değerlendirilememiştir. Ayrıca, çalışmada değerlendirilen değişkenlerle ilişkili olduğu bilinen bireysel (psikolojik sağlamlık, kişilik özellikleri, algılanan sosyal destek vb.) ve organizasyonel faktörler ele alınmamıştır. Son olarak, istenen örneklem büyüklüğüne ulaşamamıştır. Bu nedenle, değişkenlerin birlikte ele alındığı regresyon analizleri için gerekli varsayımlar karşılanamamış ve

değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon analizi üzerinden yorumlanmıştır.

Sonuç olarak, deprem gibi travmatik olaylardan sonra kendi travmatik deneyimlerine ek olarak travmatize olmuş çocuklarla çalışmak, çocuk/ergen psikiyatristlerinde ikincil travmatik stres ve tükenmişliğe olan yatkınlığı artırabilir. Çocuk/ergen psikiyatristlerinde bu tür olumsuz sonuçları azaltmanın çeşitli yolları mevcuttur. Travma odaklı bireysel terapiler ile birincil travmanın ele alınması, ikincil travmatik stres ve tükenmişlik gibi olumsuz mesleki sonuçların gelişimini engelleyebilir. Ek olarak, vaka süpervizyonu ve meslektaşlar arasındaki iş birliğinin artırılması, çocuk/ergen psikiyatristlerinde ikincil travmatik stres ve tükenmişlik gibi olumsuz mesleki sonuçların azaltılmasına katkıda bulunabilir. Bu alanda yapılacak boylamsal, geniş örneklemli müdahale çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, 26.06.2024 tarih ve KAEK/12.06.2024.14 karar numarası ile Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır ve çalışmanın yürütülmesi sürecinde Helsinki Deklarasyonu kurallarına uyulmuştur. Tüm katılımcılar çevrim içi onay vermiştir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır.

Declaration of Conflicting Interests: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: No financial support was received from any institution for the study.

KAYNAKLAR

1. Salston M, Figley CR. Secondary traumatic stress effects of working with survivors of criminal victimization. *J Trauma Stress*. 2003; 16: 167-74.
2. Hamama-Raz Y, Hamama L, Pat-Horenczyk R, et al. Posttraumatic growth and burnout in pediatric nurses: The mediating role of secondary

- traumatization and the moderating role of meaning in work. *Stress Health*. 2021; 37: 442–53.
3. Acquadro Maran D, Dolce V, Colombo L. Secondary traumatic stress: Risk factors, consequences, and coping strategies. *Front Psychol*. 2023; 14: 1148186.
 4. Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. Job burnout. *Annu Rev Psychol*. 2001; 52: 397–422.
 5. Kelloway EK, Dimoff JK, Gilbert S. Mental health in the workplace. *Annu Rev Organ Psychol Organ Behav*. 2023; 10: 363–87.
 6. Bakker AB, Demerouti E, Sanz-Vergel A. Job demands–resources theory: Ten years later. *Annu Rev Organ Psychol Organ Behav*. 2023; 10: 25–53.
 7. Johnson SS. The Editor's Desk: Burnout. *Am J Health Promot*. 2020; 34: 563–4.
 8. Muir KJ, Wanchek TN, Lobo JM, Keim-Malpass J. Evaluating the costs of nurse burnout-attributed turnover: a Markov modeling approach. *J Patient Saf*. 2022; 18: 351–7.
 9. Han S, Shanafelt TD, Sinsky CA, et al. Estimating the attributable cost of physician burnout in the United States. *Ann Intern Med*. 2019; 170: 784–90.
 10. Ellison EM. Beyond the economics of burnout. *Ann Intern Med*. 2019; 170: 807–8.
 11. Leung T, Schmidt F, Mushquash C. A personal history of trauma and experience of secondary traumatic stress, vicarious trauma, and burnout in mental health workers: A systematic literature review. *Psychol Trauma*. 2023; 15(S2): S213–S21.
 12. Sprang G, Whitt-Woosley A, Wozniak J, et al. A socioecological approach to understanding secondary trauma in professionals working with survivors of sex trafficking: a hierarchical regression analysis. *J Interpers Violence*. 2023; 38: 11745–67.
 13. McNicholas F, Sharma S, Oconnor C, Barrett E. Burnout in consultants in child and adolescent mental health services (CAMHS) in Ireland: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2020; 10: e030354.
 14. McNicholas F, Adamis D, Minihan E, Doody N, Gavin B. Occupational stress in clinical and non-clinical staff in child and adolescent mental health services (CAMHS): a cross-sectional study. *Ir J Psychol Med*. 2024; 41: 54–60.
 15. Rigas N, Soldatou A, Dagla M, Nanou C, Antoniou E. The risk of the development of secondary post-traumatic stress disorder among pediatric health care providers: A systematic review. *Reports*. 2023; 6: 9.
 16. Yang Y, Hayes JA. Causes and consequences of burnout among mental health professionals: A practice-oriented review of recent empirical literature. *Psychotherapy*. 2020; 57: 426–36.
 17. Henderson A, Jewell T, Huang X, Simpson A. Personal trauma history and secondary traumatic stress in mental health professionals: A systematic review. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2024; 00: 1–18. <https://doi.org/10.1111/jpm.13082>
 18. Rezat AA, Sahebdel S, Jafari S, et al. Evaluating the prevalence of PTSD among children and adolescents after earthquakes and floods: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatr Q*. 2020; 91: 1265–90.
 19. Cénat JM, McIntee SE, Blais-Rochette C. Symptoms of posttraumatic stress disorder, depression, anxiety and other mental health problems following the 2010 earthquake in Haiti: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020; 273: 55–85.
 20. Tominaga Y, Goto T, Shelby J, et al. Secondary trauma and posttraumatic growth among mental health clinicians involved in disaster relief activities following the 2011 Tohoku earthquake and tsunami in Japan. *Couns Psychol Q*. 2020; 33: 427–47.
 21. Kristensen TS, Borritz M, Villadsen E, Christensen KB. The Copenhagen Burnout Inventory: A new tool for the assessment of burnout. *Work Stress*. 2005; 19: 192–207.
 22. Bakoğlu Deliorman R, Boz İT, Yiğit İ, Yıldız S. An Alternative Tool for Measuring Burnout: Adapting the Copenhagen Burnout Inventory on Marmara University Academic Staff. *Management Journal of Istanbul University*. 2009; 20: 77–98.
 23. Bride BE, Robinson MM, Yegidis B, Figley CR. Development and validation of the secondary traumatic stress scale. *Res Soc Work Pract*. 2004; 14: 27–35.

24. Yildirim G, Kidak LB, Yurdabakan I. İkincil travmatik stres ölçeği: Bir uyarılama çalışması. *Anadolu Psikiyatri Derg.* 2018; 19: 45–51.
25. LeBeau R, Mischel E, Resnick H, Kilpatrick D, Friedman M, Craske M. Dimensional assessment of posttraumatic stress disorder in DSM-5. *Psychiatry Res.* 2014; 218: 143–7.
26. Evren C, Dalbudak E, Aydemir O, et al. Psychometric properties of the Turkish PTSD-Short Scale in a sample of undergraduate students. *Klin Psikofarmakol B.* 2016; 26: 294–302.
27. Akdağ B, Çelebi SB, İpekten F, Usluoğlu F, Nasıroğlu S. The moderating role of posttraumatic growth in secondary traumatic stress–burnout relationship: a sample of child psychiatrists from Turkey. *Middle East Curr Psychiatry.* 2023; 30: 93.
28. Hobfoll SE, Halbesleben J, Neveu JP, Westman M. Conservation of resources in the organizational context: The reality of resources and their consequences. *Annu Rev Organ Psychol Organ Behav.* 2018; 5: 103–28.
29. Egozi Farkash H, Lahad M, Hobfoll SE, Leykin D, Aharonson-Daniel L. Conservation of resources, psychological distress, and resilience during the COVID-19 pandemic. *Int J Public Health.* 2022; 67: 1604567.
30. Shoji K, Lesniewska M, Smoktunowicz E, et al. What comes first, job burnout or secondary traumatic stress? Findings from two longitudinal studies from the US and Poland. *PLoS One.* 2015; 10: e0136730.



Beş Yıllık Süreçte Elde Edilen Alt Solunum Yolu Patojenleri ve Antimikrobiyal Direnç Durumları

Zerife Orhan¹, Burak Küçük², Adem Doğaner³, Arzu Kayış¹, Murat Aral⁴

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye

² Kırklareli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırklareli, Türkiye

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

⁴ Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş: 20.03.2024; Revizyon: 03.12.2024; Kabul Tarihi: 04.12.2024

Öz

Amaç: Alt solunum yolu enfeksiyonları, dünya çapında yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan hastalıklardan biridir. Bu çalışmanın amacı alt solunum yolu örneklerinden izole edilen patojenleri ve antibiyotik direnç durumlarını belirlemektir.

Yöntemler: 2018-2022 yılları arasında laboratuvarımıza gönderilen tüm alt solunum yolu örnekleri retrospektif olarak değerlendirildi. İzole edilen suşlar konvansiyonel yöntemlerin yanı sıra tür tanımlamaları ve antibiyotik duyarlılık testleri otomatize sistem (BD Phoenix 100) ile yapıldı.

Bulgular: Beş yıllık dönemde alt solunum yolu örneklerinden toplam 2889 üreme oldu. Bunların 1772'si (%61,33) erkek hastalardan izole edildi. Solunum yolları patojenlerinin %74,59'u yoğun bakım üniteleri, %15,75'i yataklı servis, %9,66'sı ise polikliniklerden izole edildi. 2889 suşun %85,12'si gram negatif bakteri, %10,59'u gram pozitif bakteri ve %4,29'u *Candida* spp. olarak tanımlandı. İzole edilen başlıca mikroorganizmalar *Acinetobacter baumannii* (%32,12), *Pseudomonas aeruginosa* (%21,32), *Klebsiella pneumoniae* (%16,68) ve *Staphylococcus aureus* (%9,10) idi. *Acinetobacter baumannii* test edilen bütün antibiyotiklere yüksek oranda (%81,20-97,53) dirençliydi. *Pseudomonas aeruginosa*'nın levofloksasine %76,48 oranında dirençli, amikasine ise %88,3 oranında duyarlı olduğu saptandı. *Klebsiella pneumoniae*'nin test edilen antibiyotiklere karşı direnç oranlarının yüksek olduğu belirlendi (%55,94-92,33). *Staphylococcus aureus* suşlarının hepsinin penisiline (%100), yarısının oksasiline (%49,61) dirençli olduğu, en yüksek duyarlılığı ise vankomisin (%100), linezolid (%99,62) ve teikoplanine karşı (%98,86) gösterdiği görüldü.

Sonuç: Bu çalışmada solunum yolu örneklerinden izole edilen bakterilerde yüksek oranda antimikrobiyal direnç gözlemlendi. Alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olan mikroorganizmaların ve bunların antibiyotiklere duyarlılık paternlerinin doğru tanımlanması, hedefe yönelik ve etkili antibiyotik tedavisinin seçilmesi, dirençli bakterilerin ortaya çıkmasının önlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Solunum yolu enfeksiyonları, antibiyotik direnci, patojenler

DOI: 10.5798/dicletip.1608179

Yazışma Adresi / Correspondence: Zerife Orhan, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Avsar yerleşkesi, Batı Çevreyolu Blv. 46040, Onikişubat, Kahramanmaraş, Türkiye e-mail: zarife70@hotmail.com

Lower Respiratory Tract Pathogens and Antimicrobial Resistance Status Obtained in a Five-Year Period

Abstract

Objective: Lower respiratory tract infections are one of the diseases causing high morbidity and mortality worldwide. The aim of this study was to determine the pathogens isolated from lower respiratory tract specimens and their antibiotic resistance status.

Methods: All lower respiratory tract samples sent to our laboratory between 2018 and 2022 were evaluated retrospectively. In addition to conventional methods, species identification and antibiotic susceptibility tests were performed with an automated system (BD Phoenix 100).

Results: Over five years, a total of 2889 isolates were obtained from lower respiratory tract samples. Among these, 61,33% were from male patients. Most respiratory pathogens (74,59%) were isolated from intensive care units, followed by inpatient wards (15,75%) and outpatient clinics (9,66%). Of the 2889 strains, 85.12% were identified as gram-negative bacteria, 10.59% as gram-positive bacteria and 4.29% as *Candida* spp. Predominant microorganisms included *Acinetobacter baumannii* (32,12%), *Pseudomonas aeruginosa* (21,32%), *Klebsiella pneumoniae* (16,68%) and *Staphylococcus aureus* (9,10%). *Acinetobacter baumannii* showed high resistance to all tested antibiotics (81,20–97,53%). *Pseudomonas aeruginosa* exhibited 76,48% resistance to levofloxacin but 88,3% susceptibility to amikacin. *Klebsiella pneumoniae* displayed high resistance rates to tested antibiotics (55.94-92.33%). *Staphylococcus aureus* strains were 100% resistant to penicillin, with half showing resistance to oxacillin (49,61%) but high susceptibility to vancomycin (100%), linezolid (99,62%), and teicoplanin (98,86%).

Conclusion: This study underscores the significant antimicrobial resistance observed among bacteria isolated from respiratory tract samples. Accurate identification of microorganisms causing lower respiratory tract infections and their antibiotic susceptibility patterns is crucial for selecting targeted and effective antibiotic therapy and preventing the emergence of resistant bacteria.

Keywords: Respiratory tract infections, antibiotic resistance, pathogens.

GİRİŞ

Alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE), tüm dünyada önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. ASYE nedeniyle her yıl dünya çapında 2,74 milyon ölümün meydana geldiği tahmin edilmektedir¹. Bulaşıcı hastalıkların epidemiyolojisi hakkındaki bir DSÖ raporuna göre, ASYE gelişmekte olan ülkelerde listenin başında yer almaktadır². ASYE tek bir hastalığı değil farklı farklı hastalıkları içine almaktadır³. Trakeadan başlayıp alveollere kadar olan solunum yollarının iltihaplanması ve ardından enfeksiyöz bir ajanın çoğalması olarak tanımlanmaktadır. Bronşit, bronşiolit, bronşektazi, akciğer apsisi, plevral efüzyon, amfizem ve pnömoni gibi hastalıkları içermektedir⁴. Bu hastalıkların her birinin farklı bir epidemiyolojisi, patogenezi, belirtisi bulunmaktadır. Solunum yolu hastalıklarının etiyojisi ve semptomları yaş, cinsiyet, mevsim, risk altındaki popülasyon tipi gibi faktörlere göre değişmektedir³. ASYE'lerin en yaygın bakteriyel ajanları, *Staphylococcus aureus* (*S.*

aureus), *Streptococcus pneumonia* (*S. pneumoniae*) ve *Enterococcus* gibi gram pozitif bakteriler, *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumonia* (*K. pneumoniae*), *Acinetobacter* türleri, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenza*) gibi gram negatif bakterilerdir^{5,6}. ASYE'lerin tedavisinde antibiyotikler kullanılır, ancak antibiyotik direnci bu enfeksiyonların klinik yönetimini zorlaştırmaktadır. Antimikrobiyal ajanların irrasyonel uygulaması ve uygunsuz antibiyotik tedavisi, ciddi antibiyotik direncine, mortalite oranının artmasına ve ASYE hastaları için sağlık hizmetiyle ilgili harcamaların artmasına neden olmaktadır^{7,8}. ASYE'lerin ciddiyeti nedeniyle, bakteriyel etiyojisi ve antimikrobiyal duyarlılık paternleri hakkında sonuç alınmadan önce, ampirik antimikrobiyal tedaviye acilen geçilmesi gerekmektedir⁸. Fakat antibakteriyel tedavinin profilaktik olarak uygulanmasına bağlı olarak solunum yolu patojenleri

arasındaki antimikrobiyal dirençteki çarpıcı artış, dünya çapında potansiyel bir endişe kaynağıdır. Bakteriyel etyoloji ve bunların antimikrobiyal duyarlılık durumuna ilişkin elde edilen bilgiler, bakteriyel ASYE'ler için antimikrobiyal tedavinin seçilmesine, antimikrobiyal direnç gelişiminin sınırlandırılmasına ve genel yönetim maliyetlerinin düşürülmesine yardımcı olacaktır⁹.

Bu çalışmada 2018-2022 yılları arasında bir üniversitenin Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına çeşitli kliniklerden gönderilen alt solunum yolu örneklerinin kültür sonuçlarından izole edilen bakterilerin ve bunların antimikrobiyal direnç durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Ocak 2018-Aralık 2022 tarihleri arasında hastanemizin çeşitli kliniklerinden mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen alt solunum yolu örneklerinin kültür sonuçları (balgam, bronkoalveolar lavaj (BAL), trakeal aspirat) retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Gönderilen alt solunum yolu örneklerinden ilk aşamada mikroskopik olarak değerlendirmek için preparat hazırlanmış ve Gram boyama yapılarak örneğin kalitesi ve hâkim mikroorganizmalar araştırılmıştır. Balgam ve trakeal aspirat örnekleri Bartlett skorlamasına göre Gram boyama preparatında >25 nötrofil/alan ve <10 skuamöz epitel/alan içeren örnekler değerlendirmeye alınmıştır. Tüm numuneler hemen çikolata agar, %5 koyun kanlı agar, EMB (Eozin Metilen Mavis) agar ve sabouraud dekstroz agar ortamına (Oxoid, Hampshire, UK) ekilip 37 °C'de inkübe edilmiştir. Çikolata agar, %5 CO₂ atmosferinde 37 °C'de inkübe edilmiştir. 18-36 saatlik inkübasyonun ardından her plak incelenerek bakteri tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık testi yapılmıştır. Derin trakeal aspirat örnekleri

yukarıda belirtilen yöntemle, BAL örneklerinin ekimi ise kantitatif yöntem ile yapılmıştır. Kültürü yapılan plaklar 35±1°C'de 24-48 saat inkübe edildikten sonra üreyen bakteriler incelenip, identifikasyonları konvansiyonel yöntemler (Gram boyama, katalaz, koagülaz, oksidaz, germ tüpü vb.) kullanılarak yapılmıştır. Bu yöntemlerle adlandırılmayan bakteriler için otomatize sistem (Phoenix Becton Dickinson ID, Sparks, ABD) kullanılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık sonuçları BD Phoenix sistemi kullanılarak belirlenip EUCAST kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics for Windows (Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp) istatistik programı kullanılmıştır ve sonuçlar sayı ve yüzde olarak verilmiştir.

BULGULAR

Beş yıllık süreçte 2479 balgam kültürünün 750'sinde (%30,25), 715 BAL kültürünün 382'sinde (%53,43), 4725 trakeal aspirat kültürünün ise 1757'sinde (%37,19) üreme olmuştur. Bütün solunum örneklerden toplam 2889'unda üreme saptanmıştır. Bunların 1772'si (%61,33) erkek, 1117'si ise (%38,67) kadın hastalardan izole edilmiştir.

Beş yıllık süreçte 2889 alt solunum yolu örneğinin 1757'si (%60,82) trakeal aspirat, 750'si (%25,96) balgam ve 382'si (%13,22) BAL örneklerinden elde edilmiştir. Solunum yolları patojenlerinin %74,59'u yoğun bakım üniteleri (YBÜ), %15,75'i yataklı servis, %9,66'sı ise polikliniklerden izole edilmiştir. İzolasyon YBÜ içinde en sık anestezi ve reanimasyon (%30,29), ardından göğüs cerrahisi/göğüs hastalıkları YBÜ'lerindeki hastalardan (%17,62) olurken, yataklı servislerde ise en sık göğüs hastalıkları ve cerrahisi servisindeki hastalardan (%9,52) olmuştur (Tablo I).

Tablo I: Alt solunum yolu örneklerinin kliniklere göre dağılımı

Klinikler	Balgam Kültürü n (%)	Bronko Alveolar Lavaj Kültürü n (%)	Trakeal Kültürü n (%)	Aspirat	Toplam n (%)
YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİ	138 (6,40)	285 (13,22)	1732 (80,37)		2155 (74,59)
Anestezi ve reanimasyon YBÜ	14 (1,6)	36 (4,11)	825 (94,29)		875 (30,29)
Beyin cerrahi YBÜ	8 (4,35)	6 (3,26)	170 (92,39)		184 (6,37)
Genel cerrahi YBÜ	6 (18,18)	-	27 (81,82)		33 (1,14)
Kardiyoloji/ Kalp damar cerrahisi YBÜ	8 (12,31)	-	57 (87,69)		65 (2,25)
Göğüs cerrahisi/ Göğüs hastalıkları YBÜ	77 (15,13)	185 (36,34)	247 (48,53)		509 (17,62)
Dahiliye YBÜ	18 (9,98)	29 (16,02)	134 (74,03)		181 (6,26)
Nöroloji YBÜ	5 (2,70)	29 (15,68)	151 (81,62)		185 (6,40)
Yenidoğan/ Çocuk cerrahi/ Çocuk hastalıkları YBÜ	2 (1,63)	-	121 (98,37)		123 (4,26)
YATAKLI SERVİSLER	333 (73,19)	97 (17,36)	25 (5,49)		455 (15,75)
Çocuk palyatif/ Çocuk servisi	28 (71,79)	5 (12,82)	6 (15,38)		39 (1,35)
Dahiliye servisi	18 (64,29)	10 (35,71)			28 (0,97)
Enfeksiyon servisi	16 (42,11)	20 (52,63)	2 (5,26)		38 (1,32)
Tıbbi onkoloji hematoloji +radyasyon onkolojisi	36 (83,72)	6 (13,95)	1 (2,33)		43 (1,49)
Göğüs hastalıkları ve cerrahisi servisi	212 (77,09)	51 (18,55)	12 (4,36)		275 (9,52)
Diğer (üroloji, KBB, dermatoloji, ortopedi, beyin cerrahi, Kardiyoloji, KVC, nöroloji, genel cerrahi vs)	23 (71,88)	5 (15,63)	4 (15,5)		32 (1,11)
POLİKLİNİKLER	279 (100,0)	-	-		279 (9,66)
Poliklinik	279 (100,0)	-	-		279 (9,66)
TOPLAM	750 (25,96)	382 (13,22)	1757 (60,82)		2889

KBB: Kulak, burun, boğaz; KVC: Kardiyovasküler cerrahi

2018-2022 yılları arasında alt solunum yollarından tanımlanan toplam 2889 suşun 2459'u (%85,12) gram negatif, 306'sı (%10,59) gram pozitif bakteri ve 124'ü (%4,29) *Candida* spp. olarak belirlenmiştir. En sık izole edilen

bakteriler sırasıyla *A. baumannii* (%32,12), *P. aeruginosa* (%21,32), *K. pneumoniae* (%16,68), *S. aureus* (%9,10) ve *E. coli* (%7,23) olarak tespit edilmiştir (Tablo II).

Tablo II: Alt solunum yollarından izole edilen bakteriler

Bakteriler	Balgam n (%)	Bronko Alveolar Lavaj n (%)	Trakeal Aspirat n (%)	TOPLAM n (%)
Gram Negatif Bakteriler	638	304	1517	2459 (85,12)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	172 (18,53)	96 (10,34)	660 (71,12)	928 (32,12)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	224 (36,36)	64 (10,38)	328 (53,24)	616 (21,32)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	67 (13,90)	80 (16,59)	335 (69,50)	482 (16,68)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	20 (58,82)	-	14 (41,17)	34 (1,18)
<i>Serratia marcescens</i>	19 (41,30)	-	27 (58,69)	46 (1,59)
<i>Enterobacter cloacae</i>	17 (32,69)	9 (17,30)	26 (50,00)	52 (1,80)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	-	7 (25,00)	18 (64,28)	25 (0,87)
<i>Escherichia coli</i>	90(43,06)	38 (18,18)	81 (38,75)	209 (7,23)
<i>Proteus mirabilis</i>		7 (28,00)	18 (72,00)	25 (0,87)
<i>Haemophilus influenzae</i>	29 (69,04)	3 (7,14)	10 (23,80)	42 (1,45)
Gram Pozitif Bakteriler	73 (16,99)	59 (19,28)	174 (56,86)	306 (10,59)
<i>Staphylococcus aureus</i>	52 (19,77)	53 (20,15)	158 (60,08)	263 (9,10)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	21 (48,83)	6 (13,95)	16 (37,20)	43 (1,49)
Kandidalar	39	19	66	124 (4,29)
<i>Candida albicans</i>	30 (3,37)	19 (21,34)	40 (44,94)	89 (3,08)
<i>Candida tropicalis</i>	9 (36,00)	-	16 (64,00)	25 (0,87)
<i>Candida glabrata</i>	-	-	6 (100)	6 (0,21)
<i>Candida krusei</i>	-	-	4 (100)	4 (0,14)
TOPLAM	750 (25,96)	382 (13,22)	1757 (60,82)	2889 (100)

Alt solunum yolu kültür örneklerinde en sık izole edilen *A. baumannii* suşlarının, test edilen tüm antibiyotiklere karşı çok yüksek direnç oranlarına sahip olduğu gözlenmiştir (%81,20-97,53). İkinci en sık izole edilen bakteri olan *P. aeruginosa*'da en düşük direnç oranı amikasinde (%11,70) saptanırken, en dirençli antibiyotik %76,48 ile levofloksasin olmuştur. Diğer test edilen antibiyotiklerde de yüksek direnç oranları kaydedilmiş olup, sefalosporinler %56,68 ile %59,43, karbapenemler %55,70 ile %67,15, kinolonlar ise %66,42 ile %76,48 arasında direnç göstermiştir. Üçüncü en sık izole edilen bakteri olan *K. pneumoniae*'da da antibiyotiklere karşı

direnç oranları yüksek bulunmuştur; karbapenemler %61,68-75,67, kinolonlar %81, sefalosporinlerde ise direnç oranları %80'in üzerinde seyretmiştir. *E. coli*'de en yüksek direnç %89,37 ile ampisiline karşı saptanırken, aminoglikozid ve karbapenem direnç oranları daha düşük bulunmuştur. Ancak, kinolon ve sefalosporin direnç oranları %70'in üzerindedir. *E. coli*'de en duyarlı antibiyotikler imipenem (%4,30), amikasin (%8,09) ve meropenem (%12,13) olarak belirlenmiştir. *S. marcescens*'de tigesiklin direnç oranı %96,29 iken, *S. marcescens* ve *E. cloacae* suşlarında direnç oranları genel olarak düşük bulunmuştur (%20 ve altı) (Tablo III).

Tablo III: Alt solunum yollarından izole edilen gram negatif bakterilerde antibiyotik direnç oranları

Antibiyotikler	<i>A. baumannii</i> n (%)	<i>P. aeruginosa</i> n (%)	<i>K. pneumoniae</i> n (%)	<i>K. oxytoca</i> n (%)	<i>E. coli</i> n (%)	<i>S. marcescens</i> n (%)	<i>E. cloacae</i> n (%)	<i>K. aerogenes</i> n (%)	<i>P. mirabilis</i> n (%)	<i>H. influenzae</i> n (%)
Amikasin	932/880 (94,42)	615/72 (11,70)	488/273 (55,94)	34/2 (5,88)	210/17(8,09)	46/1 (2,17)	52/1 (1,92)	25/11(44,00)	25/11(44,00)	28/16(57,14)
Gentamisin	932/889 (95,38)	-	488/290 (59,42)	34/4(11,76)	209/57(27,27)	46/3 (6,52)	52/4 (7,69)	24/18(75,00)	25/19(76,00)	1/0(0,00)
Ertapenem	-	-	485/367 (75,67)	33/7(21,21)	204/54(26,47)	46/6 (13,04)	50/14(28,00)	24/11(45,83)	24/10(41,66)	-
İmipenem	932/895(96,03)	618/415(67,15)	475/293 (61,68)	33/2 (6,06)	209/9(4,30)	45/20(44,44)	49/5 (10,20)	-	-	43/5(11,62)
Meropenem	925/889 (96,10)	596/332(55,70)	486/325 (66,87)	14/3(21,42)	206/25(12,13)	45/9 (20,00)	50/7 (14,00)	24/10(41,66)	23/9(39,13)	28/3(10,71)
Levofloksasin	507/480 (94,67)	421/322(76,48)	395/323 (81,77)	14/1 (7,14)	149/107(71,81)	32/1 (3,12)	33/1 (3,03)	20/13(65,00)	20/13(65,00)	30/2(6,66)
Siprofloksasin	852/831 (97,53)	554/368(66,42)	478/389 (81,38)	33/2 (6,06)	205/153(74,63)	46/3 (6,52)	51/4 (7,84)	20/1(5,00)	25/14(56,00)	40/5(12,5)
Sefuroksim	-	-	483/446 (92,33)	32/19(59,37)	204/181(88,72)	-	-	-	24/18(75,00)	25/4(16,00)
Seftriakson	-	-	488/410 (84,01)	33/5(15,15)	209/157(75,11)	46/8 (17,39)	51/14(27,45)	24/12(50,00)	25/12(48,00)	32/4 (12,5)
Seftazidim	-	598/339(56,68)	487/391 (80,28)	32/4 (12,5)	206/148(71,84)	45/4 (8,88)	51/10(19,60)	25/10(40,00)	25/10(40,00)	-
Sefepime	-	562/334(59,43)	486/409 (84,15)	14/4(28,57)	204/107(52,45)	44/9 (20,45)	51/10(19,60)	25/13(52,00)	25/13(52,00)	5/0 (0,00)
Ampisilin	-	-	-	-	207/185(89,37)	-	-	-	-	16/12(75,00)
Amoksisilin-Klavunat	-	-	482/408 (84,64)	34/9 (26,47)	201/156(77,61)	-	-	-	25/12(48,00)	8/4 (50,00)
Piperasilin/tazobaktam	-	595/334(56,13)	485/386 (79,58)	14/4(28,57)	205/92(44,87)	45/6 (13,33)	51/9 (17,64)	25/8 (32)	25/8(28,57)	21/3(14,28)
Tigesiklin	-	-	220/130 (59,09)	7/2 (28,57)	207/60(28,98)	27/26(96,29)	29/2 (6,89)	5/2(40,00)	22/22(100)	3/0 (0,00)
Trimetoprim/sülfametoksazol	931/756 (81,20)	-	487/373 (76,59)	33/2 (6,06)	208/129(62,01)	46/1 (2,17)	77/9 (11,68)	15/1(6,66)	25/18(72,00)	48/29(60,41)

S. aureus'da en yüksek direnç oranı penisilinde saptanmıştır (%100). Metisilin direnç oranı %49,61 olarak belirlenmiştir. Vankomisin direnci saptanmazken, %0,38 oranında linezolid, %1,14 oranında ise teikoplanin direnci saptanmıştır. Test edilen diğer

antibiyotiklerde direnç oranları %50'lerin altında seyretmiştir.

S. pneumoniae'da ise en yüksek direnç oranı eritromisinde (%67,64) saptanırken bunu klindamisin (%53,84), levofloksasin (%51,61)

ve sefuroksim (%50,00) takip etmiştir. Vankomisin direnci saptanmazken, teikoplanin direnci %2,56, linezolid direnci ise %5,88 oranında saptanmıştır. Test edilen diğer antibiyotiklerin direnç oranları %50'lerin altında seyretmiştir (Tablo IV).

Tablo IV: Alt solunum yollarından izole edilen gram pozitif bakterilerde antibiyotik direnç oranları

Antibiyotikler	<i>Staphylococcus aureus</i> n (%)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> n (%)
Amikasin	151/4 (2,64)	-
Gentamisin	260/37 (14,23)	-
Levofloxacin	260/116 (44,61)	31/16 (51,61)
Siprofloksasin	258/116 (44,96)	
Sefuroksim	-	28/14 (50,00)
Sefepime	-	33/14 (42,42)
Trimetoprim/sülfametoksazol	256/8 (3,12)	40/13 (32,5)
Klindamisin	261/87 (33,33)	26/14 (53,84)
Eritromisin	263/85 (32,32)	34/23 (67,64)
Fusidik Asid (STAFINE)	262/10 (3,81)	-
Oksasilin	260/129 (49,61)	-
Penisilin	236/236 (100)	38/13 (34,21)
Linezolid	261/1 (0,38)	17/1 (5,88)
Tetrasiklin	263/87 (33,07)	30/14 (46,66)
Teikoplanin	263/3 (1,14)	39/1 (2,56)
Vankomisin	260/0 (0,00)	43/0 (0,00)

Candida albicans'ta (*C. albicans*) antifungallerde en yüksek direnç oranı %82,14 ile varikonazol, ardından %78,82 ile flukonazolde saptanmıştır. *Candida tropicalis*'de (*C. tropicalis*) de varikonazol (%60,00) ve flukonazol (%53,84) en dirençli antifungaller olarak tespit edilmiştir. *Candida glabrata* (*C. glabrata*) ve *Candida krusei* (*C. krusei*) türlerinde ise flukonazol (%100, %100) ve varikonazol (%66,66, %50,00) en dirençli antifungaller olarak belirlenmiştir. Tüm kandida türlerinde en duyarlı antifungal ise kapsosfungin olmuştur (Tablo V).

Tablo V: Alt solunum yollarından izole edilen kandida türlerinde antifungal direnç oranları

Antibiyotikler	<i>Candida albicans</i> n (%)	<i>Candida tropicalis</i> n (%)	<i>Candida glabrata</i> n (%)	<i>Candida krusei</i> n (%)
Amfotersin B	76/8 (10,52)	18/1 (5,55)	4/2 (50,00)	2/0 (0,00)
Kasposfungin	82/1 (1,21)	24/0 (0,00)	6/1 (16,66)	6/0 (0,00)
Flukonazol	85/67 (78,82)	13/7 (53,84)	4/4 (100)	2/2 (100)
Vorikonazol	84/69 (82,14)	25/15 (60,00)	6/4 (66,66)	4/2 (50,00)

TARTIŞMA

Çalışmamızda ASYE erkek hastalardan (%61,33), kadın hastalara (%38,67) oranla daha sık izole edilmiştir. Bulgularımız benzer şekilde yapılan diğer çalışmalarla uyumludur¹⁰⁻¹³. Bunun sebebi erkeklerde sigara içme, alkol tüketimi ve KOAH gibi solunum yolu enfeksiyonuyla ilişkili bazı risk faktörlerine bağlı olabilir¹².

YBÜ hastalarında altta yatan hastalıkların varlığı, uzun süreli hastanede kalma durumu, sağlık personeli ile temas sıklığı, invaziv prosedürler ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı gibi durumlar, enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırmaktadır^{14,15}. Bu çalışmada solunum yolları patojenlerinin büyük çoğunluğu (%74,59) YBÜ'lerden izole edilmiştir. Bu sonucumuz Türkiye'de yapılan benzer çalışmalarla uyumludur^{14,15}.

Bu çalışmada gram negatif bakteriler (%85,12), gram pozitif bakterilerden (%10,59) daha sık izole edilmiştir (Tablo II). Benzer birçok çalışmada da solunum yolu patojenleri arasında gram negatif bakterilerin önemli ölçüde baskın olduğu rapor edilmiştir^{5,13,16-18}. Çok yeni raporlarda da ASYE'lerde rol oynayan başlıca mikroorganizmaların gram negatif bakteriler olduğu bildirilmiştir^{7,12,19}.

Çalışmamızda ASYE'ye neden olan başlıca mikroorganizmalar Ioannou ve ark.¹⁷ çalışmalarında da olduğu gibi sırasıyla *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *S. aureus* olmuştur (Tablo II). Çalışmamızda izole edilen baskın patojen *A. baumannii*'dir (%32,12). Bu sonuç Türkiye'de ve diğer ülkelerde yapılan bazı çalışmalarla uyumludur^{14,20-22}. Ancak bazı çalışmalarda baskın patojenler farklılık göstermektedir^{10,23}. Baskın patojenlerdeki farklılıkların sebebi, coğrafi ve epidemiyolojik faktörler, enfeksiyon kontrol uygulamaları ve antibiyotik kullanımı gibi değişkenler olabilir.

Çalışmamızda *P. aeruginosa*, %21,32 oranıyla en sık izole edilen ikinci bakteri olmuştur (Tablo II). Bu bulgu, benzer çalışmalarla uyumluluk göstermektedir^{4,6,11,18,20}. Gram pozitif bakteriler arasında ise en sık izole edilen tür %9,10 ile *S. aureus*'tur (Tablo II) ve bu sonuç da benzer şekilde gerçekleştirilen çoğu çalışma ile tutarlıdır^{13,17-19,21}.

Çalışmamızda *A. baumannii* suşları üzerinde gerçekleştirilen antimikrobiyal duyarlılık testinde, amikasin, gentamisin, imipenem, siprofloksasin, levofloksasin ve trimetoprim/sülfametoksazol gibi test edilen tüm antibiyotiklerde çok yüksek direnç oranları (%81,20-97,53) gözlemlenmiştir (Tablo III). Benzer şekilde, İran¹⁸, İtalya²¹ ve Türkiye'den²⁴ yapılan çalışmalar da bu bakteriye karşı yüksek direnç oranları bildirmiştir. Bu durumun nedeni, *A. baumannii* türünün direnç genlerini kolaylıkla kazanma eğilimi ve hastane ortamlarında kalıcı olma ve çoğalma yeteneği olabilir²¹. Yüksek direnç oranları, bu tehdide karşı koymak amacıyla yeni etkili moleküllerin geliştirilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır²⁵.

Araştırmamızda, *P. aeruginosa* için en etkili antibiyotik amikasin (%11,70 direnç oranı) olarak belirlenmiştir (Tablo III). Bu sonuç, Santella ve arkadaşlarının bulgularıyla benzerlik göstermektedir²¹. Ancak çalışmamızda, *P. aeruginosa*'da test edilen antibiyotiklerin direnç oranları genel olarak %50'lerin üzerinde seyretmiştir. Bu sonuç, Xia ve ark.²⁶ çalışmalarıyla uyumlu olup, birçok çalışmada ise tersine daha düşük direnç oranları bildirilmiştir^{4,16,18}.

Bu çalışmada *K. pneumoniae*'da da antibiyotiklere karşı direnç oranları yüksek bulunmuştur; karbapenemler %61,68-75,67, kinolonlar %81, sefalosporinlerde ise direnç oranları %80'in üzerinde seyretmiştir (Tablo III). Santella ve ark. çalışmamızla kısmen uyumlu olarak *K. pneumoniae*'da penisilin, sefalosporin ve florokinolonlar sınıfına %70'in üzerinde, karbapenemlerden ertapenem %59,1,

meropenem %61,74, aminoglikozidler %45,7 ve tigesikline ise %54,56 oranında direnç saptamışlardır²¹. Ahmed ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *K. pneumoniae*, sefalosporin direnç oranları %80'lerin üzerindeki oranla çalışmamızla uyumlu iken çalışmamızın aksine daha düşük kinolon direnci saptamışlardır²⁷. *K. pneumoniae* için karbapenemlere karşı yıllar içinde artan direnç oranları rapor edilmiştir^{21,26}. Yapılan çalışmalarda direnç farklılıklarının nedeni, epidemiyolojik çalışmalarda da belirtildiği gibi antibiyotik tüketimi ile dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkışı ve yayılması arasında doğrudan bir ilişkinin olmasıdır²⁸.

Araştırmamızda *E. coli*'de en dirençli antibiyotik %89,37 oranı ile ampicilin olmuştur. Aminoglikozid (%8,09-27,27) ve karbapenem (%4,30-26,47) direnç oranları daha düşük seyretmiştir. Fakat kinolon ve sefalosporin direnç oranları %70'lerin üzerinde seyretmiştir (Tablo III). Regha ve ark. en yüksek antibiyotik direncini ampisilinde bildirmişlerdir (%72,7). Fakat kinolon (%54,5), sefalosporin direnç oranları (%36,4-45,5) çalışmamızın aksine daha düşük seyretmiştir⁴. Çalışmamızla uyumlu olarak Wang ve ark. imipenemi sadece %4,4'lük düşük bir direnç oranıyla *E. coli*'ye karşı etkili bir antibiyotik olarak saptarken, florokinolon direncini (%63,8-71,8) yüksek bulmuşlardır. Ayrıca çalışmamızın aksine, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin daha az aktif olduğunu ve orta düzeyde direnç oranlarının %35,6 ile %56,8 arasında değiştiğini bildirmişlerdir²³. Wang ve ark. direnç oranı %34,3 olan amikasin *E. coli* suşlarının antimikrobiyal ajan aday olabileceğini rapor etmişlerdir²³.

Çalışmamızda, *S. marcescens*'in tigesikline karşı direnç oranı %96,29 olarak tespit edilirken, diğer test edilen antibiyotiklerde direnç oranları %20'nin altında bulunmuştur (Tablo III). Thomas ve arkadaşları da çalışmamızla uyumlu olarak, *S. marcescens*'in ampisilin ve

sefaleksin dışındaki tüm antibiyotiklere duyarlı olduğunu rapor etmişlerdir⁵.

Bu çalışmada, *S. aureus*'un penisiline %100, oksasiline ise %49,61 oranında orta derecede dirençli olduğu belirlenmiştir (Tablo IV). Oksasilin direnç oranımız, İtalya²¹ (%47,88), Etiyopya²⁹ (%33) ve Türkiye³⁰ (%40,9) gibi ülkelerde yapılan çalışmalara kıyasla daha yüksek, ancak Nepal³¹ (%54,5) ve İran¹⁸ (%82,7) verilerine göre daha düşüktür. Çalışmamızda, *S. aureus* suşlarında vankomisin direnci saptanmazken, %0,38 oranında linezolid ve %1,14 oranında teikoplanin direnci tespit edilmiştir. Diğer test edilen antibiyotiklerde direnç oranları %50'nin altında kalmıştır. Bu sonuç, diğer çalışmaların bulgularıyla uyum göstermektedir^{18,21,24}. *S. aureus*'a karşı etkili antibiyotikler arasında vankomisin, linezolid, amikasin, trimetoprim/sülfametoksazol ve fusidik asit yer almakta olup, bu ilaçlara karşı direnç oranları %5'in altındadır (Tablo IV). Benzer sonuçlar Santella ve arkadaşlarının çalışmasında da elde edilmiştir²¹.

Araştırmamızda en sık izole edilen kandida türleri sırasıyla %3,08 ile *C. albicans* ve %0,87 ile *C. tropicalis* olmuştur (Tablo II). Bu sonuçlar, Ioannou ve arkadaşlarının bulgularıyla uyum göstermektedir¹⁹. Çalışmamızda, tüm kandida türlerine karşı en dirençli antifungallerin varikonazol ve flukonazol olduğu tespit edilmiştir. Öte yandan, tüm kandida türlerinde en duyarlı antifungal olarak kapsofungin belirlenmiştir (Tablo V). Baghdadi ve arkadaşları, çalışmamızdan daha düşük antifungal direnç oranları saptamış, ancak bizim bulgularımıza paralel olarak en duyarlı antifungal olarak kapsofungini rapor etmişlerdir³².

Sonuçlarımız, en sık izole edilen bakterilerin yüksek direnç oranlarını göstermektedir. Bunun nedeni, akılcı olmayan ilaç kullanımı ve bunun sonucunda patojenik

mikroorganizmaların mutasyona uğraması olabilir³³.

SONUÇ

Bu çalışma, ASYE'den sorumlu ana patojenlerin görülme sıklığını ve bu patojenlerin hastane ortamlarında yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı dirençlerini ortaya koymaktadır. Sonuçlara göre ASYE'lerin başlıca etkenleri gram negatif bakteriler olmuştur. En baskın solunum yolu patojeni *A. baumannii* iken, onu *P. aeruginosa* takip etmiştir. Solunum yolu bakteriyel patojenleri arasındaki antibiyotik direnci ise endişe vericidir. ASYE'lerin etiyolojik ajanları ve antibiyotik duyarlılık profilleri bölgeden bölgeye farklılık gösterdiği için, bu enfeksiyonların kontrolünde sürveyans çalışmaları giderek daha önemli hale gelmiştir. Hastane antibiyogramları, ampirik antimikrobiyal tedaviyi yönlendirmek ve direnç eğilimlerini izlemek açısından kritik bir rol oynamaktadır. Dirençli patojenlerin kontrolü için güvenilir antibiyotik direnç verileri zorunludur. Patojenlerin doğru tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi, sağlık çalışanlarının hedefe yönelik ve etkili tedavi seçiminde büyük bir destek sağlayabilir. Aynı zamanda bu çalışma, yetkili otoritelerin antibiyotiklerin akılcı ve doğru reçetelenmesi konusunda etkili politikalar geliştirmesine yol gösterebilir. Solunum yolu enfeksiyonlarının uygun şekilde yönetimi, bu direnç türlerinin ortaya çıkmasını ve yayılmasını önleyecektir.

Etik Kurul Onayı: Çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve Helsinki Bildirgesine göre etik ilkelere uygun olarak yürütülmüştür (etik kurul izin tarih/karar no: 03.10.2023/05).

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17: 1133-61.
2. Scott JAG. The global epidemiology of childhood pneumonia 20 years on. *Bull World Health Organ.* 2008; 86: 494-6.
3. Mahapatra C, Sharma VK, Singhal S, Jangid RK, Laxminath TK. Risk Factors of Hyponatremia in Children with Lower Respiratory Tract Infection (LRTI). *J Pediatr Res.* 2021; 8(4): 479-84.
4. Regha IR, Sulekha B. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility patterns of lower respiratory tract infections in a tertiary care hospital, Central Kerala. *Int J Med Microbiol Trop Dis.* 2018; 4(4): 186-90.
5. Thomas AM, Jayaprakash C, Amma GMR. The pattern of bacterial pathogens and their antibiotic susceptibility profile from lower respiratory tract specimens in a rural tertiary care centre. *J Evolution Med Dent Sci.* 2016; 5(40): 2470-76.
6. Mishra S, Kattel H, Acharya J, et al. Recent trend of bacterial aetiology of lower respiratory tract infection in a tertiary care centre of Nepal. *Int J Infect Microbiol.* 2012; 1(1): 3-8.
7. Duan N, Du J, Huang C, Li H. Microbial distribution and antibiotic susceptibility of lower respiratory tract infections patients from pediatric ward, adult respiratory ward, and respiratory intensive care unit. *Front microbiol.* 2020; 11: 1480.
8. Majumder MAA, Rahman S, Cohall D, et al. Antimicrobial stewardship: Fighting antimicrobial resistance and protecting global public health. *Infect Drug Resist.* 2020; 13: 4713-38.
9. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to

reduce the problem. *Ther Adv in Drug Saf.* 2014; 5(6): 229-41.

10. Akingbade OA, Ogiogwa JI, Okerentugba PO, et al. Prevalence and antibiotic susceptibility pattern of bacterial agents involved in lower respiratory tract infections in Abeokuta, Ogun State, Nigeria Report Opinion. 2012; 4(5): 25-30.
11. Saha A, Das PK, Das NS. Clinico-bacteriological profile of lower respiratory tract infections in patients attending Tripura medical college and Dr Bram teaching hospital, Tripura. *Indian J Appl Res.* 2018; 8(6): 39-40.
12. Singh S, Sharma A, Nag VL. Bacterial pathogens from lower respiratory tract infections: A study from Western Rajasthan. *J Family Med Prim Care.* 2020; 9(3): 1407-12.
13. Egbe CA, Ndiokwre C, Omoregie R. Microbiology of Lower Respiratory Tract Infections in Benin City, Nigeria. *Malaysian J Med Sci.* 2011; 18(2): 27-31.
14. Müderris T, Özdemir R, Kaya S, ve ark. Solunum yolu örneklerinden izole edilen non-fermentatif gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç dağılımları: altı yıllık analiz. *Pam Tıp Derg.* 2020; 13(3): 695-704.
15. Gürbüz M, Çimke P, Altunkara H, Altunkaya FU, Şen G. Evaluation of Pathogens and Antibiotic Resistance Profiles Isolated from Lower Respiratory Tract Samples. *KOU Sag Bil Derg.* February 2023; 9(1): 14-19.
16. Ratna S, Devi M, Sharma S, et al. Bacteriological Profile and Antibiotic Susceptibility Pattern of Lower Respiratory Tract Infection in A Tertiary Hospital In North-East India. *Int J Recent Sci Res.* 2017; 8(9): 20337-40.
17. Amutha C, Suganthi M, Katragadda R, Leela KV, Jayachitra J and Padmanaban. Bacterial Profile of Lower Respiratory Tract Infections in Adults and their Antibiotic Susceptibility Pattern with Detection of MRSA, ESBLs and MBLs. *Int J Curr Microbiol App Sci.* 2017; 6(3): 631-9.
18. Anvari MS, Naderan M, Boroumand MA Shoar S, Bakhshi R, Naderan M. Microbiologic Spectrum and Antibiotic Susceptibility Pattern among Patients with Urinary and Respiratory Tract Infection. *Int J Microbiol.* 2014; 7: 682304.

19. Ioannou P, Vouidaski A, Spernovasilis N, et al. *Candida* spp. isolation from critically ill patients' respiratory tract. Does antifungal treatment affect survival? *Germs*. 2021; 11(4): 536-43.
20. Akın A, Çoruh EA, Alp E, Günay Canpolat D. Anestezi yoğun bakım ünitesinde beş yıl içerisinde gelişen nozokomiyal enfeksiyonlar ve antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. *Erciyes Tıp Derg*. 2011; 33(1): 7-16.
21. Santella B, Serrettiello E, De Filippis A, et al. Lower respiratory tract pathogens and their antimicrobial susceptibility pattern: a 5-year study. *Antibiotics*. 2021; 10(7): 851.
22. Georgakopoulou VE, Gkoufa A, Aravantinou Fatorou A, et al. Lower respiratory tract infections due to multi drug resistant pathogens in central nervous system injuries. *Biomed Rep*. 2023; 18(4): 30.
23. Wang Y, Zhang R, Li W, Feng Y, Leng T. Serious antimicrobial resistance status of pathogens causing hospital-acquired lower respiratory tract infections in North China. *J Int Med Res*. 2009; 37(3): 899-907.
24. Altay Koçak A, Yayla B, Üsküdar Güçlü A, et al. Evaluation of Respiratory Pathogens Isolated in a University Hospital in Adana and Their Antibiotic Resistance Profiles. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2019; 49(4): 226-32.
25. Xie R, Zhang XD, Zhao Q, Peng B, Zheng J. Analysis of global prevalence of antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* infections disclosed a faster increase in OECD countries. *Emerg Microbes Infect*. 2018; 7: 31.
26. Xia W, Chen Y, Mei Y, et al. Changing trend of antimicrobial resistance among pathogens isolated from lower respiratory tract at a university-affiliated hospital of China, 2006-2010. *J Thorac Dis*. 2012; 4(3): 284-91.
27. Ahmed SM, Jakribettu RP, Meletath SK, Arya B, Shakir VPA. Lower respiratory tract infections (LTRIs): An insight into the prevalence and the antibiogram of the gram negative, respiratory, bacterial agents. *J Clin Diagn Res*. 2013; 7(2): 253-6.
28. The antibiotic alarm. *Nature*. 2013; 495(7440): 141. <https://www.nature.com/articles/495141a>
29. Nurahmed N, Kedir S, Fantahun S, et al. Bacterial profile and antimicrobial susceptibility patterns of lower respiratory tract infection among patients attending selected health centers of Addis Ababa, Ethiopia. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2020; 69(2): 399-406.
30. Özer B, Babayiğit C, Çolak S. Alt Solunum Yolu örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve antimikrobiyal direnç durumları. *Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg*. 2016; 7(26): 45-53.
31. Bhatta DR, Hamal D, Shrestha R, Nayak N. Antibiotic resistance Patterns of Bacterial Pathogens associated with Lower respiratory Tract Infections. *Nepal J Med Sci*. 2023; 8(1): 5-11.
32. Baghdadi E, Khodavaisy S, Rezaie S, et al. Antifungal susceptibility patterns of *Candida* species recovered from endotracheal tube in an intensive care unit. *Adv Med*. 2016: 9242031.
33. Manyi-Loh C, Mamphweli S, Meyer E, Okoh A. Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications. *Molecules*. 2018; 23: 795.



İnfertilite ve Abortus Nedeniyle Başvuran Kadınlarda Pıhtılaşma Yatkınlığının Değerlendirilmesi

Nazan Eras¹, Zuhal Altıntaş¹

1 Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Geliş: 03.05.2024; Revizyon: 06.12.2024; Kabul Tarihi: 06.12.2024

Öz

Amaç: Habituel abortus ve infertilite ile herediter trombofili taşıyıcılığı arasındaki ilişki şimdiye kadar tam olarak gösterilmemiştir. Bu yüzden çalışmamızda habituel abortus ve infertilite öyküsü olan kadın hastaların trombofilik gen varyantlarının frekansları değerlendirildi.

Yöntemler: 2016-2020 yılları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik polikliniğine habituel abortus (n=157) ve infertilite (n=33) nedeniyle başvuran ve karyotip sonucu 46,XX olan toplam 190 hastanın trombofili analiz sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Habituel abortus grubunu oluşturan hastaların yaş ortalaması 30,20±6,18 iken infertilite grubundaki hastaların yaş ortalaması 32,93±6,86'dı. Akraba evliliği yapan hastalar %21,5 olarak belirlendi. Protrombin G20210A homozigot mutant genotipine her iki grupta da rastlanmadı. Faktör V Leiden G1691A homozigot mutant genotipi abortus grubundaki 1 kadında saptandı. MTHFR C677T mutasyonu genotip frekanslarının abortus grubunda C677T:%38,8, T677T:%13,4 ve infertilite grubunda C677T:%39,4, T677T:%3 olduğu gözlemlendi. MTHFR A1298C mutasyonu genotip frekansları abortus grubunda A1298C:%48,4, C1298C:%17,8 ve infertilite grubunda A1298C:%48,5, C1298C:%21,2 olarak saptandı. PAI-1 4G/5G genotip frekansları abortus grubunda 4G/5G:47,1 ve 4G/4G:21 ve infertilite grubunda 4G/5G:57,6 ve 4G/4G:18,2 olarak tespit edildi.

Sonuç: Literatürün gözden geçirilmesindeki en büyük sınırlama, çalışmaların heterojenliğidir. Bu nedenle trombofili taramasının klinik uygulamaya konulması için daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır. Çalışmamızın Mersin iline ait trombofili genotip frekansları, literatüre katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Habituel abortus, infertilite, trombofili

DOI: 10.5798/dicletip.1608182

Yazışma Adresi / Correspondence: Nazan Eras, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Mersin, Türkiye e-mail: nazaneras@mersin.edu.tr

Evaluation of Coagulation Tendency in Women Who Apply Due to Infertility and Abortion

Abstract

Objectives: The relationship between habitual abortion and infertility with carrier status for hereditary thrombophilia variants has not been fully demonstrated so far. Therefore, in our study, the frequencies of thrombophilic gene variants in female patients with a history of habitual abortion and infertility were evaluated.

Methods: Thrombophilia analysis results of a total of 190 patients with a karyotype result of 46,XX who applied to the Medical Genetics outpatient clinic of Mersin University Faculty of Medicine, between 2016 and 2020 due to habitual abortion (n = 157) and infertility (n = 33) were evaluated retrospectively.

Results: While the mean age of the patients in the habitual abortion group was 30.20±6.18, the mean age of the patients in the infertility group was 32.93±6.86. Consanguineous marriage frequency was found to be 21.5% of the patients. Prothrombin G20210A homozygous mutant genotype was not found in both groups. Factor V Leiden G1691A homozygous mutant genotype was detected in 1 woman in the habitual abortion group. Genotype frequencies for MTHFR C677T mutation were C677T: 38.8%, T677T: 13.4% in the abortion group and C677T: 39.4%, T677T: 3% in the infertility group. The genotype frequencies of MTHFR A1298C mutation were A1298C: 48.4%, C1298C: 17.8% in the abortion group and A1298C: 48.5%, C1298C: 21.2% in the infertility group. PAI-1 4G/5G genotype frequencies were determined as 4G/5G:47.1% and 4G/4G:21% in the abortion group and 4G/5G:57.6% and 4G/4G:18.2% in the infertility group.

Conclusion: The major limitation in reviewing the literature is the heterogeneity of studies. Therefore, more evidence is needed to implement thrombophilia screening into clinical practice. The thrombophilia genotype frequencies of our study in Mersin province will contribute to the literature.

Keywords: Habitual abortion, infertility, thrombophilia.

GİRİŞ

İnfertilite, 12 ay boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır. Uterin ve tubal faktörler, over rezervi, ovulatuvar bozukluklar, obezite ve hormonla ilgili bozukluklar kadın infertilitesine neden olur¹. Reprodüktif çağda olan çiftlerin %85'inin 12 ay boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişki sonrası hamile kalması beklendiğinden bu sürede gebelik elde edilmemişse infertilite araştırması yapılmalıdır². İnfertilite için risk faktörlerinin mevcut olduğu ve kadın partnerin 35 yaş ve üzerinde olduğu durumlarda ise değerlendirme ve tedavinin 6 ay içinde veya hemen yapılması önerilmektedir³. Ancak infertil çiftlerin yaklaşık %15-30'unda tanınan incelemelerde herhangi bir anormallik saptanamamakta ve bu çiftlere açıklanamayan infertilite tanısı konmaktadır. Açıklanamayan infertilitenin tedavisi bu nedenle tanım gereği ampiriktir çünkü belirli bir kusura veya işlevsel bozukluğa yönelik değildir⁴.

Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK, habituel abortus), embriyonun veya fetüsün bağımsız olarak hayatta kalma potansiyelinin olmadığı bir aşamada, gebeliğin 22. haftasından önce iki veya daha fazla gebeliğin sonlanması olarak tanımlanır. Gebelik kaybı stresli bir olaydır ve etkilenen aile için fiziksel, sosyal, ekonomik ve psikolojik sonuçlar doğurur⁵. Tüm gebeliklerin yaklaşık %15,3'ü abortus ile sonuçlanmaktadır⁶.

Habituel abortusun etyolojisinde; genetik faktörler, immünolojik anormallikler, endokrinolojik bozukluklar, anatomik bozukluklar ve trombofili dahil olmak üzere birçok ortak risk faktörünün rol oynadığı ileri sürülmüştür⁷. Trombofili, implantasyon bölgesinde ve plasentadaki kan damarlarında tromboz gelişme eğiliminin artmasıyla karakterize edilen hiper pıhtılaşma durumudur⁵. Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T, MTHFR A1298C, Protrombin

G20210A, Faktör V Leiden (FVL), ve Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) gibi trombofili ile ilgili çeşitli genlerin, duyarlılığın artmasında rol oynadığı görülmektedir⁸. En yaygın görülen kalıtsal trombofili FVL, faktör V geninde nükleotid 1691'de guanin nükleotidinin adenine değişimidir ve faktör V molekülünde 506. pozisyonda argininin glisine dönüşümüne neden olur. Bu mutasyon faktör V proteinini aktive protein C tarafından proteolitik inaktivasyona dirençli hale getirir⁹. Protrombin G20210A Gen Mutasyonunun ikinci sıklıkla kalıtılan trombofili etmeni olduğu tahmin edilmektedir. Protrombin genindeki G20210A mutasyonu, bu genin 3'-untranslate bölgesindeki 20210 pozisyonunda bulunan guanin nükleotidinin adeninle yer değiştirmesi ile oluşur. Bu fonksiyon kazanımı mutasyonu daha yüksek bir protrombin seviyesiyle sonuçlanır ve bu nedenle trombin seviyesi de yükselebilir ve bu da VTE riskinin artmasına neden olabilir¹⁰. MTHFR genindeki iki varyanttan biri olan MTHFR C677T'de 677. nükleotidde sitozinin timin yer değişimi, alanin valine dönüşümüne neden olur. Bu da termolabil bir fenotipe, MTHFR enzim aktivitesinde azalmaya ve hafif hiperhomosisteinemiye yol açar¹¹. MTHFR genindeki varyantlardan diğeri olan MTHFR A1298C'de pozisyon 1298'deki adeninin sitozine değişimi ile glutamik asit alanine dönüşür. Bu mutasyon da MTHFR aktivitesinde azalmaya neden olur¹². PAI-1, in vivo fibrinolitik enzim aktivasyonunun ana düzenleyicisi olan serin proteaz inhibitörü süper ailesine aittir. Transkripsiyon başlama bölgesinin 675 bp yukarısında guanozinin eklenmesi veya silinmesi ile PAI-1 geninin promotör bölgesinde 4G/5G gen polimorfizmi oluşur. Bu gen polimorfizminin genotipleri sırasıyla 4G4G, 4G5G ve 5G5G'dir ve PAI-1'in ekspresyon seviyesini düzenler¹³.

Trombojenik regülasyonda rol oynayan proteinleri kodlayan genlerin, yalnızca

pıhtılaşma ve fibrinolizde değil aynı zamanda fertilizasyon, embriyonik gelişim ve doku yeniden modellenmesinde, ayrıca tekrarlayan implantasyon başarısızlığı, konjenital anomaliler ve habituel abortusda da rol oynadığı gösterilmiştir. Diğer yandan kalıtsal trombofilinin, açıklanamayan infertilitenin altında yatan neden mi yoksa implantasyon sürecinde yer alan mekanizmalarla mı ilgili olduğu halen bilinmemektedir¹⁴.

Hemostazı etkileyen genetik faktörler ile gebelikte ilişkili bozukluklar arasındaki ilişki net olarak belirtilmemiştir. Bu yüzden çalışmamızda habituel abortus ve infertilite öyküsü olan kadın hastaların trombofili test sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi, trombofilik gen varyantlarının frekanslarının tespit edilmesi ve literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Çalışmamızda 2016-2020 yılları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik polikliniğine başvuran ve trombofili testi istenen hastaların dosyalarının gözden geçirilmesine dayanan retrospektif ve tanımlayıcı bir analiz gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya infertilite ve habituel abortus nedeniyle başvuran kadın hastalar dahil edilmiştir. Karyotip anormallikleri, uterus malformasyonları, tubal oklüzyon, hormonal disfonksiyonlar, çölyak hastalığı ve eşinde semen anomalisi bulunan kadın hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Bu çalışma için etik kurul onayı 15.11.2023 tarihli ve 770 sayılı karar ile Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Toplanan verilerin istatistiksel analizi, Microsoft Office Excel ile gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya habituel abortus veya infertilite nedeniyle başvuran 197 kadın hasta dahil edilmiştir. Çocuk sahibi olmak için başvuran kadınların kromozom analiz sonuçları değerlendirildikten sonra; 46,XX,inv(9) (p13;q13) karyotipine sahip üç hasta, 46,XX,inv(9)

(p13;q21) karyotipine sahip bir hasta, 46,XX,inv(11) (p15.3;q14.1) karyotipine sahip bir hasta, 46,XX,t(3;7) (q29;q22) karyotipine sahip bir hasta ve 46,XX,t(1;16) (p13;p13.3) karyotipine sahip bir hasta çalışma dışı bırakılmıştır (Tablo 1). Karyotip analiz sonucu 46,XX olan 190 hastanın trombofili analiz sonuçları değerlendirilmiştir.

Tablo I: Çocuk sahibi olmak için başvuran kadınların kromozom analizi sonuçları

Karyotip	Kişi sayısı (n)	Yüzde (%)
46,XX,inv(9) (p13;q13)	3	1,5
46,XX,inv(9) (p13;q21)	1	0,5
46,XX,inv(11) (p15.3;q14.1)	1	0,5
46,XX,t(3;7) (q29;q22)	1	0,5
46,XX,t(1;16) (p13;p13.3)	1	0,5
46,XX	190	96,5
Toplam	197	100,0

Trombofili panel sonucu değerlendirilen hastaların demografik özellikleri Tablo 2'de sunulmuştur. Hastaların yaş ortalaması 30,63±6,3 olup, yaş aralığı 18-47'dir. Habituel abortus grubunu oluşturan hastaların (n=157) yaş ortalaması 30,20±6,18 iken infertilite grubundaki hastaların (n=33) yaş ortalaması daha yüksek olup 32,93±6,86 olarak saptanmıştır. Seksen beş hasta 2 abortus, elli altı hasta 3 abortus, on hasta 4 abortus, dört hasta 5 abortus, bir hasta 6 abortus ve bir hasta 8 abortus yapma öyküsüne sahipti. Akraba evliliği hastaların %21,5'inde bulunmaktaydı.

Tablo II: Trombofili Panel testi yapılan hastaların (N=190) demografik özellikleri

Yaş (ort ±SS)	30,63±6,3
Abortus sayısı (ort ±SS)	2,62±0,88
Gravida (ort ±SS)	4,19±1,32
Parite (ort ±SS)	1,4±0,59
Yaşayan çocuk sayısı (ort ±SS)	1,4±0,62
Akraba evliliği öyküsü	
Var n (%)	41 (%21,5)
Yok n (%)	149 (%78,5)
Mutasyonlar	
Faktör 2 (Protrombin) G20210A Homozigot Mutant n (%)	- (%0)
Faktör 2 (Protrombin) G20210A Heterozigot n (%)	5 (%2,6)
Faktör 5 (Leiden) G1691A Homozigot Mutant n (%)	1 (%0,5)
Faktör 5 (Leiden) G1691A Heterozigot n (%)	11 (%5,8)
MTHFR C677T Homozigot Mutant n (%)	22 (%11,6)
MTHFR C677T Heterozigot n (%)	74 (%38,9)
MTHFR A1298C Homozigot Mutant n (%)	35 (%18,4)
MTHFR A1298C Heterozigot n (%)	92 (%48,4)
PAI-1 4G/5G Homozigot Mutant n (%)	39 (%20,5)
PAI-1 4G/5G Heterozigot n (%)	93 (%48,9)

Protrombin G20210A heterozigot mutasyon abortus yapan kadınların %3,2'sinde görülürken infertil kadınlarda saptanmadı. Protrombin G20210A homozigot mutasyon her iki grupta da gözlenmedi. Faktör V Leiden G1691A heterozigot mutasyon abortus yapan kadınların %4,4'ünde, infertil kadınların ise %12,1'inde saptandı. Faktör V Leiden G1691A homozigot mutasyonu sadece abortus yapan bir kadında bulunuyordu. MTHFR C677T heterozigot mutasyon abortus yapan kadınların %38,8'inde ve benzer olarak infertil kadınların %39,4'ünde pozitif. MTHFR C677T homozigot mutasyonu abortus yapanların %13,4'ü ve infertil kadınların %3'ü taşıyordu. MTHFR A1298C heterozigot mutasyon her iki grupta benzer frekanstaydı. MTHFR A1298C homozigot mutasyon frekansı abortus yapan kadınlarda %17,8 iken bu oran infertil olanlarda daha yüksek olup %21,2'dir. Abortus yapan kadınlarda PAI-1 4G/5G heterozigot mutasyonu %47,1 iken infertil kadınlarda daha yüksek frekansta olup %57,6'dır. PAI-1 4G/5G homozigot mutasyonunun abortus yapan kadınlarda %21 olduğu ve infertil kadınlarda %18,2 olduğu gözlemlendi (Tablo 3). Ayrıca habituel abortus yapan grupta 29 kişide ve infertil grupta 7 kişide MTHFR A1298C + MTHFR C677T'nin compaund heterozigot olduğu tespit edildi. Abortus grubunda 117 hasta pıhtılaşma riskini artırmaya yönelik multipl mutasyona sahipti (86 kişi (%54,8) 2 mutasyona, 30 kişi (%19,1) 3 mutasyona ve 1 kişi (%0,6) 4 mutasyona sahipti). İnfertil grupta ise 24 kişi multipl mutasyona sahipti (15 kişide (%45,4) 2 mutasyon, 8 kişide (%24,2) 3 mutasyon ve 1 kişide (%3) 4 mutasyon mevcuttu).

TARTIŞMA

Habituel abortus öyküsü olan kadınların sekonder infertilite sıklığı genel popülasyonla karşılaştırıldığında iki kat artmaktadır. Klinik olarak gebelik olarak algılanan dönemden önce tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan kişiler,

habituel abortustan ziyade açıklanamayan infertilite şikayetiyle başvurmaktadır¹⁵. Spermle döllenmiş yumurtaların yalnızca %50'sinin endometriyuma implante olduğu ve implante olanların %43'ünün klinik gebelik fark edilmeden önce kaybedildiği tahmin edilmektedir¹⁶. Spontan düşük ve infertilite arasındaki ilişki ortak bir mekanizmayı akla getirmektedir ancak ilgili mekanizma bilinmemektedir¹⁵.

Kalitsal trombofilinin, derin ven trombozu kaynaklı kardiyovasküler hastalıkların yanı sıra habituel abortus ve tekrarlayan implantasyon başarısızlığı dahil üreme bozuklukları için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür¹⁴. Trombofilik gen mutasyonlarının habituel abortus sıklığını etkileyen mekanizmaların plasental damarların pıhtılaşmasıyla ilişkili olduğu düşünülse de tekrarlayan implantasyon başarısızlığı ile ilgili çalışmalarda, hipofibrinolizin trofoblast göçü üzerinde etkisinin olduğu ve trombofilisi olan kadınların plasentalarında vasküler lezyonların arttığı gösterilmiştir¹⁷. İnsan plasenta, sistemik faktörlerin lokal aktivasyon mekanizmalarıyla etkileşimi sonucu oluşan bir mikrovasküler pıhtılaşma ortamına sahiptir. Plasenta, plasental vasküler gelişim ve farklılaşmaya katılan pıhtılaşma bileşenlerini eksprese eder ve üretir. Plasentanın trofoblast hücreleri, doku faktörü ve membran fosfatidilserin ekspresyonu yoluyla prokoagülan özelliğe sahiptir. Bunlar, doku-faktör yolak inhibitörü-1 ve -2, trombomodulin, anneksin V ve fibrinolitik inhibitörler gibi fibrin oluşumunu engelleyen inhibitörler tarafından dengelenir¹⁸.

Trombofilik polimorfizmlerin, intrauterin büyüme geriliği, plasental abrupsiyon veya plasental enfarktüs, preeklampsi, gebeliğin neden olduğu hipertansiyon ve ölü doğum gibi obstetrik komplikasyonların yaklaşık %30'uyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak nedensel bir ilişki tam olarak kanıtlanmamıştır^{19,20}. Bazı çalışmalarda, IVF

implantasyon başarısızlığı ve habituel abortus gibi üreme yetmezliği olan kadınlarda konjenital ve edinilmiş pıhtılaşma kusurlarının daha yaygın olduğu bulunmuştur, ancak kanıtlar sınırlı ve sonuçsuz kalmaktadır²⁰. Trombofili, trombinin inaktive edememe veya trombin protein oluşumunu kontrol edememe nedeniyle ortaya çıkar. Antitrombin, heparin sülfat veya endotel hücrelerine bağlanarak trombin, faktör XIa, IXa ve Xa'yı inaktive eder ve böylece kan akışkanlığını korur. Antikoagülan olan Protein C, trombin oluşumunu düzenler ve trombin damarlarda trombomoduline bağlanarak aktive olur²¹. Habituel abortuslarla ilişkili diğer trombofilik bileşenler arasında anjiyotensinojen, fibrinojen ve antitrombin (AT) bulunur. Faktör V Leiden (FVL) habituel abortuslarla ilişkili en yaygın olarak bilinen polimorfizmdir. FV geninde 506. pozisyonadaki arjinin yerine glisin geçmesi sonucunda aktive protein C, FVa proteinini etkisiz hale getiremez ve bu da trombin üretiminin artmasına yol açar. Azalmış AT aktivitesi trombin inaktivasyonunu engeller ve protein C veya protein S'nin etkinliğini azaltır, bu da trombin oluşumunun kontrolünü daha da sınırlar. Bu mekanizmalar venöz tromboza ve habituel abortusa karşı duyarlılığı artırır²². Faktör II, fibrinojeni trombüs oluşturmak için fibrine dönüştürür, trombosit gelişimini uyarır ve faktör V, VIII, XIII ve protein C'yi aktive ederek pıhtılaşmayı düzenler. Yüksek protrombin düzeylerinin; plasenta fonksiyonunda anormalliklere yol açabileceği, hücre tutunmasını, düz kas hücresi çoğalmasını ve vaskülogenezi etkileyebileceği bildirilmiştir^{22,23}. Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), homosisteinin metiyonine remetilasyonunu katalize eder. Özellikle folat eksikliği varlığında, MTHFR C677T mutasyonu için homozigot olan habituel abortuslu bireylerde yüksek homosistein seviyeleri gözlemlenir. Hiperhomosisteinemi, serebrovasküler, vasküler ve koroner hastalıklar için bir risk faktörüdür²². MTHFR A1298C polimorfizminin ise homosistein

yüksekliği ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir. MTHFR A1298C polimorfizminin MTHFR enzim aktivitesinde düşmeye yol açtığı ve nöral tüp defektlerine sebep olduğu saptanmıştır²⁴. Plazminojen aktivatör İnhibitörü Tip 1 (PAI-1), fibrinolizinin temel düzenleyicileri olan doku tipi plazminojen aktivatörünü ve ürokinazı inhibe eder. PAI-1, plasenta gelişiminin erken döneminde fibrini uyararak tekrarlayan düşüklere neden olarak plazmin bağımlı proteolizi azaltabilir²⁵.

Genel olarak hamilelik hiperkoagülabilité yaratan bir durum olarak kabul edilir. Bu dönemde, eşlik eden trombofilik risk faktörleri tromboz riskini artırabilir²⁶. Bu nedenle pıhtılaşma faktörlerinin habituel abortus ve infertilitedeki rolü merak edilmiş ve Türkiye popülasyonunda da çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Tablo 3). Ancak sonuçlar çelişkili olup bu konudaki muamma devam etmektedir.

Tablo III: Türkiye'de yapılan çalışmalardaki trombofili genlerinin genotip frekansları

Yazar, Yayın Yılı	Çalışma Konusu	VAKA Yabani/Heterozigot/Mutant Frekansları (%)	KONTROL Yabani/Heterozigot/Mutant Frekansları (%)
Yalçıntepe, 2013 (27)	Habituel Abortus	G20210A 98,2/ 1,8/ - G1691A 91/ 9/ - C677T 55,4/ 33,9/ 10,7 A1298C 31,5/ 50/ 18,5 PAI 5G/4G 19,7/ 58,9/ 21,4	G20210A 95,3/ 4,7/ - G1691A 100/ - / - C677T 46,5/ 41,9/ 11,6 A1298C 48,8/ 43,9/ 7,3 PAI 5G/4G 32,6/ 53,5/ 13,9
Taşhan, 2007 (28)	Habituel Abortus	G20210A 94,1/ 5,9/ - G1691A 75,5/ 22,5/ 2 C677T 48/ 46,1/ 5,9	G20210A 97,9/ 2,1/ - G1691A 91,5/ 8,5/ - C677T 55,3/ 42,6/ 2,1
Dölek, 2004 (29)	Gebelik komplikasyonları (Abortus+ölü doğum)	G20210A 95 / 3,3/ 1,7 G1691A 78,3/ 20/ 1,7 C677T 48,3/ 48,3/ 3,4 A1298C 38,3/ 53,3/ 8,4	G20210A 100 / - - G1691A 100/ - - C677T 63,6/ 33,3/ 3,1 A1298C 36,4/ 48,5/ 15,1
Adıgüzel, 2015 (30)	İnfertilite	G20210A 96/ 4/ - G1691A 100/ - - C677T 32/ 60/ 8	G20210A 100 / - - G1691A 100 / - - C677T 56/ 40/ 4
Doğan ve ark., 2022 (31)	Habituel Abortus	G20210A 96,7/ 3,3/ - G1691A 90,2/ 8,8/ 1 C677T 45,1/ 46,4/ 8,5 A1298C 37,3/ 51,7/ 11,8 PAI 5G/4G 30/ 47,1/ 22,9	
Kocaağa ve ark., 2023 (32)	Habituel Abortus	G20210A 97,9/ 1,8/ 0,3 G1691A 90,5/ 8,4/ 1,1 C677T 49,2/ 42,9/ 7,9 A1298C 47,8/ 41,1/ 11,1	
Barut ve ark., 2018 (33)	Habituel Abortus	G20210A 85,9/ 9,7/ 4,4 G1691A 83,1/ 15,7/ 1,2 C677T 69,8/ 17,1/ 13,1 A1298C 64,8/ 17,2/ 18 PAI 5G/4G 73,6/ 13,3/ 13,1	
Sazcı ve ark., 2005 (34)	Türkiye'de MTHFR geninin frekansı		C677T 42,9/ 47,4/ 9,6 A1298C 43,7/ 46,3/ 10
Bu çalışma	Habituel Abortus	G20210A 96,8/ 3,2/ - G1691A 95/ 4,4/ 0,6 C677T 47,8/ 38,8/ 13,4 A1298C 33,8/ 48,4/ 17,8 PAI 5G/4G 31,9/ 47,1/ 21	
Bu çalışma	İnfertilite	G20210A 100/ - - G1691A 87,9/ 12,1/ - C677T 57,6/ 39,4/ 3 A1298C 30,3/ 48,5/ 21,2 PAI 5G/4G 24,2/ 57,6/ 18,2	

Birçok vaka kontrol çalışmalarında Protrombin G20210A mutasyonunun habituel abortusa yatkınlığı artırmadığı bulunmuştur²⁶⁻²⁹. Adana İlinde yapılan bir çalışmada³⁰ da infertilite ile ilişkisi tespit edilmemiştir. Türkiye’de habituel abortus hastalarıyla yapılan çalışmalarda Protrombin G20210A heterozigot mutasyon frekansı %1,8-9,7’dir^{27-29,31-33}. Çalışmamızın abortus grubunda G20210A heterozigot mutasyon frekansı benzer olarak %3,2 iken, infertilite grubunda G20210A heterozigot mutasyonu saptanmamıştır. Yine ülkemizde abortusla ilgili yapılan diğer çalışmalara^{27,28,30,31} benzer olarak çalışmamızdaki her iki grupta da G20210A homozigot mutasyonuna rastlanmamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda Faktör V Leiden mutasyon (G1691A) taşıyıcılığının habituel abortus riskini artırdığı gözlenirken²⁷⁻²⁹ diğer bir çalışmada²⁶ gözlenmemiştir. Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu toplumumuzda habituel abortus hastalarıyla yapılan çalışmalarda %8,4-22,5 sıklıkta iken bu oran çalışmamızın abortus grubunda çok düşük olup %4,4’dür. Çalışmamızda infertil hasta grubunda Adıgüzel ve ark.³⁰’nın çalışması ile uyumlu olarak Faktör V Leiden homozigot mutasyonu saptamadık.

Sazcı ve ark.³⁴ Türkiye genelinde randomize bireylerle yaptıkları çalışmada MTHFR C677T genotip frekansının dağılımını C677C:%42,9 C677T:%47,4 ve T677T:%9,6 olarak bildirmiştir. MTHFR A1298C’nin genotip dağılımı ise A1298A:%43,7, A1298C:%46,3 ve C1298C:%10 olarak bulunmuştur³⁴. Yapılan çalışmalarda habituel abortus ile MTHFR C677T mutasyonu arasında ilişki tespit edilmemiştir^{26,27}. Adıgüzel ve ark.³⁰ MTHFR C677T mutasyonuna kontrol grubunda %44, infertilite grubunda %68 sıklıkta rastlamışlar ve bu mutasyona sahip olmanın infertilite riskini artırmadığını bildirmişlerdir. Ancak Bianca ve ark.⁴ homozigot C677T ile infertilite arasında ilişki olduğunu göstermiştir (p=0,02). Ülkemizde habituel abortuslu kadınlarla

yapılan çalışmalarda heterozigot C677T genotip frekansı %33,9-46,4 arasında bildirilmiştir^{27-29,31,32}. Biz de çalışmamızda bu sonuçlar ile uyumlu olarak %38,8 olarak bulduk. Ancak Barut ve ark.’nın³³ çalışmasında bu oran %17,1 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki T677T genotip frekansı 13,4 olup diğer çalışmalarda bu oran benzer olarak bulunmuştur^{27,33}. Bu çalışmada, infertil hastalardaki T677T genotip frekansı %3 olarak saptandı. Adıgüzel ve ark.³⁰ ise T677T genotip frekansını %8 olarak tespit etmişler ve infertilite ile ilişkilendirmemişlerdir. MTHFR A1298C homozigot mutasyonun frekansı Türk popülasyonunda %10 iken çalışmamızda abortus grubunda %17,8 ve infertilite grubunda %21,2’dir. Yalçın-tepe ve ark.²⁷ yaptıkları çalışmada benzer olarak A1298C Homozigot mutasyonu %18,5 olarak bildirmişler ve habituel abortusla ilişkilendirmişlerdir. Türkiye’de C677T/A1298C compaund heterozigotluk sıklığı %21,6’dır³⁴. Mersin ilinde yaptığımız çalışmada C677T/A1298C compaund heterozigotluk oranı infertilite grubunda %21,2 ve abortus grubunda %18,5’dir. Bizim infertilite grubundaki sonucumuz Sazcı ve ark.’nın³⁴ sonucu ile uyumludur.

PAI-1, plazminojen aktivatörlerinin ve dolayısıyla fibrinolizin ana inhibitörüdür. IVF-embriyo transferi sonrası tekrarlayan implantasyon başarısızlığı öyküsü olan 42 kadın ile 20 fertil kadının trombofili gen mutasyon prevalansının karşılaştırıldığı çalışmada, PAI-1 4G/4G alleli infertil kadınlarda %38 ve fertil kadınlarda %10 oranında tespit edilmiştir (p=0.03)³⁵. Çalışmamızdaki infertilite grubundaki PAI-1 4G/4G allelinin frekansı bu çalışmaya göre daha düşük olup %18,2’dir. Diğer yandan ülkemizde yapılan bir çalışmada²⁷ gözlenen sağlıklı bireylerdeki frekanstan daha yüksektir. Çanakkale ilinde 243 kişi ile yapılan tez çalışmasında habituel abortus grubunda genotip frekansları 5G/4G:%58,9 ve

4G/4G:%21,4 iken kontrol grubunda 5G/4G:%53,5 ve 4G/4G:%13,9 olarak bulunmuştur. PAI-1 4G allel taşıyıcılığının abortus riskini 1,9-2,4 kat artırdığı bildirilmiştir²⁷. Çalışmamızda da benzer olarak abortus grubunda 4G/4G genotipi %21 iken 5G/4G genotipi ise daha düşük sıklıkta olup %47,1'dir. IVF ve embriyo transferinden sonra meydana gelen tekrarlayan implantasyon başarısızlığının PAI-1 mutasyonları gibi spesifik genlerin yanısıra toplam mutasyon sayısı ile da ilişkili olduğu gösterilmiştir³⁵.

SONUÇ

Çocuk sahibi olmak için başvuran kadınlarda infertilite ve abortusa neden olan predispozan faktörlerin belirlenmesi danışmanlık sağlanmasında yardımcı olabilir ve etkilenen çifte uygun yardımcı üreme teknikleri seçeneği sunulabilir. Diğer yandan trombofili taramasının klinik uygulamaya konulması için daha fazla kanıt ihtiyacı vardır. Literatürün gözden geçirilmesindeki en büyük sınırlama, çalışmaların heterojenliğidir. Çalışmamıza ait trombofili genotip frekansları literatüre katkı sağlayacaktır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı 15.11.2023 tarihli ve 770 sayılı karar ile Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Boyar Hİ. Infertility: Kadın İnfertilitesi ve Endokrinolojik Hastalıklar. *Dicle Med J* 2013; 40(4): 700-3.

2. Demirel F. İnfertil ve Fertil Hastaların Vitamin D Değerlerinin Karşılaştırılması. *Kocaeli Med J* 2023; 12(2): 216-20.

3. Topçu HO, Evliyaoğlu Ö, Şahin Y. Temel İnfertilite Araştırmaları Nasıl Olmalıdır? *TJRMS* 2017; 1(2): 104-11.

4. Bianca S, Barrano B, Cutuli N, et al. Unexplained infertility and inherited thrombophilia. *Fertil Steril* 2009; 92(1): e4; author reply e5.

5. Kaur M, Kaur R, Chhabra K, et al. Maternal candidate gene variants, epigenetic factors, and susceptibility to idiopathic recurrent pregnancy loss: A systematic review. *Int J Gynaecol Obstet* 2023; 162(3): 829-41.

6. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet* 2021; 397(10285): 1658-67.

7. Fu Z, Ding X, Wei D, et al. Impact of subchorionic hematoma on pregnancy outcomes in women with recurrent pregnancy loss. *Biomol Biomed* 2023; 23(1): 170-5.

8. Buchholz T, Thaler CJ. Inherited thrombophilia: impact on human reproduction. *Am J Reprod Immunol* 2003; 50(1): 20-32.

9. Ward KJ. Genetic Factors in Recurrent Pregnancy Loss. *Seminars in Reproductive Medicine* 2000; 18(04), 425-32.

10. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, et al. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *Int J Mol Sci* 2023; 24(4): 3169.

11. Franco RF, Morelli V, Lourenço D, et al. A second mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of venous thrombotic disease. *Br J Haematol* 1999; 105(2): 556-9.

12. Lachmeijer AM, Arngrímsson R, Bastiaans EJ, et al. Mutations in the gene for methylenetetrahydrofolate reductase, homocysteine levels, and vitamin status in women with a history of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(3): 394-402.

13. Zhang X, Cai X, Pan J. Correlation Between PAI-1 Gene 4G/5G Polymorphism and the Risk of

Thrombosis in Ph Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Clin Appl Thromb Hemost* 2020; 26: 1076029620935207.

14. Coulam CB, Jeyendran RS. Thrombophilic gene polymorphisms are risk factors for unexplained infertility. *Fertil Steril* 2009;91(4 Suppl):1516-7.

15. Coulam CB. Association between infertility and spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 1992; 27(3-4): 128-9.

16. Miller JF, Williamson E, Glue J, et al. Fetal loss after implantation: A prospective study. *Lancet* 1980; 2: 554-6.

17. Axelrod HR. Altered trophoblast functions in implantation-defective mouse embryos. *Dev Biol* 1985; 108: 185-90.

18. Lanir N, Aharon A, Brenner B. Haemostatic mechanisms in human placenta. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16(2): 183-95.

19. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006; 132(2): 171-96.

20. Kuperman A, Di Micco P, Brenner B. Fertility, infertility and thrombophilia. *Womens Health (Lond)* 2011; 7(5): 545-53.

21. Murin S, Marelich GP, Arroliga AC, et al. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1369-73.

22. Athar A, Kashyap P, Khan S, et al. Genetic landscape of thrombophilia in recurrent miscarriages. *Obstet Gynecol Sci* 2024; 67(5): 435-48.

23. Foka ZJ, Lambropoulos AF, Saravelos H, et al. Factor V leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. *Hum Reprod* 2000; 15(2): 458-62.

24. Kim Y. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms, folate, and cancer risk: A paradigm of gene-nutrient interactions in carcinogenesis. *Nutr Rev* 2000; 58: 205-17.

25. Ye Y, Vattai A, Zhang X, et al. Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Pathologies of Female

Reproductive Diseases. *Int J Mol Sci* 2017; 18(8): 1651.

26. López-Jiménez JJ, Porras-Dorantes Á, Juárez-Vázquez CI, et al. Molecular thrombophilic profile in Mexican patients with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Genet Mol Res* 2016; 15(4).

27. Yalçıntepe S. Abortus etiolojisinde embriyonal ve parental genetik faktörlerin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Çanakkale: Çanakkale On Sekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, 2013.

28. Taşhan F. Tekrarlayan Erken Gebelik Kayıplarında Maternal Trombofililer. Uzmanlık Tezi. İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı Şişli Eftal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, III. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, 2007.

29. Dölek B. Kalıtsal Trombofilinin Moleküler Analizi. Doktora Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, 2004.

30. Adıgüzel FI, Adıgüzel C, Seyfettinoğlu S, et al. Açıklanamayan infertilite etiolojisinde olası risk faktörü olarak herediter trombofilinin yeri. *Med J Bakirkoy* 2015; 11(4): 162-6.

31. Doğan M, Gezdirici A, Yavaş C, et al. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları Nedeniyle Başvuran 306 Çiftin Kromozom Analizi ve Trombofil Parametrelerinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi. *Sağlık Bil Değer* 2022; 12(2): 280-5.

32. Kocaağa A, Kılıç H, Güleç S. Tekrarlayan Gebelik Kaybı Olan Kadınlarda Trombofil İnsidansı ve Spektrumu: Retrospektif Bir Çalışma. *Eskisehir Med J* 2023; 4(2): 116-20.

33. Barut MU, Bozkurt M, Kahraman M, et al. Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss: The Enigma Continues. *Med Sci Monit* 2018; 24: 4288-94.

34. Sazci A, Ergul E, Kaya G, et al. Genotype and allele frequencies of the polymorphic methylenetetrahydrofolate reductase gene in Turkey. *Cell Biochem Funct* 2005; 23(1): 51-4.

35. Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, et al. Multiple thrombophilic gene mutations are risk factors for implantation failure. *Reprod Biomed Online* 2006; 12(3): 322-7.



Down sendromlu çocuklarda konjenital kalp hastalığı sıklığının değerlendirilmesi

Zuhal Koç Özbey¹, Alper Akın², Mehmet Türe², Duygu Uç²

1 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

2 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 01.10.2024; Revizyon: 06.12.2024; Kabul Tarihi: 09.12.2024

Öz

Amaç: Bu çalışmada kliniğimize başvuran Down sendromlu hastaların konjenital kalp hastalığı sıklığının araştırılması amaçlandı.

Yöntemler: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine 01.01.2016-01.05.2022 tarihleri arasında Down sendromu tanısı ile başvurmış hastalar dahil edilmiştir. 2016 ve sonrası çalışmaya dahil olan 418 hastamızın %40' ı retrospektif (n=167), %60' ı prospektif (n= 251) olarak alındı. Parametreler tüm hastalar için aynı olup retrospektif olan hasta grubunda bu parametrelere ulaşılabilenler çalışmaya alınmıştır. Tüm hastalarda elektrokardiyografik ve ekokardiyografik incelemeler yapılmış; Down Sendromu tanısı genetik olarak doğrulanmış hastaların verileri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza 418 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 50,26±55,34 ay (1-252 ay; median 24 ay) idi. Hastaların %50'si erkek (n=209) idi. Elektrokardiyografi bulguları incelendiğinde; hastaların %86'sında (n=359) önemli bir EKG bulgusu yoktu. Hastaların %8,6'sında sağ dal bloğu, %1,9'unda atriyoventriküler tam blok, %1,6'sında diğer atriyoventriküler bloklar ve %1,9'unda başka bir patoloji saptandı. Diğer EKG bulguları genellikle aks sapsmaları, sinüs taşikardisi ve solunumsal aritmi olup bunlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların %87,6'sında (n=366) kardiyak patoloji saptandı: 114 hastada ventriküler septal defekt (70 hastada izole ventriküler septal defekt), 103 hastada atriyoventriküler septal defekt, 73 hastada atriyal septal defekt (41 hastada izole atriyal septal defekt), 63 hastada patent duktus arteriyozus (34 hastada izole patent duktus arteriyozus), 10 hastada Fallot Tetralojisi saptandı. 127 hastada (%31) kardiyak dışı başka bir ek hastalık saptandı. En sık kalp dışı ek hastalık hipotiroidi (n=91, %21,7) idi. Sırasıyla 26 hastada izole anemi, 12 hastada hipotiroidi+anemi, 4 hastada akut lenfoblastik lösemi saptandı. 4 hastada ise diğer ek hastalıklar saptandı. Hastaların %27,4'üne (n=115) kalp hastalığı nedeniyle cerrahi işlem yapılırken %2,6'sına (n=11) transkateter defekt kapatma işlemi yapıldı.

Sonuç: Down sendromlu çocuklarda en sık eşlik eden anomali konjenital kalp hastalığıdır. En sık görülen konjenital kalp hastalıkları ise ventriküler septal defekt ve atriyoventriküler septal defektir. Elektrokardiyografinin normal olması konjenital kalp hastalığını dışlamaz. Kardiyak dışı anomaliler içinde sıklıkla hipotiroidi eşlik etmektedir. Hastaların kardiyak patolojiler açısından değerlendirilmesi ve diğer ek anomalilerin de görülebilmesi nedeniyle multidisipliner yaklaşım gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Down sendromu, konjenital kalp hastalığı, çocuk

DOI: 10.5798/dicletip.1608183

Yazışma Adresi / Correspondence: Alper Akın, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı, Sur, Diyarbakır, Türkiye e-mail: alperakin1@hotmail.com

Evaluation of the frequency of congenital heart disease in children with Down syndrome

Abstract

Aim: The aim of this study was to investigate the frequency of congenital heart disease in patients with Down syndrome admitted to our clinic.

Method: Patients who were admitted to Dicle University Faculty of Medicine Pediatric Cardiology Outpatient Clinic between 01.01.2016-01.05.2022 with the diagnosis of Down syndrome were included. Of our 418 patients included in the study in 2016 and later, 40% were included retrospectively (n=167) and 60% prospectively (n=251). The parameters were the same for all patients and those who could reach these parameters in the retrospective patient group were included in the study. Electrocardiographic and echocardiographic examinations were performed in all patients and the data of patients with a genetically confirmed diagnosis of Down syndrome were evaluated.

Results: Our study included 418 patients. The mean age of the patients was 50.26±55.34 months (1-252 months; median 24 months). 50% of the patients were male (n=209). When electrocardiographic findings were analyzed, 86% of the patients (n=359) had no significant ECG findings. Right bundle branch block was detected in 8.6%, complete atrioventricular block in 1.9%, other atrioventricular blocks in 1.6% and other pathology in 1.9%. Other ECG findings usually include axis deviations, sinus tachycardia and respiratory arrhythmias, which were not included in the study. Cardiac pathology was detected in 87.6% of patients (n=366): 114 patients with ventricular septal defect (70 patients with isolated ventricular septal defect), 103 patients with atrioventricular septal defect, 73 patients with atrial septal defect (41 patients with isolated atrial septal defect), 63 patients with patent ductus arteriosus (34 patients with isolated patent ductus arteriosus), 10 patients with Tetralogy of Fallot. In 127 patients (31%), another non-cardiac comorbidity was detected. The most common non-cardiac comorbidity was hypothyroidism (n=91, 21.7%). Isolated anemia was found in 26 patients, hypothyroidism+anemia in 12 patients, and acute lymphoblastic leukemia in 4 patients, respectively. In 4 patients, other comorbidities were detected. Surgical procedures were performed for heart disease in 27.4% (n=115) and transcatheter defect closure in 2.6% (n=11).

Conclusion: Congenital heart disease is the most common associated anomaly in children with Down syndrome. The most common congenital heart diseases are ventricular septal defect and atrioventricular septal defect. A normal electrocardiogram does not exclude congenital heart disease. Hypothyroidism is frequently associated with non-cardiac anomalies. A multidisciplinary approach is required for the evaluation of patients in terms of cardiac pathologies and because other additional anomalies may be seen.

Keywords: Down syndrome, congenital heart disease, child.

GİRİŞ

Down sendromu (trizomi 21), sıklıkla morfolojik, zihinsel ve yapısal doğumsal kusurlarının çeşitli birlikteliği ile ilişkili bir kromozomal bozukluktur. Fiziksel ve fonksiyonel kusurların sıklığı ve şiddeti etkilenen bireyler arasında önemli ölçüde farklılık gösterir. Down sendromu çoğunlukla trizomi 21 şeklinde görülür ve mayoz bölünmedeki ayrışma kusuru sonucu oluşmaktadır^{1,2}.

Yirmibirinci kromozomdaki fazla genetik materyal; dismorfik bulgulara ve mental retardasyona, konjenital kalp hastalıklarına (KKH), gastrointestinal hastalıklara, epilepsi ve diğer nörolojik anormalliklere, immün yetmezliklere, başlıca lösemi olmak üzere hematolojik hastalıklara, görme ve işitme

bozukluklarına, otoimmün ve endokrin hastalıklara yol açabilir^{1,2}. Down sendromu ile doğan çocukların yaklaşık %40 ile 60'ında kalp defekti vardır ve KKH olanların da %4 ile 10'u Down sendromu ile ilişkilidir. Bu hastalarda 21. kromozomun uzun kolu üzerindeki 22,2- 22,3 bantları arasındaki bölge, KKH'ndan sorumlu tutulmaktadır. Down sendromlu hastalarda atrioventriküler septal defektler (AVSD) ve konotrunkal defektlerin sıklığında artış olmaktadır. Bu hastalarda Fallot Tetralojisi ve Çift çıkışlı sağ ventrikül gibi konotrunkal anomalilerin sıklığı artmıştır^{3,4}. Bu çalışmada Çocuk Kardiyoloji Bölümüne başvuran Down sendromlu hastaların demografik özellikleri, eşlik eden KKH ve diğer anomalilerin sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Dicle üniversitesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine 01.01.2016- 01.05.2022 tarihleri arasında Down sendromu tanısı veya ön tanısı ile başvurmuş hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar prospektif ve retrospektif olarak değerlendirilmiş olup genetik olarak Down Sendromu tanısı doğrulanmış hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastanemiz veri sistemine kayıtlı olan hastaların demografik verileri, elektrokardiyografik (EKG) ve ekokardiyografik (EKO) inceleme sonuçları, klinik, laboratuvar ve genetik inceleme sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışma öncesinde Dicle üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. (15.12.2021/Karar no: 208).

Hastaların 12 derivasyonlu yüzey EKG'leri çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Hastaların Ekokardiyografik incelemesi için Vivid 7 Pro® (GE Medical Systems, Vigmed Ultrasound AS, N-3190 Horten, Norway) kullanıldı ve Ekokardiyografi verileri kayıt altına alındı.

İstatistiksel Analiz

Tüm maddeler için tanımlayıcı istatistikler, sıklık ve diğer özellikleri içeren hasta verileri için istatistiksel analiz yapıldı. Sürekli veriler ortalama \pm standart sapma olarak yazıldı. Verilerin normal dağılımı karşılayıp karşılamadıkları belirlemek için sürekli değişkenler Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile analiz edildi. Sürekli ve normal dağılan değişkenler Student T-testi kullanılarak karşılaştırıldı. Veriler normal dağılıma uymadığında parametrik olmayan testler seçilmiştir. Kategorik değişkenler gerektiğinde ki-kare testi ve bazı veriler Fisher kesin testi ile değerlendirildi. Prediktif değerler ve cut-off değerlerin özgüllük ve duyarlılık hesaplamalarında ROC analizi ile kullanıldı. Analizler SPSS Statistics for Windows, Version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak

yapıldı. Tüm p değerleri iki yönlüydü ve $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza 418 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $50,26 \pm 55,34$ ay (range: 15 gün – 252 ay, median 24 ay) idi. Hastaların %50'si erkek (n=209), %50'si (n=209) kız idi. Hastaların ortalama vücut ağırlığı 15,8 kg (3.1-66 kg) idi. Kalp tepe atımı $110 \pm 28,64$ /dk, transkutanöz kapiller oksijen saturasyonu ise $92,93 \pm 5,55$ olarak saptandı

Elektrokardiyografi bulguları incelendiğinde; hastaların %86'sında (n=359) önemli bir EKG bulgusu yoktu. Hastaların %8,6'sında sağ dal bloğu, %1,9'unda atriyoventriküler (AV) tam blok, %1,6'sında diğer AV bloklar ve %1,9'unda başka bir patoloji saptandı (Tablo 1). Atriyoventriküler tam blok olan hastaların hepsi operasyon sonrası AV tam blok gelişen ve pacemaker takılan hastalardı.

Tablo 1: Elektrokardiyografi bulguları

	N	%	Grup içi (%)
Normal / non spesifik	359	86	----
Sağ dal bloğu	36	8,6	61
Atriyoventriküler Tam blok	8	1,9	13,5
Diğer atriyoventriküler bloklar	7	1,6	12
Diğer bulgular	8	1,9	13,5
Toplam	418	100	100

Hastaların %87,6'sında (n=366) kalp hastalığı saptandı. Hastalardaki fizyolojik olduğu düşünülen kapak yetersizlikleri ve diğer nonspesifik bulgular dahil edilmedi. Ancak patolojik kapak yetersizlikleri (ilave bir KKH olmadan) ve patent foramen ovale de çalışmaya dahil edildi. Kapak yetersizliği ve patent foramen ovale çalışmaya dahil edilmediğinde, KKH sıklığı %75 (n:313) olarak saptanmıştır. Konjenital kalp hastalığı saptanan hastalarda erkek/kız oranı 1.09 idi. Bu oran AVSD tanılı hastalarda 1,39 olarak saptandı. Tüm hastaların %24,6 (n= 103)'sında AVSD saptandı. AVSD dışındaki tüm ventriküler septal defektlerin (VSD) sayısı 114 olup bunların 70'i izole VSD idi. Diğer kardiyak patolojiler ile birlikte olan

VSD'ler dahil edildiğinde en sık KKH VSD olarak saptandı. 73 hastada atriyal septal defekt (ASD) (41 hastada izole ASD), 63 hastada ise patent duktus arteriozus (PDA) (34 hastada izole PDA) saptandı. Hastaların %9,3'ünde izole patent foramen ovale (PFO) saptandı. Hastaların EKO incelemesinde saptanan kardiyak patolojiler Tablo II'de verilmiştir.

Tablo II: Ekokardiyografide saptanan kardiyak patolojiler

	N	%	Grup içi %
Normal	52	12,4	---
AVSD	103	24,6	28,1
<i>Komplet AVSD</i>	86	20,5	23,5
<i>Intermediate AVSD</i>	3	0,7	0,9
<i>Transizyonel AVSD</i>	9	2,2	2,4
<i>Primum AVSD</i>	5	1,2	1,3
VSD	70	16,7	19,1
ASD	41	9,8	11,2
PFO	39	9,3	10,6
PDA	34	8,1	9,2
VSD + ASD	21	5,0	5,7
VSD + PDA	19	4,5	5,2
Patolojik kapak yetersizliği	13	3,1	3,6
Fallot tetralojisi	10	2,4	2,8
ASD + PDA	7	1,7	1,9
VSD + PDA + ASD	4	1,0	1,2
Diğer kalp hastalıkları*	5	1,2	1,4
Toplam	418	100	100

AVSD: atrioventriküler septal defekt; ASD: atrial septal defekt; KKH: konjenital kalp hastalığı PFO: patent foramen ovale; PDA: patent duktus arteriozus; VSD: ventriküler septal defekt) (*: Biküspit aortik kapak, Ebstein anomalisi, Aort koarktasyonu, Çift çıkımlı sağ ventrikül)

Hastaların %31'inde (n=127) kardiyak dışı başka bir ek hastalık eşlik etmekteydi. En sık eşlik eden hastalık hipotiroidi olup 91 hastada (%21,7) hipotiroidi mevcuttu; bunların 76'sında izole hipotiroidi mevcuttu. KKH olan hastaların %20,4'ünde hipotiroidi saptanırken, KKH olmayanların %30,7'sinde hipotiroidi saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p> 0.05). Ayrıca 26 hastada izole anemi, 12 hastada hipotiroidi+anemi, 4 hastada akut lenfoblastik lösemi saptandı. Dört hastada ise

diğer ek hastalıklar saptandı. Bu gruptaki hastalıklar; anal atrezi, tip 1 diyabetes mellitus, doğumsal kalça çıkığı, sindaktili, inmemiş testis idi. Eşlik eden hastalıklar Tablo III'te verilmiştir.

Tablo III: Eşlik eden hastalıklar

	N	%
Hipotiroidi	76	59,8
Anemi	26	20,5
Hipotiroidi + Anemi	12	9,4
Akut lenfoblastik lösemi	4	3,1
Herni	1	0,8
Anemi + Herni	1	0,8
Hipotiroidi + Herni	1	0,8
Hipotiroidi + Diabetes mellitus	1	0,8
Hipotiroidi + Doğumsal kalça çıkığı	1	0,8
Diğer	4	3,1
Toplam	127	100,0

Hastaların %27,4'üne (n=115) kalp hastalığı nedeniyle cerrahi işlem yapılırken %2,6'sına (n=11) transkateter defekt kapatma işlemi yapıldı. Hastaların %70'i ise çalışmamızın bittiği döneme kadar cerrahi ya da transkateter işlem yapılmamıştır.

Hastaların %7'sinde (n=29) kardiyak kateterizasyon ile kanıtlanmış pulmoner hipertansiyon (PH) mevcuttu (Şekil 4.4). Pulmoner hipertansiyonu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, cinsiyet, eşlik eden hastalık varlığı, hipotiroidi varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı. Pulmoner hipertansiyon açısından hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında; beyaz küre sayısı (WBC), üre, sodyum, potasyum, kalsiyum (p>0,05), tiroit sitümilan hormon (TSH), triiyodotironin (T3), tiroksin (T4) açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. Pulmoner hipertansiyon olan grupta hemoglobin (p<0,001) ve kreatinin (p<0,05) anlamlı derecede daha yüksek saptanırken, albümin (p<0,05) ve platelet anlamlı derecede daha düşük saptandı (Tablo IV).

Tablo IV: Pulmoner hipertansiyonu olan hastaların bazı laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	PH Durumu	N	Ortalama±Standart sapma	P değeri
Hemoglobin	PH yok	241	12,91±2,19	<0,001
	PH var	27	14,54±2,46	
Platelet	PH yok	235	336,43±119,01	<0,001
	PH var	26	259,15±103,04	
Kreatinin	PH yok	165	0,38±0,16	<0,05
	PH var	14	0,50±0,21	
Albumin	PH yok	50	6,20±18,30	<0,05
	PH var	4	4,13±0,17	
TSH	PH yok	221	6,56±20,62	>0,05
	PH var	11	21,56±56,27	
T3	PH yok	87	5,44±1,64	>0,05
	PH var	7	4,71±1,50	
T4	PH yok	219	11,47±8,51	>0,05
	PH var	11	11,91±11,05	

PH: pulmoner hipertansiyon; TSH: tiroit stimulan hormon; T3: triiyodotironin; T4: tiroksin.

TARTIŞMA

Down sendromunda uzun süreli morbidite ve mortalitenin en sık nedeni KKH'dır. Down sendromlu bebeklerin %40-50'sinde KKH olduğu, bunların da önemli bölümünün AVSD olduğu bildirilmiştir^{5-7,8-15}. Çalışmamızda Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran Down sendromlu hastaların KKH sıklığı ve eşlik eden patolojiler değerlendirilmiştir.

Down sendromlu kızlarda KKH görülme sıklığının erkeklerden daha fazla olduğu bildirilmiştir. Down Sendromunda cinsiyetin KKH sıklığına etkisini inceleyen bir metaanalizde kızlarda KKH sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada AVSD olgularının daha çok kızlarda görüldüğü; VSD ve diğer KKH lar için cinsiyet üstünlüğü olmadığı bildirilmiştir¹⁶. Bizim çalışmamızda da KKH olan hastalarda kız oranının hafif yüksek (K/E oranı 1.09) olduğu; literatür ile uyumlu olarak AVSD olgularında bu oranın daha yüksek (1.39) olduğu saptandı.

Down sendromundaki KKH sıklığı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Stoll ve arkadaşları Fransa'da 1979-1996 yılları arasında 239 bin doğumu incelemişlerdir. Bu çalışmada en sık eşlik eden anomalinin %46

oranında KKH olduğu bildirilmiştir¹⁷. Amerika Birleşik Devletleri'nde Down sendromlu hastalarda KKH sıklığı %38-48 olarak bildirilmiştir¹⁸⁻²⁰. Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada bu daha yüksek oran (%81) bildirilmiştir²¹. Bizim çalışmamızda ise kapak yetersizlikleri ve PFO çalışmaya dahil edilmediğinde, KKH sıklığı %75 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda KKH sıklığına etki eden faktörler çalışılmamıştır. Bu nedenle başka çalışmalar ile Down sendromlu hastalarda KKH sıklığını etkileyen genetik ve diğer faktörlerin değerlendirilmesi gerekir.

Down Sendromunda görülen başlıca EKG değişiklikleri aks değişiklikleri, supraventriküler aritmiler, ileti anomalileri (birinci dereceden tam AV bloğa kadar) olarak bildirilmiştir. Opere edilmeyenlerde daha çok 1.derece AV blok görülürken, opere edilenlerde tam AV blok sıklığı artar²². Cabeze ve arkadaşları Down sendromlu hastaların %36,4'ünde EKG anomalisi olmadığını bildirmişlerdir²³. Down sendromunda EKG değişikliklerinin incelendiği diğer bir çalışmada EKG'nin KKH tanısını koymada sensitivitesinin düşük (%41), ancak spesivitesinin yüksek (%100) olduğu bildirilmiştir²⁴. Çalışmamızda hastaların %14,1'inde EKG değişiklikleri olduğu saptanmıştır; ancak kayıt altına alınmayan nonspesifik bulguların da olabileceği; bu nedenle EKG değişikliklerinin daha yüksek oranda olabileceğini bildirmek istiyoruz. Çalışmamız EKG'nin KKH'nın erken tanısında önemli olmakla birlikte, EKG'nin normal saptanmasının KKH'yi dışlamayacağını göstermektedir.

Atriyoventriküler septal defekt, Down sendromlu hastalarda en sık görülen KKH olup, bunu ASD, VSD ve Fallot tetralojisi izlemektedir. Ancak çalışmanın yapıldığı bölgeye göre KKH tipleri ve sıklığı değişmektedir. Beyazlarla karşılaştırıldığında, Asyalı ve Kızılderili topluluklarının Down sendromunda farklı çeşitte KKH insidansına sahip olduğunu ve

VSD'nin daha yaygın olduğunu belirtmek gerekir^{7,25}. Stoll ve arkadaşları Down sendromu vakasında en sık eşlik eden anomalinin KKH olduğunu (%44), bunu sindirim sistemi anomalilerinin (%6) izlediğini bildirmişlerdir^{4,7}. Bu çalışmada AVSD en sık KKH olarak (%30) bildirilmiştir, bunu ASD (%25), VSD (%22), PDA (%5), aort koarktasyonu (%5) ve Fallot Tetralojisi (%3) izlemiştir. Benhaourech ve arkadaşları da en sık eşlik eden KKH'nın AVSD (%29) olduğunu; bunu sırasıyla VSD (%21,5); ASD (%19,9); AVSD+ASD (%10) ve VSD+ASD (%7,8)'nin izlediğini bildirmişlerdir⁵. Rehman ve arkadaşları ise Down sendromlu hastalara en sık eşlik eden KKH'nın %41,2 ile VSD olduğunu (%18,6'sı izole VSD) bildirmişlerdir⁶. Taura ve arkadaşları KKH olan Down sendromlu hastalarda en sık görülen KKH'nın ASD (%28,5) olduğunu; bunu sırasıyla VSD (%25), PDA (%16) ve AVSD'nin (%14,3) izlediğini bildirmişlerdir²¹. Bizim çalışmamızda ise hastaların %75'inde (n=314) KKH saptandı. En sık eşlik eden kardiyak patoloji %24,6 (n=103) ile AVSD olarak saptanmıştır. Bunu izole VSD izlemiştir. Ancak izole olmayan VSD'ler de dahil edildiğinde VSD en sık görülen KKH olarak saptanmıştır.

Down sendromlu çocuklarda PH gelişme olasılığı genel popülasyondan daha fazladır. Vasküler anomaliler, azalmış nitrik oksit sentezi, antianjiyogenik faktörlerin fazlalığı ve pulmoner hipoplazi buna katkıda bulunabilir^{8,10}. Bir çalışmada Down sendromlu ve KKH olan olguların %37,5'inde PH saptanmıştır¹¹. Figuero ve arkadaşları olguların %50'sinde PH tanımlamış, AVSD olan olguların %89'unda erken yaşta PH geliştiğini bildirmişlerdir⁷. Bizim çalışmamızda ise %7 olguda PH saptandı. Down sendromlu olan hastaların önemli bir bölümünde, cerrahi tedavi zamanında da pulmoner basınçlar yüksekti. Ancak bunların önemli bir bölümü reversible PH olarak tanımlanmıştır. Cerrahinin gecikmesi durumunda irreversible PH gelişir ve bu da PH

spesifik tedavilerin verilmesini gerektirir. Çalışmamızda sadece irreversible (kateter ile kanıtlanmış) PH olan hastalar dikkate alındığından oran literatüre göre daha düşüktür. Çalışmamızda ayrıca erken tanı ve zamanında cerrahi tedavi de düşük PH oranlarının nedeni olabilir.

Down sendromlu hastalara eşlik eden diğer ek hastalıklar incelendiğinde: çalışmamıza dahil edilen hastaların %31'ine (n=127) KKH dışı bir ek hastalık eşlik etmekteydi. En sık eşlik eden ek hastalık hipotiroidi idi (%21,7). Liu ve arkadaşlarının çalışmasında Down sendromlu hastalarda hipotiroidi sıklığı %4 olarak saptanmıştır¹¹. Aynı çalışmada hastaların %39'unda ise subklinik hipotiroidi saptanmıştır. Diğer çalışmalarda hipotiroidi insidansı %20-25 arasında bildirilmiştir^{13-15,24,26-28}. Fieldman ve arkadaşları ise Down sendromunda hipotiroidi sıklığını %30 olarak bildirmişlerdir²⁹.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada, 218 Down sendromlu hastanın verileri değerlendirilmiş ve cerrahi tedavi sıklığı %38,5 olarak kaydedilmiştir³⁰. Bizim çalışmamızda ise, hastaların %27,4'üne cerrahi işlem uygulanırken %2,6'sına (n=11) transkateter ile defekt kapatma işlemi yapılmıştır. Hastaların %70'i ise çalışmamızın bittiği döneme kadar cerrahi ya da transkateter işlem yapılmamıştır. Çalışmamızda cerrahi ihtiyacının diğer çalışmalardan daha düşük olduğu görülmektedir. Bu duruma, bazı hastaların henüz cerrahi işlem yaşına ulaşmamış olması nedeniyle olabilir.

Sonuç olarak, Down sendromunda en sık eşlik eden patoloji KKH'dır. Bu grupta en sık patolojiler AVSD ve VSD'dir. Kardiyak patolojilerin sık olması, bir kısmında erken tedavi ile pulmoner hipertansiyon gibi morbidite ve mortalitesi yüksek olan komplikasyonların engellenebilmesi nedeni ile Down Sendromu tanısı konulan tüm hastalar kardiyak patolojiler açısından

değerlendirilmelidir. EKG incelemelerinde de patolojik bulgular izlenebilmekle beraber EKG'nin normal olması KKH varlığını dışlamamaktadır. Başta hipotiroidi olmak üzere ekstrakardiyak patolojiler de siktir ve hastalar bu açıdan da değerlendirilmelidir.

Çalışmanın Sınırlılıkları

Çalışmamızın sadece Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji polikliniğine başvuran kohorttan oluşması diğer coğrafi bölgelerin verilerinin yansıtılmaması çalışmanın en önemli sınırlılıklarındandır. Çalışmanın diğer bir sınırlılığı ise hastaların genetik özellikleri ile KKH arasındaki ilişkinin değerlendirilmemesidir.

NOT: Bu makale, birinci yazarın ikinci yazarın danışmanlığında hazırladığı tez çalışmasından üretilmiştir.

Etik Kurul Onayı: Çalışma öncesinde Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. (15.12.2021/Karar no: 208).

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Breilyn MS and Levy PA Nelson Essentials of Pediatrics. 9th ed. Philadelphia, Elsevier, 2023;189-92.
2. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, et al. Down syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2020 Feb 6;6(1):9.
3. Khoury MJ, Erickson JD. Improved ascertainment of cardiovascular malformations in infants with Down's syndrome, Atlanta, 1968 through 1989: implications for the interpretation of increasing rates of cardiovascular malformations in surveillance systems. Am J Epidemiol. 1992;136(12):1457-64.

4. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. Eur J Med Genet. 2015 Dec;58(12):674-80.
5. Benhaourech S, Drighil A, Hammiri AE. Congenital heart disease and Down syndrome: various aspects of a confirmed association. Cardiovasc J Afr. 2016.27(5):287-90.
6. Rehman Y, Wazir HD, Akbar A, et al. Congenital Heart Disease and Its Association in Children With Down Syndrome. Cureus. 2022.14;14(9).
7. De Rubens Figueroa J, del Pozzo Magana B, Pablos Hach JL, Calderon Jimenez C, Castrejon Urbina R. Heart Malformations in Children With Down Syndrome. Rev Esp Cardiol. 2003; 56 (9):894-9.
8. Watts R, Vyas H. An overview of respiratory problems in children with Down's syndrome. Arch Dis Child 2013; 98:812-7.
9. Colvin KL, Yeager ME. What people with Down syndrome can teach us about cardiopulmonary disease. Eur Respir Rev 2017; 26(143).
10. Shah PS, Hellmann J, Adatia I. Clinical characteristics and follow up of Down syndrome infants without congenital heart disease who presented with persistent pulmonary hypertension of newborn. J Perinat Med 2004; 32: 168-70.
11. Liu MY, Lee CT, Lee NC, et al. Thyroid disorders in Taiwanese children with Down syndrome: The experience of a single medical center. J Formos Med Assoc. 2020;119(1 Pt 2):345-9.
12. Berger RMF, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. Lancet. 2012;379(9815):537-46.
13. Guaraldi F, Giaccherini R, Lanfranco F, et al. Endocrine autoimmunity in Down's syndrome. Horm Res. 2017; 48:133-46.
14. Fernhoff PM, Brown AL, Elsas LJ. Congenital Hypothyroidism: increased risk of neonatal morbidity results in delayed treatment. Lancet. 1987; 1:490-1.
15. Jaruratanasirikul S, Patarakijvanich N, Patanapisarnsak C. The association of congenital hypothyroidism and congenital gastrointestinal

- anomalies in Down's syndrome infants. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1998; 11:241-6.
16. Diogenes TCP, Mourato FA, de Lima Filho JL, Mattos SDS. Gender differences in the prevalence of congenital heart disease in Down's syndrome: a brief meta-analysis. *BMC Med Genet.* 2017;18(1):111.
17. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Study of Down syndrome in 238,942 consecutive births. *Ann Genet* 1998; 41: 44-51.
18. Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1998 Nov 16;80(3):213-7.
19. Wells GL, Barker SE, Finley SC, Colvin EV, Finley WH. Congenital heart disease in infants with Down's syndrome. *South Med J* 1994; 87: 724-7.
20. Spahis JK, Wilson GN. Down syndrome: perinatal complications and counseling experiences in 216 patients. *Am J Med Genet* 1999; 89: 96-9.
21. Taura MG, Alshahrani AM, Alqahtani DO. Prevalence of congenital heart disease among patients with down syndrome in Southwestern Saudi Arabia. *Ann Afr Med.* 2021;20(4):265-9.
22. Caro M, Conde D, Pérez-Riera AR, de Almeida AP, Baranchuk A. The electrocardiogram in Down syndrome. *Cardiol Young.* 2015;25(1):8-14.
23. Cabeza- Ruiz R, Beas-Jiménez J, Centeno-Prada R, Naranjo Orellana J. Examen de aptitud deportiva en jóvenes activos consíndrome de Down. Hallazgos electrocardiográficos. *Rev Andal Med Deporte* 2009; 2: 52-5.
24. Tubman TR, Shields MD, Craig BG, Mulholland HC, Nevin NC. Congenital heart disease in Down's syndrome: two year prospective early screening study. *BMJ* 1991; 302: 1425-7.
25. Freeman SB, Bean LH, Allen EG, et al. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. *Genet Med* 2008; 10:173-80.
26. Cebeci AN, Güven A, Yıldız M. Profile of hypothyroidism in Down's syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013; 5:116-20.
27. Luton D, Azria E, Polak M, Carre A, Vuillard E, Delezoide AL, Guibourdenche J. Thyroid function in fetuses with down syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2012; 78:88-93.
28. Narchi H. Neonatal ECG screening for congenital heart disease in Down syndrome. *Ann Trop Paediatr* 1999; 19: 51-4.
29. Feldman PM, Rodriguez N, Morrison E, Barton B, Lee MM. Prospective study of thyroid function in the first year of life in infants with Down syndrome. *Eur J Pediatr.* 2023;182(6):2903-11.
30. Yilmaz Gulec E, Gezdirici A. The Effect of Maternal Age on the Incidence of Major Malformations and Operations in Children with Down Syndrome. *Medeni Med J.* 2022;37(3):226-33.



Pneumatosis Cystoides Intestinalis; A Rare Cause of Ileus Mimicking Intestinal Perforation

Baran Demir¹, Azat Közgün¹, Ulaş Aday¹, Mehmet Tolga Kafadar¹

1 Dicle University Medicine Faculty, General Surgery Department, Diyarbakır, Turkey

Received: 04.09.2024; Revised: 29.11.2024; Accepted: 05.12.2024

Abstract

Pneumatosis Cystoides Intestinalis (PCI) is a rare condition that many physicians find challenging to diagnose. PCI is characterized by the presence of gas-filled cysts in the submucosa and serosa of the gastrointestinal system. It can develop due to trauma caused by conditions such as pyloric stenosis, peptic ulcers, ileus and endoscopic procedures. The exact etiology of PCI remains unclear. Treatment is directed towards the underlying cause. Surgical intervention should be considered only after the etiology is clarified or when acute surgical pathologies are detected.

In this article, we present a 45-year-old male with a history of peptic ulcer and intermittent abdominal pain for the past 10 years. The patient was referred from an external center with a preliminary diagnosis of hollow organ perforation. During the diagnostic process, PCI and perforation were considered in the differential diagnosis. The patient developed ileus and an acute abdomen during follow-up, which necessitated surgical intervention.

Keywords: Pneumatosis Cystoides Intestinalis, Ileus, Intestinal Perforation

Pnömatosis Sistoides İntestinalis; İntestinal Perforasyonu Taklit Eden Nadir Bir İleus Nedeni

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, obstetrik nedenli dissemine intravasküler kuagülasyonun (DİK) altta yatan nedenlerini araştırmak ve üçüncü basamak refere bir hastanede obstetrik DİK tanısı alan kadınlarda DİK ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi etkileyen laboratuvar ve klinik bulguları değerlendirmektir.

Yöntemler: Bu retrospektif çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Mayıs 2006 ile Mayıs 2016 arasında doğum yapmış olan veya doğumdan önce bu bölüme sevk edilen DİK' li hastaları içermektedir. DİK puanlaması, 2001 yılında Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği tarafından geliştirilen DİK puanlama sistemi kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Toplamda 82 obstetrik DİK hastası çalışmaya dahil edildi. Kliniğimizde obstetrik DİK insidansı %0,41 idi. Genel mortalite oranı %24, DIC skoru ≤ 5 olan hastaların %8'inde ve skoru > 5 olan hastaların %12'sinde mortalite görülmüştür ($p = 0.043$). Çoklu lojistik regresyon analizi, artmış INR ve ALT seviyelerinin DİK ile ilişkili mortalitede önemli bir artışa yol açtığını göstermiştir [OR: 1.803 (CI: 1.027-3.167), OR: 1.003 (CI: 1.001- 1.005)].

Sonuç: Obstetrik DİK yüksek mortalite ve morbidite ile sonuçlanabilir. DİK skorlaması, prognoz ve DIC ile ilişkili mortaliteyi tahmin etmek için yararlı olabilir. INR ve ALT, DİK' deki en önemli laboratuvar parametresidir ve mortaliteyi de etkileyebilmektedir.

Anahtar kelimeler: Dissemine intravasküler kuagülasyon, mortalite, obstetrik, prognoz.

DOI: 10.5798/dicletip.1608187

Correspondence / Yazışma Adresi: Baran Demir, Dicle University Medicine Faculty, General Surgery Department, Diyarbakır, Turkey e-mail: bdemir.2135@gmail.com

INTRODUCTION

Pneumatosis cystoides intestinalis (PCI) was first described by Du Vernoi in 1730¹. PCI is a rare disease characterized by the presence of air-filled cysts in the submucosa and/or subserosa of the gastrointestinal wall, which can affect the entire gastrointestinal system². PCI is mostly a benign condition that is often asymptomatic. It is more commonly seen between the fifth and eighth decades of life and is more prevalent in males^{1,3}. The incidence has been reported as 0.03%⁴. It can be idiopathic or more often secondary to various diseases. Diagnosis can be challenging both clinically and radiologically. Computed tomography, ultrasonography, endoscopic imaging methods, and direct abdominal radiographs can aid in diagnosis. The condition responds well to medical treatment. However, surgical treatment should be considered if there are signs of ischemia, perforation, or obstruction in the gastrointestinal system².

CASE REPORT

A 45-year-old male with no comorbidities, medication use, or surgical history has been experiencing recurrent abdominal pain, vomiting, and dyspeptic symptoms for 10 years and was diagnosed with gastric ulcer 7 years ago.

The patient reported that his abdominal pain had intensified over the past three days, with increased nausea and vomiting. He had gas and stool discharge. Rectal examination revealed no stool contamination. On abdominal examination, tenderness was present in the epigastric region, with no defense or rebound. There was abdominal distension. Laboratory parameters showed WBC: 7.9 and CRP: 101 mg/L. A direct radiograph showed free air under the diaphragm and air-fluid levels in the small intestine (Figure 1). Abdominal CT revealed air-filled cysts in the submucosa and

subserosa of the small intestine, resembling a cluster of grapes (Figure 2).

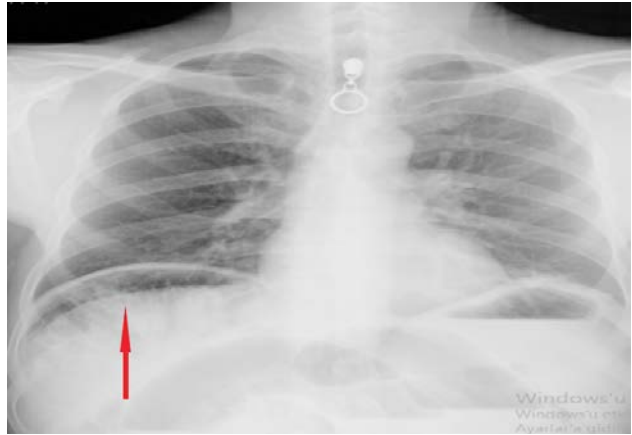


Figure 1. Pneumoperitoneum on Abdominal X-ray (Red arrow: Sub-diaphragmatic free air)

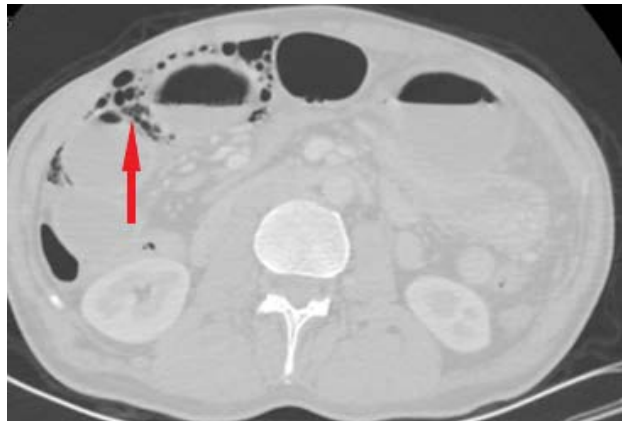


Figure 2. PCI Abdomen BT Image (Red arrow: PCI)

The patient was clinically monitored with a preliminary diagnosis of closed lumen organ perforation and PCI. Oral intake was stopped, and appropriate hydration and antibiotic therapy were administered. Endoscopy revealed edema in the gastric mucosa, with blunted folds and increased vascularity. An ulcer deforming the pylorus and minimally extending into the duodenal area was observed. Four-quadrant biopsies were taken from the lesion, and additional sampling was done from the corpus. The postbulbar lumen was dilated, and the papilla was observed to be normal.

Due to increasing abdominal distension and signs of acute abdomen on examination, an

emergency surgery was decided on the third day of medical follow-up. Intraoperative exploration revealed that the bowel loops were excessively dilated and the pyloric region of the stomach was inflamed. A narrowing that allowed passage through the pylorus and bulb was detected, but no intervention was performed. In the small intestine, there were extensive subserosal air bubbles starting 300 cm from the Treitz ligament and continuing to 20 cm proximal to the ileocecal valve (Figure 3). The small bowel loops were observed to form a "gato" appearance. No perforation area was seen. PCI was present. The patient, who had no history of abdominal surgery, had brides extending from the falciform ligament to the small bowel mesentery, thought to be secondary to chronic inflammation. These brides were dissected using sharp and blunt dissection. Approximately 150 cm of the small intestine, starting 300 cm from the Treitz ligament and extending to 20 cm proximal to the ileocecal valve, was resected (Figure 4). A double-barrel ileostomy was created. A nasogastric tube was placed in the patient and advanced to the fourth part of the duodenum. Retrograde decompression was performed. A Jackson Pratt drain was placed to visualize the ileostomy site and the rectovesical area.



Figure 3. PCI Intraoperative Image

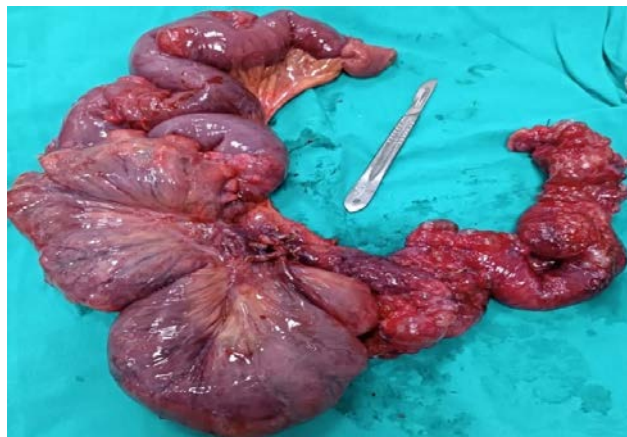


Figure 4. Specimen Image

On the first postoperative day, the drain had a serous appearance, and the ostomy was functioning. Vital signs were stable, there was no abdominal pain, and the abdominal examination was normal. The drain was removed on the 5th postoperative day, and the patient was discharged on the 7th day with recommendations.

DISCUSSION

PCI is divided into two groups: primary (idiopathic) and secondary². Primary pneumatosis occurs in 15% of cases and often involves the colon. The secondary type is associated with conditions such as digestive system stenosis, obstructive lung disease, pyloric stenosis, peptic ulcer, gynecological cancers, amyloidosis, systemic lupus erythematosus, gastrointestinal vasculitis, Sjögren's syndrome, mixed connective tissue disease, abdominal trauma, medication side effects, surgery, and malnutrition, and it frequently involves the small intestine^{1,6}.

There are five hypotheses regarding the pathogenesis of PCI^{1,6-8}:

1. Mechanical theory: If there is an increase in pressure within the intestinal lumen for any reason, the gas within the lumen diffuses into the intestinal wall due to damage to the intestinal mucosa. It can also develop as a result of gastrointestinal wall damage occurring after

gastrointestinal ulcers and perforations or endoscopic procedures and surgical operations.

2. Pulmonary theory: In patients with chronic lung disease that may cause alveolar rupture, an emphysematous condition first occurs in the mediastinum, and later gas is formed in the intestinal wall via the aorta and mesenteric vessels.

3. Bacterial theory: Bacteria colonizing the intestinal mucosa cause gas formation in the intestinal wall through fermentation.

4. Nutritional and Chemical Theory: Due to insufficient nutrition, bacterial fermentation increases, and the resulting intense gas causes submucosal damage by leading to distension and ischemia in the intestinal wall. Recently, PCI has been reported to develop during treatment with α -glucosidase inhibitors (α -GI), oral antidiabetic drugs.

5. PCI related to chemotherapy, hormone therapy, and connective tissue disease.

PCI lesions are mainly found in the colon (46%), small intestine (27%), and stomach (5%)^{7,9}. PCI typically presents with non-specific symptoms such as abdominal pain, abdominal distension, diarrhea, nausea-vomiting, hematochezia, and weight loss.

PCI is generally diagnosed using endoscopy, endoscopic ultrasonography (EUS), direct radiography, and abdominal CT⁶. The appearance on abdominal CT is submucosal/subserosal cystic areas resembling a cluster of grapes^{10,11}. In PCI, portal venous gas values can also be observed; this association strongly suggests bowel necrosis due to thrombosis of the superior mesenteric artery or non-obstructive mesenteric ischemia^{8,11}. Lassandro et al. found portal venous gas in approximately 25.5% of PCI patients in their study and noted that the incidence of bowel obstruction and mortality was increased in these patients¹¹.

PCI is often incidentally detected on abdominal CT performed for another reason, and these patients are usually asymptomatic. Sometimes complications such as bowel obstruction, perforation, intussusception, or volvulus may be seen due to PCI^{8,11}. Endoscopically, grape-like or cystic circular forms, and linear gas-containing cysts can be detected. It should be differentiated from polyps. Subepithelial cystic structures should be distinguished from abdominal tuberculosis. On endoscopy, irregular shapes must be distinguished from tumors and Crohn's disease. In EUS, gas findings in the mucosal layer beneath the cyst can guide the diagnosis of PCI^{7,12}.

Surgical intervention is not absolutely necessary in the treatment of PCI. The decision for surgical intervention should be considered if there are obstructive pathologies, perforation, or clinical and laboratory deterioration. In the absence of acute surgical pathologies, a conservative approach is the preferred treatment method: Bowel rest, appropriate hydration, antibiotics, and hyperbaric oxygen therapy can be applied. Hyperbaric oxygen therapy is an effective treatment option if there are no signs of bowel wall damage³⁻⁵.

CONCLUSION

PCI is generally asymptomatic. In 85% of patients with asymptomatic PCI, treatment is not necessary. It has been reported that surgery is not required in patients with pneumoperitoneum due to the rupture of subserosal air sacs, and they can be treated medically. Medical treatment should be the first-line approach. Acute surgical pathologies (perforation, abdominal sepsis, peritonitis, gastrointestinal ischemia) must be ruled out. In cases where peritonitis signs and ileus are present, as in our patient, surgical intervention should be considered. A comprehensive evaluation of the clinical history of the patient with PCI and a proper understanding of the

differential diagnosis of PCI are essential to avoid unnecessary surgery.

Patient Consent: Consent was obtained from the patient for the use of patient data, radiological and intraoperative images.

Declaration of Conflicting Interests: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: No financial support was received from any institution for the study.

REFERENCES

1. Ling F, Guo D, Zhu L. Pneumatosis cystoides intestinalis: a case report and literature review. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):176.
2. Gedik E, Girgin S. Peptik ülser perforasyonu ve kronik obstruktif akciğer hastalığı bulunan bir hastada Pnömatosis sistoides intestinalis. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi.* 2006;5(2): 137-9.
3. Greenstein AJ, Nguyen SQ, Berlin A, et al. Pneumatosis intestinalis in adults: management, surgical indications, and risk factors for mortality. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(10):1268-74.
4. Ma W, Zhang C, Sun MW, Cai B. Pneumatosis cystoides intestinalis: A case report and literature review. *Asian J Surg.* 2023 Jun;46(6):2581-2.
5. El Hattabi K, Lafkih O, Bensardi F, Elbakouri A, Bouali M, Fadil A. Pneumatosis cystoides intestinalis with pneumoperitoneum secondary to stenosing pyloro-duodenal peptic ulcer: Case series of three patients and literature review. *Int J Surg Case Rep.* 2021 Apr;81:105772.
6. Wu LL, Yang YS, Dou Y, et al. A systematic analysis of pneumatosis cystoides intestinalis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(30):4973-8.
7. Wang YJ, Wang YM, Zheng YM, et al. Pneumatosis cystoides intestinalis: six case reports and a review of the literature. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):100.
8. Brighi M, Vaccari S, Lauro A, et al. "Cystamatic" Review: Is Surgery Mandatory for Pneumatosis Cystoides Intestinalis? *Digestive diseases and sciences,* 2019;64(10):2769-75.
9. Kancherla D, Vattikuti S, Vippera K. Pneumatosis cystoides intestinalis: Is surgery always indicated? *Cleve Clin J Med.* 2015;82(3):151-2.
10. DuBose JJ, Lissauer M, Maung AA, et al. ; EAST Pneumatosis Study Group. Pneumatosis Intestinalis Predictive Evaluation Study (PIPES): a multicenter epidemiologic study of the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;75(1):15-23.
11. Lassandro F, Mangoni de Santo Stefano ML, Porto AM, Grassi R, Scaglione M, Rotondo A. Intestinal pneumatosis in adults: diagnostic and prognostic value. *Emerg Radiol.* 2010;17(5):361-5.
12. Ribaldone DG, Bruno M, Gaia S, Saracco GM, De Angelis C. Endoscopic ultrasound to diagnose pneumatosis cystoides intestinalis (with video). *Endosc Ultrasound.* 2017;6(6):416-7.