

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt/ Volume:16
Sayı/ Number:1

Yıl
Year **2021**

KSU MEDICAL JOURNAL



<http://tipfakultesi.ksu.edu.tr/>



Grafik Tasarım ve Dizgi

Hatice Araç

Dergi Sahibi

Prof.Dr. Niyazi CAN

Yayın Kurulu

Baş Editör

Prof. Dr. Özkan GÜNGÖR
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Editörler

Prof.Dr.İsrafil ORHAN
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Doç.Dr.Orçun ALTUNÖREN
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Doç.Dr.Selçuk NAZİK
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Doç.Dr. Mahmut ARSLAN
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Doç.Dr. Tuba Tülay KOCA
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Dr. Öğretim Üyesi Aşlı YAYLALI
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Dr. Öğretim Üyesi Sezgin TOPUZ
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Yabancı Dil Editörü

Doç.Dr. Tuba Tülay KOCA
(KSÜ Tıp Fakültesi)

İstatistik Editörü

Dr. Öğr. Üyesi Adem DOĞANER
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Grafik Tasarım ve Dizgi

Hatice ARAÇ

Sekreter

Mustafa Türker

Yazışma Adresi

KSÜ Tıp Fakültesi
Dekanlık Dergi Editörlüğü
46100 Kahramanmaraş

Mail:

ozkan.gungor@yahoo.com

ogungor@ksu.edu.tr

Tel: 0344 300 34 08

Faks: 0344 300 34 09

DERGİ DANIŞMA Kurulu

Bülent KANTARÇEKEN	(Kahramanmaraş)
Perihan ÖZTÜRK	(Kahramanmaraş)
Sena ULU	(Afyonkarahisar)
İsmail KOÇYİĞİT	(Kayseri)
Zafer YÜKSEL	(Kahramanmaraş)
Özgür ÖZMEN	(Erzurum)
Behice KURTARAN	(Adana)
Mehmet BOŞNAK	(Kahramanmaraş)
Şeyda ÇANKAYA	(Alanya)
Cengiz DİLBER	(Kahramanmaraş)
Mehmet Muhittin YALÇIN	(Ankara)
Salih TAŞKIN	(Ankara)
Kenan TOPAL	(Adana)
Mehmet BEKERECİOĞLU	(Kahramanmaraş)
Ramazan GÜNEŞAÇAR	(Alanya)
Erhan TATAR	(İzmir)
Deniz Cemgil ARIKAN	(Kahramanmaraş)
Sibel EYİĞÖR	(İzmir)
Fatih TEMİZ	(Kahramanmaraş)
Fatma Özlem ORHAN	(Kahramanmaraş)
Osman CELBİŞ	(Malatya)
Juan Jesus CARRERO	(İsveç)
Jamal MUSAYEV	(Azerbaycan)
Prem CHARLES	(Hindistan)
Anar İBRAHİMOV	(Azerbaycan)
Müşfiq ORUCOV	(Azerbaycan)
Evren KOCABAŞ ARGON	(ABD)
Nazan GURU NAİDU	(İngiltere)
Subramaniam GURU NAİDU	(İngiltere)
Soe Moe AUNG	(Nijerya)
Morsi ABDALLAH	(Danimarka)

AMAÇ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi bilimsel bir dergi olup, tıbbın çeşitli alanlarında araştırma makaleleri, olgu sunumları ve derlemeleri yayınlar

KAPSAM

Dergi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesinin yayın organı olup, ulusal ve uluslar arası tüm tıbbi kurum ve personele ulaşmayı hedeflemektedir. Derginin yayın prensipleri, bağımsız, ön yargısız ve çift-kör hakemlik ilkelerine dayanmaktadır. Yayın Kurulu, Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Konseyi (ICMJE) ve Yayın Etik İlkeleri Komisyonu (COPE) ilkeleri çerçevesinde çalışır.

Yayın aşamasında ve kabul sonrasında yazarlardan hiçbir ücret talep edilmemektedir. KSÜ Tıp Fakültesi Dergisi yılda 3 sayı olmak üzere 4 ayda bir (Mart, Temmuz, Kasım) çıkar. Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir.

AIM

KSU Medical Journal is a scientific journal which aims to publish original articles, case reports and reviews on different fields of medicine.

SCOPE

KSU Medical Journal is the official journal of Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine and aims to reach all national and international medical institutions and staff. It has the highest ethical and scientific standards and has no commercial concerns in publishing manuscript. The publication principles of the journal are based on the principles of independent, peer-review and double-blinded refereeing. Editorial Board of the KSU Medical Journal complies with the criteria of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), and Committee on Publication Ethics (COPE).

No fee is requested from the authors at the publishing stage and after acceptance. Journal is published every 4 months, 3 times (March, July, November) a year. The publication language of the journal is Turkish and English.

YAYIN KURALLARI

Yayınlanmak için gönderilen makalelerin daha önce başka bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Eğer makalede daha önce yayınlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır. Bilimsel toplantılarda sunulan özetler, makalede belirtilmesi koşulu ile kabul edilir. Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, editör ve en az yurt içi-yurt dışı iki danışmanın incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayınlanır.

BİLİMSEL SORUMLULUK

Tüm yazarların gönderilen makalede akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Yazar olarak belirlenen isimler çalışmayı planlanması, yapılması, yazılması veya revize edilmesi aşamasında görev almalıdırlar. Bütün yazarlar makalenin son halini kabul etmelidirler. Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

ETİK SORUMLULUK

Dergi, “İnsan” ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygunluk (Web sayfası erişim adresi: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) ilkesini kabul eder. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlar, makalenin “Gereç Ve Yöntemler” bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan “Bilgilendirilmiş olur” (Informed Consent) aldıklarını belirtmek zorundadır.

Çalışmada “Hayvan” ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin “Gereç ve Yöntemler” bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (Web sayfası erişim adresi: www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Eğer makalede direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar) bildirmek zorundadır. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

PUBLICATION GUIDELINES

Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. Direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and authors.

All articles are subject to review by the editors and referees. Acceptance is based on significance, and originality of the material submitted. If the article is accepted for publication, it may be subject to editorial revisions to aid clarity and understanding without changing the data presented.

SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should contribute planning, performing, writing or reviewed of manuscript. All authors should approve the final version. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criterias.

ETHICAL RESPONSIBILITY

The Journal adheres to the principles set forth in the Helsinki Declaration (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) and holds that all reported research involving “Human beings” conducted in accordance with such principles. Reports describing data obtained from research conducted in human participants must contain a statement in the Material And Methods section indicating approval by the institutional ethical review board and affirmation that Informed Consent was obtained from each participant.

All papers reporting experiments using animals must include a statement in the Material and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the institutional ethical review board. If the proposed publication concerns any commercial product, the author must include in the cover letter a statement indicating that the author(s) has (have) no financial or other interest in the product or explaining the nature of any relation (including consultancies) between the author(s) and the manufacturer or distributor of the product. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets ethical criteria.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tüm retrospektif, prospektif ve deneysel araştırma makaleleri biyoistatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir

YAZIM DİLİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRME

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya www.tdk.org/dergi adresi, ayrıca Türk Tıbbi Derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır. İngilizce makaleler ve İngilizce özetler, dergiye gönderilmeden önce dil uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.

MAKALE GÖNDERMEK İÇİN

Tüm yazılar editorial ofise <http://dergipark.gov.tr/ksutfd> URL adresinden online olarak gönderilmelidir. Detaylı bilgi dergi web sitesinden ayrıntılı olarak sağlanabilir. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, redaksiyon komitemiz tarafından düzeltilmektedir.

YAYIN HAKKI

1976 Copyright Act'e göre, yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiyi yayınlayan kuruma aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır.

STATISTICAL EVALUATION

All retrospective, prospective and experimental research articles must be evaluated in terms of biostatistics and it must be stated together with appropriate plan, analysis and report. p values must be given clearly in the manuscripts

EVALUATION OF THE WRITING LANGUAGE

The official languages of the Journals are Turkish and English. Manuscripts and abstracts in English must be checked for language by an expert. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets spelling and grammar rules

FOR SUBMITTING AN ARTICLE

All manuscripts and editorial correspondence must be submitted online to the editorial Office <http://dergipark.gov.tr/ksutfd>. Detailed submission information is provided at the online editorial office web site.

COPYRIGHT STATEMENT

In accordance with the Copyright Act of 1976, the publisher owns the copyright of all published articles. Statements and opinions expressed in the published material herein are those of the author(s).

YAZI ÇEŞİTLERİ

Dergiye yayınlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri şu şekildedir:

Orijinal Araştırma: Kliniklerde yapılan prospektif-retrospektif ve her türlü deneysel çalışmalar yayınlanabilmektedir.

Yapısı:

Özet: Ortalama 200-250 kelimedenden oluşan Türkçe ve İngilizce bölümlü özet olmalıdır [amaç (objective), gereç ve yöntemler (material and methods), bulgular (results) ve sonuç (conclusion)]

Giriş

Gereç ve Yöntemler

Bulgular

Tartışma

Teşekkür

Kaynaklar

Derleme:

Doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanabilir. Yazarın o konu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedenidir.

Yapısı:

Özet (Ortalama 200-250 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce)

Konu ile ilgili başlıklar

Kaynaklar

Olgu Sunumu: Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır.

Yapısı:

Özet (ortalama 200-250 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce)

Giriş

Olgu Sunumu

Tartışma

Kaynaklar

CATEGORIES OF ARTICLES

The Journal publishes the following types of articles:

Original Research Articles: Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations in areas relevant to medicine.

Content:

Abstract (200-250 words; the structured abstract contain the following sections: objective, material and methods, results, conclusion; English and Turkish)

Introduction

Material and Methods

Results

Discussion

Acknowledgements

References

Review Articles:

The authors may be invited to write or may submit a review article. Reviews including the latest medical literature may be prepared on all medical topics. Authors who have published materials on the topic are preferred.

Content:

Abstract (200-250 words; without structural divisions; English and Turkish)

Titles on related topics

References

Case Reports: A unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. They should include an adequate number of photos and figures.

Content:

Abstract (average 200-250 words; without structural divisions; English and Turkish)

Introduction

Case report

Discussion

References

YAZIM KURALLARI

Dergiye yayınlanması için gönderilen makalelerde aşağıdaki biçimsel esaslara uyulmalıdır. Makale, PC uyumlu bilgisayarlarda Microsoft Word programı ile yazılmalıdır.

KISALTMALAR:

Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılır.

Başlıkta kesinlikle kısaltma kullanılmaz. Özette ise herkes tarafından kabul edilen kısaltmalar kullanılabilir (ör: MR, TSH..)

ŞEKİL, RESİM, TABLO ve GRAFİKLER:

Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlenin sonunda belirtilmelidir.

Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna eklenmelidir.

Şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (pixel boyutu yaklaşık 500x400, 8 cm eninde ve 300 çözünürlükte taranarak) gönderilmelidir.

Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir.

Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.

Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır.

MANUSCRIPT PREPARATION

Authors are encouraged to follow the following principles before submitting their material. The article should be written in computers with Microsoft Word.

ABBREVIATIONS:

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Abbreviation must not be used in title. Abbreviation accepted by everyone are used in abstract (MR, TSH...)

FIGURES, PICTURES, TABLES and GRAPHICS:

All figures, pictures, tables and graphics should be cited at the end of the relevant sentence.

Explanations about figures, pictures, tables and graphics must be placed at the end of the article.

Figures, pictures/photographs must be added to the system as separate .jpg or .gif files (approximately 500x400 pixels, 8 cm in width and scanned at 300 resolution).

All abbreviations used, must be listed in explanation which will be placed at the bottom of each figure, picture, table and graphic.

For figures, pictures, tables and graphics to be reproduced relevant permissions need to be provided. This permission must be mentioned in the explanation. Pictures/photographs must be in color, clear and with appropriate contrast.

KAPAK SAYFASI:

Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce), kısa başlık (Türkçe ve İngilizce) tüm yazarların ad-soyadları, akademik ünvanları, kurumları, iş telefonu-GSM, e-posta ve yazışma adresleri belirtilmelidir. Makale daha önce tebliğ olarak sunulmuş ise tebliğ yeri ve tarihi belirtilmelidir.

ÖZETLER:

Yazı Çeşitleri bölümünde belirtilen şekilde hazırlanarak, makale metni içerisine yerleştirilmelidir.

ANAHTAR KELİMELER:

- En az 3 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır.
- İngilizce anahtar kelimeler “Medical Subject Headings (MeSH)”e uygun olarak verilmelidir

(Bkz: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).

- Türkçe anahtar kelimeler MeSH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır. Bu yüzden anahtar kelimelerin, Türkiye Bilim Terimleri arasından seçilmesi gerekmektedir. Yazarlar bilgilendirme açısından “<http://www.bilimterimleri.com/> adresini ziyaret edebilirler.

TEŞEKKÜR:

Eğer çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (istatistiksel analiz, İngilizce/ Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa, metnin sonunda sunulmalıdır.

KAYNAKLAR:

Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen önce paragraf içerisinde belirtilmelidir. Makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp “et al” eklenmelidir. Türkçe kaynaklarda “ve ark.” eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus’ta belirtilen şekilde olmalıdır (Bkz: www.icmje.org). Kişisel deneyimler ve basılmamış yayınlar kaynak olarak gösterilemez.

Kaynakların yazımı için örnekler (Noktalama işaretlerine lütfen dikkat ediniz):

Makale için;

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayfa no’su belirtilmelidir.

Örnek: Gungor O, Guzel FB, Sarica MA, Gungor G, Ganidagli B, Yurttutan N et al. Ultrasound Elastography Evaluations in Patient Populations With Various Kidney Diseases. *Ultrasound Q.* 2019;35(2):169-172.

TITLE PAGE:

A concise, informative title and short title (English and Turkish), should be provided. All authors should be listed with academic degrees, affiliations, addresses, office and mobile telephone and fax numbers, and e-mail and postal addresses. If the study was presented in a congress, the author(s) should identify the date/place of the congress of the study presented.

ABSTRACT:

The abstracts should be prepared in accordance with the instructions in the “Categories of Articles” and placed in the article file.

KEYWORDS:

- They should be minimally three, and should be written English.
- The words should be separated by semicolon (;), from each other.
- Key words should be appropriate to “Medical Subject Headings (MESH)” (Look: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).

ACKNOWLEDGEMENTS:

Conflict of interest, financial support, grants, and all other editorial (statistical analysis, language editing) and/or technical assistance if present, must be presented at the end of the text.

REFERENCES:

References in the text should be numbered as superscript numbers and listed serially according to the order of mentioning on a separate page, doublespaced, at the end of the paper in numerical order. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (please look at: www.icmje.org). Declarations, personal experiments, unpublished papers, thesis cannot be given as reference.

Examples for writing references (please give attention to punctuation):

Format for journal articles; initials of author’s names and surnames, titles of article, journal name, date, volume, number, and inclusive pages, must be indicated.

Example: Gungor O, Guzel FB, Sarica MA, Gungor G, Ganidagli B, Yurttutan N et al. Ultrasound Elastography Evaluations in Patient Populations With Various Kidney Diseases. *Ultrasound Q.* 2019;35(2):169-172.

Kitap için;

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler) i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Türkçe kitaplar için;

Tür A. Emergency airway management and endotracheal intubation. Şahinoğlu AH. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. 2. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2003. p.9-16.

Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için; Yazar(lar)ın/editörün soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler) i, bölüm başlığı, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Türkçe kitaplar için;

Eken A. Cosmeceutical ingredients: drugs to cosmetics products. Kozmesötik Etken Maddeler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2006. p.1-7.

İletişim:

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,

Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ

e posta: tipfak@ksu.edu.tr, ogungor@ksu.edu.tr

Tel: 0 344 300 34 08

Format for books;

Initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example;

Underwood LE, Van Wyk JJ. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW,eds. Williams' Textbook of Endocrinology. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p.1079-138.

Format for books of which the editor and author are the same person; Initials of author(s)' editor(s)' names and surnames chapter title, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example;

Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. Tumors of the Pancreas. 2nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1997. p.145-210.

Communication:

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,

Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ

e posta: tipfak@ksu.edu.tr, ogungor@ksu.edu.tr

Tel: 0 344 300 34 08

İÇİNDEKİLER

Contents

Yıl /Year: 2021
Cilt / Volume: 16
Sayı / Number: 1

Araştırma Makaleleri (Research Articles)

1. Benign Prostatik Patolojilerde Regülatuar T Hücrelerinin (Treg) Değerlendirilmesi: Pilot Çalışma
Evaluation of Regulatory T-Cells (Tregs) in Benign Prostatic Pathologies: A Pilot Study
Erhan ATEŞ, Akin Soner AMASYALI, Erman ORYASIN, İrfan YAVASOĞLU, Mustafa YILMAZ, Bulent BOZDOĞAN, Haluk EROL
Sayfa
7. Konjenital Nazolakrimal Kanal Tıkanıklıklarında Yeniden-Problama Nedenlerinin Araştırılması
Investigation of Reasons for Re-probing in Congenital Nasolacrimal Canal Obstructions
Selma URFALIOĞLU, Gokhan OZDEMİR, Mete GULER, Gamze Gizem DUMAN, İsmail EVGIN, Feyza CALISIR
Sayfa
12. Kolorektal Kanser Hepatik Metastazlarının Saptanmasında Doppler Perfüzyon İndeksi
The Use of Doppler Perfusion Index in the Detection of Colorectal Cancer Hepatic Metastases
Kamil DOĞAN, Bilgin Kadri ARIBAŞ
Sayfa
19. İç Anadolu Bölgesinde Çölyak Hastalığının İdiyopatik İnfertilite ile İlişkisi
The Association of Celiac Disease with Idiopathic Infertility in Central Anatolia Region
Sümeyra KOYUNCU, Eser KILIC, Gülten Can SEZGIN, Mehmet YUCESÖY
Sayfa
25. Yaşlı Erkeklerde Malign Tiroid Hastalıklarının Genel Özellikleri
General Characteristics of Malignant Thyroid Disorders in Elderly Men
Bahri OZER, Oguz CATAL, Fatih KEYİF, Songul PELTEK OZER, Mustafa SIT, Hayri ERKOL
Sayfa
28. Kemoradyoterapi ile Tedavi Edilen Lokal İleri Nazofarinks Karsinomlu Olgularda Bcl-2 ve CD9 Ekspresyonunun Prognostik Önemi
Prognostic Significance of BCL-2 and CD9 Expression in Cases with Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma which Treated by Chemoradiotherapy
Selahattin MENTES, Ozlem CANOZ, Serdar SOYUER
Sayfa
35. Yoğun Bakım Ünitelerinde Sık Görülen Enfeksiyonlar, Gram-negatif Mikroorganizmalar, Antibiyotik Direnci
Common Infections in Intensive Care Units, Gram-negative Microorganisms, Antibiotic Resistance
Arzu SENOL, Safak OZER BALIN
Sayfa
40. Tension-free Tape Ameliyatı Olan Hastalarda Yüksek Vücut Kitle İndeksinin Ameliyat Sonuçları Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi
The Evaluation of the Effect of High Body Mass Index on the Surgical Outcomes in Patients Undergoing Tension Free Tape Surgery
Hediye DAGDEVİREN, Hüseyin CENGİZ, Sema SUZEN CAYPINAR, Sema BAGHAKI, Derya Ece İLİMAN, Murat EKİN
Sayfa
46. Üçüncü Basamak Sağlık Merkezinde Genç İskemik İnme Hastalarında Etiyolojik İnceleme
Etiological Investigation of Young Ischemic Stroke Patients in the Tertiary Health Centre
Rahşan Advıye İNAN, Duygu ÖZER, Banu Özen BARUT
Sayfa
53. Toraks Travması Nedeniyle Acil Servise Başvuran Hastaların Başvuru Süreleri ve Travma Şekli ile Morbidite ve Mortalite Arasındaki İlişki
Chest Injury To Emergency Department of Applications Time and Trauma Patients with Type of Relationship Between Morbidity and Mortality
Ahmet ACIPAYAM, Hasan TÜRÜT
Sayfa

59.

Sayfa

Ankilozan Spondilitli Hastalarda Nöropatik Bel Ağrısı ve Hastalık Aktivitesi, Fonksiyonel Kapasite ve Yaşam Kalitesi ile İlişkisi

Neuropathic Low Back Pain in Patients with Ankylosing Spondylitis and its Relationship with Activity, Functional Capacity and Quality of Life

Tülay YILDIRIM

63.

Sayfa

Kronik Subakromiyal İmpingementli Hastalarda İntraoperatif Yapılan Steroidin Tedaviye Etkisi

The Effect of Intra-Operative Steroid on Treatment in Chronic Subacromial Impingement Patients

Vahit YILDIZ, Kadri YILDIZ

68.

Sayfa

Pilonoidal Sinüs Tedavisinde Modifiye Limberg Flep Uygulaması Sonuçları

Modified Limberg Flep Application Results in The Treatment of Pilonidal Sinus

Nizamettin KUTLUER, Nurullah AKSOY

73.

Sayfa

Kronik Böbrek Yetmezliğinde Serum Ürik Asit Düzeyleri ve İlişkili Faktörler

Serum Uric Acid Levels and Related Factors in Chronic Kidney Disease

Can SEVINC, Gülay YILMAZ, Ozge TIMUR

79.

Sayfa

Çocuklarda Primer Enürezis Nokturna ile Alerjik ve Solunumsal Hastalıkların Birlikteliği

The Association of Primary Enuresis Nocturna with Allergic and Respiratory Diseases in Children

Gamze AYDIN, Sanem Nemmezi KARACA, Seda Aybüke SARI, Yeltekin DEMİREL

89.

Sayfa

Erişkin Kalp Cerrahisinde, ABO ve Rh Kan Gruplarının İnotropik Ajan Kullanımı Üzerine Etkileri

Effects of ABO and Rh Blood Groups on Inotropic Agent Use in Adult Cardiac Surgery

Yavuz ORAK, Adem DOGANER

96.

Sayfa

Postmenopozal Vulvovajinal Atrofi Saptanan Kadınlarda Fraksiyonel CO2 Lazer (Femilift™) Tedavisinin Etkinliği: Türkiye'den Tek Bir Merkezin Ön Sonuçları

The Efficacy of Fractional CO2 Laser (Femilift™) Treatment in Postmenopausal Females with Vulvovaginal Atrophy: Preliminary Results From A Single Center in Turkey

Zeyneb BAKACAK

101.

Sayfa

Eğitim Düzeyi Kısırlıkta Destekleyici Tedavi Yöntemini Belirleyen ve Etkileyen Bir Faktördür

Education Level is a Factor That Determines and Affects The Supportive Treatment Method in Infertility

Abdullah TOK, Birsen YILDIZ, Sezai SAHMAY

Olgu Sunumları (Case Reports)

108.

Sayfa

Intragastrik Obezite Balonu'nun Karanlık Yollarda Gizemli Kayboluşu: İki Olgu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Intragastric Obesity Balloon's Mysterious Vanishing in the Dark Alleys: Two Cases and Review of the Literature

Sezgin BARUTCU, Abdullah Emre YILDIRIM, Bugra Tolga KONDUK

113.

Sayfa

Torakoabdominal Anevrizmanın Cardiatis Çok Katmanlı Akış Modülatörü ile Tedavisi

Treatment of a Thoracoabdominal Aneurysm with the Cardiatis Multilayer Flow Modulator

Cağlar OZMEN, Arzu SHAHVERENOVA, Mustafa DEMİRTAS

117.

Sayfa

Bevasizumab'a iyi cevap veren, Radyoterapi ve Temozolomid tedavisine yanıtız bir Erişkin Spinal Kord Astrofitomu: Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi

Radiotherapy and Temozolomide Non-Responsive Adult Spinal Cord Astrocytoma with a Good Response to Bevacizumab: A Case Report and Literature Review

Aysegül UCUNCU KEFELİ, Suleyman HALİL

122. Appendiküler Müsinöz Kistadenom ve Peritoneal Adenomüsinozis
Peritoneal Adenomüsinozis and Appendicular Mucinous Cystadenoma
Sayfa Alper BOZ, Hasan Zafer ACAR, Emrah CENGİZ, Sezgin TOPUZ, Onur PEKER, Mehmet Fatih YÜZBAŞIOĞLU

126. Koroid Neovasküler Membranlı Bir Hastada Maküla Deliğinin Spontan Kapanması
Spontaneous Closure of Macular Hole in A Patient with Choroidal Neovascular Membrane
Sayfa Selma URFALIOGLU, Mete GULER, Ismail EVGIN

129. Trigeminal Trofik Sendrom: Nazal ülserin nadir bir sebebi
Trigeminal Trophic Syndrome : A rare cause of nasal ulcer
Sayfa Hilal SEMRA HANÇER

133. Plasenta Perkremanın Neden Olduğu Yoğun Vajinal Kanama Sonucu Gelişen Maternal Morbitide ve Near Miss Olgusu
A Case of Maternal Morbidity and Near Miss Resulting From Massive Vajinal Bleeding Due to Placenta Percreta
Sayfa Kadir GÜZİN, Alev ÖZER, İnci HANSU

138. İliopsoas Apsesi ile Prezente Olan Retroçekal Perfore Apendisit: Vaka Sunumu
Retrocecal Perforated Appendicitis Presenting with Iliopsoas Abscess: A Case Report
Sayfa Hüseyin ÇETİN, Mehmet Fatih EKİCİ, Ali Cihat YILDIRIM, Sezgin ZEREN, Faik YAYLAK, Mustafa Cem ALGIN

Benign Prostatik Patolojilerde Regülatuar T Hücrelerinin (Treg) Değerlendirilmesi: Pilot Çalışma

Evaluation of Regulatory T-Cells (Tregs) in Benign Prostatic Pathologies: A Pilot Study

Erhan ATEŞ¹, Akin Soner AMASYALI², Erman ORYASIN³, Irfan YAVASOĞLU⁴, Mustafa YILMAZ⁵,
Bulent BOZDOĞAN⁶, Haluk EROL¹

¹Aydın Adnan Menderes University School of Medicine, Department of Urology, Aydın, Turkey.

²Loma Linda University Department of Urology, Loma Linda, California, USA.

³Aydın Adnan Menderes University School of Medicine, Recombinant DNA and Recombinant Protein Research Center, Aydın, Turkey.

⁴Aydın Adnan Menderes University School of Medicine, Department of Internal Diseases, Division of Hematology, Aydın, Turkey.

⁵Aydın Adnan Menderes University School of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Aydın, Turkey.

⁶Aydın Adnan Menderes University School of Medicine, Medical Microbiology, Aydın, Turkey

Özet

Amaç: Histopatolojik olarak benign prostat hiperplazisi (BPH) ve asemptomatik kronik prostatit (AKP) tanısı alan hastaların periferik kan ve prostat dokularındaki regülatuar T (Treg) hücrelerinin sayı ve işlevini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Transüretral prostat rezeksiyonu yapılan 19 hastanın (BPH = 10, AKP = 9) kan ve histopatolojik verileri değerlendirildi. Flowsitometri ile periferik kan ve prostat dokusunda Treg hücre sayımı, revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile prostatic dokuda Forkhead box P3 (FOXP3) ekspresyonu ve ELISA ile kan örneklerinde IL-17 ölçümü yapıldı.

Bulgular: Flowsitometrik analizler, hem periferik kanda (CD4+ T, p = 0.752; FOXP3, p = 1.000) hem de prostat dokusunda (CD4+ T, p = 0.458; FOXP3, p = 0.590) ortalama CD4+ T hücre sayısı ve ortalama FOXP3 düzeylerinin BPH grubunda kronik prostatit grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Benzer şekilde, ortalama IL-17 seviyeleri de BPH grubunda yüksekti, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.870). PCR analizleri, dokudaki ortalama FOXP3 gen ekspresyonunun kronik prostat grubunda daha yüksek olduğunu, ancak yine gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gösterdi (p = 0.116).

Sonuç: Periferik kandaki ve prostat dokusundaki Treg hücre sayısı ve fonksiyonu açısından BPH ile kronik prostatit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığından, çalışmamız her iki patolojinin de otoimmün inflamatuvar hastalıklar olabileceği tezini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Otoimmünite, Enflamasyon, Benign Prostat Hiperplazisi, Kronik prostatit, FOXP3, Regülatuar T hücreleri

Abstract

Objective: We aimed to evaluate the number and function of regulatory T (Treg) cells in peripheral blood and prostate tissues of patients with histopathologically diagnosed benign prostatic hyperplasia (BPH) and asymptomatic chronic prostatitis.

Material and Methods: Blood and histopathological data of 19 patients (BPH=10, ACP=9) that underwent transurethral prostate resection were evaluated. Treg cell count in peripheral blood and prostatic tissue with flowcytometry, Forkhead box P3 (FOXP3) expression in prostatic tissue by reverse transcription polymerase chain reaction (PCR), and IL-17 measurement in blood samples with ELISA were performed.

Results: Flowcytometric analyses showed that mean CD4+T cell count and mean FOXP3 levels in both peripheral blood (CD4+T, p= 0.752; FOXP3, p= 1.000) and prostate tissue (CD4+T, p= 0.458; FOXP3, p= 0.590) were higher in the BPH group compared to the chronic prostatitis group. However this difference was not statistically significant. Similarly, the mean blood IL-17 levels were also higher in BPH groups, but the difference was not statistically significant (p= 0.870). The PCR analyses showed that mean FOXP3 gene expression in the tissue was higher in the chronic prostate group, but again there was no statistically significant difference between the groups (p= 0.116).

Conclusion: Since no statistically significant difference was found between BPH and chronic prostatitis in terms of Treg cell number and function in peripheral blood and prostatic tissue, our study supports the thesis that both these pathologies could be autoimmune inflammatory diseases.

Keywords: Autoimmunity, Inflammation, Benign Prostatic Hyperplasia, Chronic prostatitis, FOXP3, Regulatory T cells

Yazışma Adresi: Erhan ATEŞ, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji ABD, Aydın, Türkiye, Telefon: +90-506-5323143, Mail: drerhanates@yahoo.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-9677-5673,0000-0003-3921-464X,0000-0003-1242-7434,0000-0003-1703-2175,0000-0002-3353-6595,0000-0003-2469-9728,0000-0003-4101-7565

Geliş tarihi: 3.11.2020

Kabul tarihi: 27.11.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.820604

INTRODUCTION

Prostatic inflammation is a common condition in prostate fluid and tissue samples, and it is seen in up to 70% (1-4) of needle biopsy samples and up to 100% of transurethral resection (TURP) tissue samples (4). Although the presence of prostatic inflammation is well defined, its etiology has not been clarified yet. Potential factors such as bacterial infections, intraprostatic urinary reflux, chemical inflammation, hormones, diet, metabolic syndrome, and autoimmunity have been suspected in the etiology, however multifactorial causes are more likely (5).

Prostate is an immunocompetent organ and its immune response is primarily T lymphocyte-mediated. This lymphocyte class constitutes more than 90% of prostate lymphocytes in both epithelial and stromal regions (6). In particular, regulatory T-cells (Treg) are mainly located in the fibromuscular stroma, while cytotoxic T-cell (cluster of differentiation-8 [CD-8]) infiltrates are primarily distributed around the periglandular area (6).

Tregs are a subset of CD4+T cells that act as immunosuppressants by suppressing unwanted inflammatory responses to self-antigens and thus play a role in maintaining immune homeostasis. Tregs, which make up 5-10% of CD4 + T cells, can be identified by the expression of the Forkhead box P3 (FOXP3) transcription factor and high surface expression of CD25. These cells function through a variety of mechanisms, including production of immunosuppressive cytokines such as transforming growth factor (TGF)-beta and interleukin (IL)-10, which inhibit cell-to-cell contact (7) and antigen-specific T cell responses (8). The most common patterns seen in autoimmune diseases are low number of normal functioning Tregs or normal number of low-functioning Tregs. Many issues regarding Tregs' control of autoreactivity are still being investigated (9).

Inflammatory infiltrates are seen in histological examinations of almost all surgical benign prostatic hyperplasia (BPH) specimens. Seventy percent of the infiltrate is T cells, 15% B cells, and 15% macrophages and mast cells. While T cell density increases with aging, this increase is reported as high as 28-fold in BPH patients (10). Nowadays, the hypothesis that BPH is an immune-mediated inflammatory disease with a localized autoimmune condition has become increasingly accepted (10-12). Jin *et al.* reported that Treg cell count was low in peripheral blood taken from BPH patient and almost nonexistent in severely inflamed prostate tissue (13). Bai *et al.* determined that in patients with chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome (CP / CPPS, category III prostatitis), FOXP3 mRNA and transforming growth factor beta 1 (TGF-1) levels were significantly lower, but serum tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) levels were higher than in control patients. They demonstrated that functional defects of Treg cells may play a role in the pathogenesis of benign inflammatory prostate pathology such as CP / CPPS and re-

vealed autoimmune background of these diseases (14).

The results obtained from limited number of studies have led to the idea that Treg cell number and function should be similar in diseases such as BPH and chronic prostatitis, both of which are thought to involve autoimmune inflammation. In this study, we aimed to investigate and compare the autoimmune inflammatory infrastructure of these diseases by evaluating the number and function of Treg cells in peripheral blood and prostate tissues of patients with histopathologically diagnosed BPH and chronic prostatitis.

MATERIAL and METHODS

The study was planned according to the principles of the Helsinki Declaration. After the approval of the local ethics committee (Protocol No: 2017/1082), blood and histopathological data of 19 male patients that had lower urinary tract symptoms and underwent TUR-P with a clinical diagnosis of BPH between February 20, 2017 and February 20, 2018, were evaluated. Since prostatic inflammation was detected in 70% of needle biopsy samples and almost 100% of transurethral resection (TURP) tissue samples, we preferred to evaluate patients who underwent TUR-P in our study. The Treg cells were counted by flow cytometry. FOXP3 levels were determined by reverse transcription polymerase chain reaction method in the immunology laboratory. Flowcytometric method and polymerase chain reaction(PCR) analysis were preferred because of their accuracy and due to the fact that they are not dependent on the individual evaluations like immunohistochemical analysis. The IL-17, which is a Treg cell product, was also evaluated in the biochemistry laboratory with ELISA kit. Patients were divided into two groups as BPH and chronic prostatitis according to their histopathological results. Treg cell count and FOXP3 gene expression results of both groups were compared. Patients with cancer diagnosis and immunological disorders were excluded from the study.

Flow Cytometric Evaluation

Tissue samples were prepared for antibody treatment by processing with Medicon tissue disruptor. They were placed in the Medicon containing 1.5 cc isotonic (flowsheath) buffer. Suspension was obtained with tissue lysis device. Fifty microliters of patient blood / tissue sample was placed in the sampling container. Two separate sample containers were used for blood and tissue samples. Five microliters of fixative reagent was added into each tube and samples were vortexed immediately. The samples were incubated at room temperature for 15 minutes and vortexed again after incubation. Three hundred microliters of permeabilizing reagent was added into each tube and 10 μ L fluoroconjugated antibodies against intracellular epitopes and surface molecules (CD45 – Kro, CD4 – FITC, CD25 – PC7, FoxP3-Alexa Fluor647) were added into each tube. Samples were vortexed and incubated at room temperature for 20 minutes. Three milliliters of the sample was centrifuged at 500g for 5 minutes and subjected

to another wash to allow concentration of cells and ultimately increase the signal for rapid analysis in flowcytometry. After centrifugation, the supernatant was discarded and the pellet was resuspended in 0.5 ml 1/10 diluted final reagent (PerFix-nc). The samples were then analyzed in Beckman Coulter Navius 3 L10C flowcytometry device.

FOXP3 Quantitative Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (PCR)

RNA extraction: Tissue samples were obtained from patients with BPH (n=10) and chronic prostatitis (n=9). RNA was extracted using the Gene Jet RNA extraction kit (ThermoFisherScientificInc.). Total RNA was measured by spectrophotometric analysis (ThermoNanoDrop™2000Spectrophotometer).

Reverse Transcription: cDNA synthesis was performed according to the manufacturer's instructions with random hexamer primers and reverse transcriptase enzyme provided in the First Strand cDNA Synthesis Kit (ABMGood, USA). The reverse transcription reaction incubation conditions were 5 minutes at 25°C, followed by 1 hour at 42°C and 5 minutes at 70°C.

Quantitative real-time polymerase chain reaction (qPCR): qPCR analysis to determine expression levels was performed with Step One Real Time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). The qPCR primers and probes that were used were *Foxp3* (Hs01085834_m1) and *GAPDH* (Hs02758991_g1) (endogenous control for normalization) from the pre-designed Taq Man gene expression assays. The cycling conditions were initial incubation at 95°C of 10 minutes, followed by 40 cycles of denaturation for 15 seconds at 95°C and extension for 1 minute at 60°C.

Detection of IL-17 by ELISA

Venous blood samples were stored in tubes without anticoagulants. After 30-60 minutes incubation time, samples were centrifuged at 1000g for 10 minutes. Serum samples were separated immediately, and stored at -80°C for collective IL-17 ELISA tests. Serum IL-17 levels were analyzed by using commercial Fine Test kit (Catalog No; EH3267, Wuhan FineBiologicalTechnologyCo., Ltd., EastLikeHigh-Tech Development District, Wuhan, China). Test results were measured with an ELISA plate reader (ELX800, BioTek Instru-

ments, Inc. Winooski, Vermont, USA) at 450 nm. According to the manufacturer's data, the detection limit was 18.75 pg / ml, the intra and inter-assay coefficient of variation (CV) was 8%, and the reading range was 31.25-2000 pg / ml. The procedure was applied without any changes in line with the manufacturer's instructions.

Statistical Analyses

All data were transferred to the SPSS 25 statistical program. Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate whether the distribution of continuous variables was normal. Descriptive statistics were presented as mean \pm SD. Comparisons between two groups of independent variables that were not normally distributed were done by using the Mann-Whitney U test, while normally distributed independent variables were analyzed by using the independent Student T test. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

The mean age of 19 patients was 69.9 ± 8.8 years, and the mean PSA value was 3.71 ± 2.3 ng / mL. The pathological examination indicated that 10 patients had BPH and 9 patients had asymptomatic chronic prostatitis. The mean CD4 + T cell count in peripheral blood was $0.8 \pm 0.41\%$ in the BPH group (**Figure 1**), $0.76 \pm 0.37\%$ ($p = 0.752$) in the chronic prostatitis group (**Figure 2**). Meanwhile, the mean CD4 + T cell count in the prostate tissue was $32.54 \pm 44.69\%$ in the BPH group, and $14.76 \pm 29.15\%$ ($p = 0.458$) in the chronic prostatitis group. The mean FOXP3 inflow cytometric measurements from blood samples were $1.03 \pm 0.92\%$ in patients with BPH and $0.93 \pm 0.29\%$ ($p = 1.000$) in patients with chronic prostatitis, while in tissue samples they were $3.5 \pm 3.44\%$ in patients with BPH and $2.72 \pm 3.67\%$ ($p = 0.590$) in patients with chronic prostatitis (**Table 1**). The PCR analyses showed that mean FOXP3 gene expression levels in the tissue was $0.00659 \pm 0.00612 \Delta Ct$ in patients with BPH and $0.01554 \pm 0.01456 \Delta Ct$ in patients with chronic prostatitis. There was no significant difference between the two groups ($p = 0.116$). Similarly, there was no significant difference between the two groups in terms of mean blood IL-17 levels with 254.70 ± 282.32 pg / ml in BPH patients and 216.93 ± 167.34 pg / ml in patients with chronic prostatitis ($p = 0.870$).

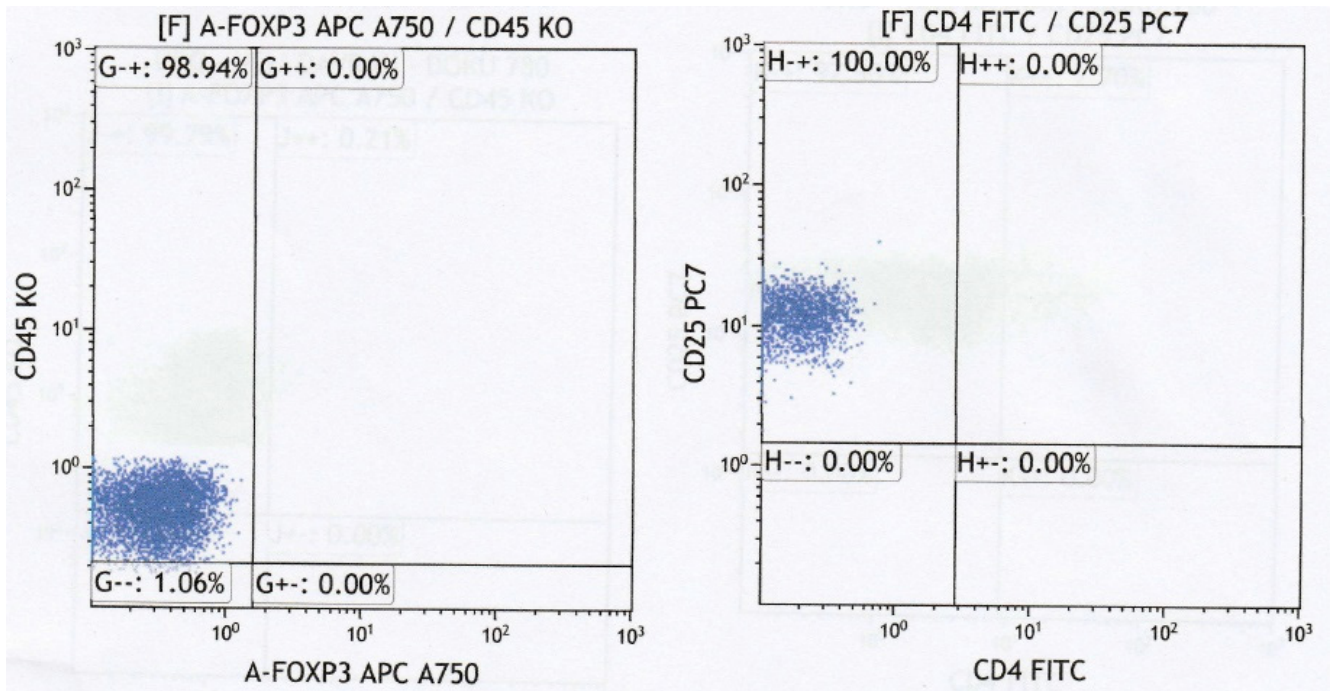


Figure 1. Flowcytometric evaluation in BPH

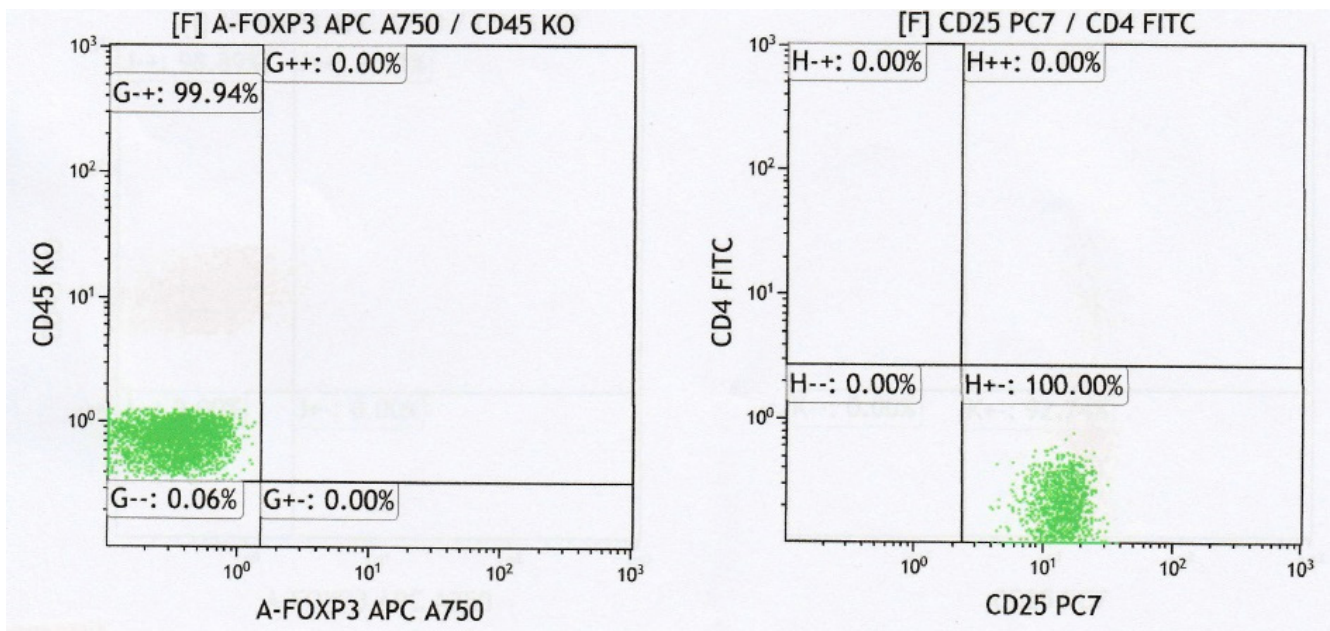


Figure 2. Flowcytometric evaluation in chronic prostatitis

Table 1. Comparison of blood and tissue analysis of both groups

	BPH (n:10)		Chronic Prostatitis (n:9)		P Value
	Mean	SD	Mean	SD	
Age year	69,50	10,05	70,44	7,91	0,824
PSA, ng/mL	3,64	2,47	3,79	2,30	0,887
Flow Cytometry Blood, (%)					
CD45	93,26	10,78	97,01	3,75	0,326
CD25	99,28	1,42	96,81	9,58	0,247
CD4	0,80	0,41	0,76	0,37	0,752
FOXP3	1,03	,92	0,91	0,29	1,000
Flow Cytometry Tissue, (%)					
CD45	97,26	8,67	98,38	2,91	0,155
CD25	98,05	4,38	100,00	,00	0,083
CD4	32,54	44,69	14,76	29,15	0,458
FOXP3	3,50	3,44	2,72	3,67	0,590
Tissue FoxP3 gene expression by PCR, ΔCt	0,00659	0,00612	0,01554	0,01456	0,116
Blood IL-17 level, pg/ml	254,7047	282,3251	216,9312	167,3445	0,870

BPH: Benign Prostate Hyperplasia, SD: Standart Deviation

DISCUSSION

Considering that non-infectious causes are eight times more common in the origin of chronic inflammatory prostate diseases compared to bacterial prostatitis, autoimmune response is a more likely candidate for their etiology. Whether this immune reaction is initiated by foreign antigens, autoantigens or both is still under investigation (15). Evaluation of surgical samples obtained from BPH patients showed that almost all patients had inflammatory cell infiltration, mostly composed of T lymphocytes. In studies examining the inflammatory cell population in BPH, it has been shown that T lymphocytes make up 70%, B lymphocytes 15% and macrophages and mast cells the other 15% of the population, whereas granulocytes are mostly absent (10,16). This high prevalence of immune cells supports the idea that the prostate is an immunocompetent organ.

Th17 strain, which was defined in the mid-2000s and is different from traditional Th1 and Th2 strains, revolutionized our understanding of the immunopathogenesis of chronic inflammation (17). Th17 cells produce the proinflammatory cytokine IL-17 and regulate host response to extracellular bacterial and fungal pathogens. They gain a high autoimmunogenic potential in cases of hyperresponsiveness and play a role in the pathogenesis of autoimmune diseases such as psoriasis, rheumatoid arthritis, and Crohn's disease by causing the development of chronic immune-mediated tissue destruction via proinflammatory cytokines such as IL-17A, IL-17E, IL-21 and IL-22 (18,19). It has been shown that proinflammatory cytokines released from neighboring inflammatory cells induce cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in epithelial cells, increasing the proliferation rate of cells in the prostate (20). Proinflammatory IL-17 produced by active T cells is increased in patients with BPH and is thought that this overexpression of IL-17 may play a role in elevated COX2 expression and increased prostate cell proliferation rate (20,21). Penna *et al.* have demonstrated that human prostate stromal cells function as antigen-presenting

cells and activate alloantigen-specific CD4 + T cells to produce IFN-gamma and IL-17 (22). It is also thought that prostate stromal cells can induce and protect the autoimmune response (23). A number of prostate antigens, most of which are prostate's secretory products, also function as autoantigens. They have a high proteolytic activity, and when they reach periglandular tissue after epithelial damage, they can break down not only connective tissue cells, but also major matrix areas that allow autoantigenic molecules to gain wide access to the immune system of the prostate (10,24,25). All this information supports the efficacy of autoimmune mechanism in chronic inflammatory pathologies of the prostate such as BPH and asymptomatic chronic prostatitis.

Treg cells are a subpopulation of T cells with immunosuppressive function. They show their immunosuppressive effects by secreting suppressing cytokines such as IL-10 and TGF- β , by decreasing the local concentration of IL-2, triggering apoptosis, and stopping the cell cycle in cell-to-cell contact (8). Information on the role of Treg cells in the prostate is limited. Recently, Davidsson *et al.* have reported increased number of stromal CD4 + Tregs in patients with post-atrophic hyperplasia and prostate cancer (26). Jin *et al.* detected low Treg cell count in peripheral blood taken from BPH patients, but they found high Treg infiltration in prostate tissue with mild or moderate inflammation (13). They also found that Treg cells almost disappeared in severely inflamed prostate tissue, and suggested that this inconsistency was caused by the use of different patient samples (13). The transcription factor called FOXP3 controls the Treg cell system and is the most specific marker of these cells (27). Decrease in FOXP3 expression has been linked to human immune disorders (28). Bai *et al.* observed a lower FOXP3 mRNA expression level in CP / CPPS patients compared to the healthy control group and reported that functional defects of Treg cells may also play a role in the pathogenesis of CP / CPPS (14).

In our study, CD4+FOXP3+ cells and IL-17 levels in peripheral blood and prostate tissue were lower in the chronic prostatitis group than in the BPH group, but this difference was not

significant. Moreover, although tissue FOXP3 gene expression was higher in the chronic prostatitis group, no significant difference was found between the groups. We believe that the fact that there was no significant difference between asymptomatic chronic prostatitis (category type IV) and BPH in terms of Treg number and function supports the hypothesis that inflammation and autoimmunity are factors in the etiopathogenesis of BPH.

Although the small number of patients is a limitation, our pilot study with a limited budget was still able to provide valuable data. Larger studies can be planned to investigate the correlation between Treg cell count and function and histopathological and / or clinical symptom intensity.

As a conclusion, Evaluating Treg cell number and function is an effective method for revealing autoimmune inflammation. Studies suggest that BPH and chronic prostatitis are autoimmune inflammatory diseases. The fact that we did not find any significant difference between the two pathologies in terms of Treg cell number and function in peripheral blood and prostatic tissue supports these theses. Unveiling the irregular immune pathways in the pathogenesis of these diseases can help design new anti-immune inflammatory drugs. Large scale multi-center studies are needed to achieve these goals.

Acknowledgements: This study supported by the Scientific Research Projects Management Unit of Aydin Adnan Menderes University TPF-17050

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Research Contribution Rate Statement Summary:

The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

REFERENCES

1. Delongchamps NB, de la Roza G, Chandan V, Jones R, Sunheimer R, Threatte G, Jumbelic M, Haas GP. Evaluation of prostatitis in autopsied prostates--is chronic inflammation more associated with benign prostatic hyperplasia or cancer? *J Urol* 2008; 179:1736-40.
2. Potts JM: Prospective identification of National Institutes of Health category IV prostatitis in men with elevated prostate specific antigen. *J Urol* 2000; 164:1550-3.
3. Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP, Bostwick DG, Somerville MC, Rittmaster RS. Examination of the relationship between symptoms of prostatitis and histologic inflammation: baseline data from the REDUCE chemoprevention trial. *J Urol* 2007; 178:896-901.
4. Nickel JC, Downey J, Young I, Boag S. Asymptomatic inflammation and/or reinfection in benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 1999; 84:976-81.
5. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, Nakai Y, Isaacs WB, Nelson WG. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 256-69.
6. Bostwick DG, de la Roza G, Dundore P, Corica FA, Iczkowski KA. Intra epithelial and stromal lymphocytes in the normal human prostate. *Prostate* 2003; 55: 187-93.
7. Shevach EM. Mechanisms of foxp3+ T regulatory cell-mediated suppression. *Immunity*. 2009;30:636-45
8. Sakaguchi S. Naturally arising CD4+ regulatory T cells for immunologic self tolerance and negative control of immune responses. *Ann Rev Immunol* 2004;22:531-62.
9. Valenci A, Lipsky PE. CD4+CD25+FoxP3+ regulatory T cells in auto immune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007 Nov;3(11):619-26.
10. Steiner GE, Stix U, Handisurya A. Cytokine expression pattern in benign prostatic hyperplasia infiltrating T cells and impact of lymphocytic infiltration on cytokine mRNA profile in prostatic tissue. *Lab Invest* 2003;83:1131- 46.
11. Kramer G, Steiner GE, Handisurya A, Stix U, Haitel A, Knerer B, Gessl A, Lee C, Marberger M. Increased expression of lymphocyte-derived cytokines in benign hyperplastic prostate tissue, identification of the producing cell types, and effect of differentially expressed cytokines on stromal cell proliferation. *Prostate* 2002;52:43-58.
12. Steiner GE, Newman ME, Paikl D, Stix U, Memaran-Dagda N, Lee C, Marberger MJ. Expression and function of pro-inflammatory interleukin IL-17 and IL-17 receptor in normal, benign hyperplastic, and malignant prostate. *Prostate* 2003;56:171-82.
13. Jin X, Lin T, Yang G, Cai H, Tang B, Liao X et al. Use of Tregs as a cell-based therapy via CD39 for benign prostate hyperplasia with inflammation. *J Cell Mol Med*. 2020 May;24(9):5082-96.
14. Bai J, Wang S, Liu J, Ye Z, Yu X, Xi Q et al. Characterization of circulating CD4+ CD25 high regulatory T cells in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2010; 75: 938-42.
15. Daniels N, Ewing S, Zmuda J, Wilt T, Bauer D. Correlates and prevalence of prostatitis in a large community-based cohort of older men. *Urology* 2006;66(5):964-70.
16. Theyer G, Kramer G, Assmann I, Sherwood E, Preinfalk W, Marberger M et al.. Phenotypic characterization of infiltrating leukocytes in benign prostatic hyperplasia. *Lab Invest* 1992;66:96-107.
17. Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage. *Curr Opin Immunol* 2006;18:349-56.
18. Wan YY, Flavell RD. How diverse- CD4 effector T cells and their functions. *J Mol Cell Biol* 2009;1:20-36.
19. Nakae S, Nambu A, Sudo K, Iwakura Y. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17- deficient mice. *J Immunol* 2003;171:6173-7.
20. Kramer G, Marberger M. Could inflammation be a key component in the progression of benign prostatic hyperplasia? *Curr Opin Urol* 2006; 16:25-9.
21. Wang L, Yang JR, Yang LY, Liu ZT. Chronic inflammation in benign prostatic hyperplasia: implications for therapy. *Med Hypotheses* 2008; 70:1021-3.
22. Penna G, Fibbi B, Amuchastegui S, Cossetti C, Aquilano F, Laverny G et al. Human benign prostatic hyperplasia stromal cells as inducers and targets of chronic immuno-mediated inflammation. *J Immunol* 2009; 182:4056-64.
23. De Nunzio C, Kramer G, Marberger M, Montironi R, Nelson W, Schröder Fb et al. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur Urol* 2011; 60:106-17.
24. Ablin RJ, Gonder MJ, Soanes WA. Localization of immunoglobulins in human prostatic tissue. *J Immunol* 1971 Aug;107(2):603-4.
25. Ponniah S, Arah I, Alexander RB. PSA is a candidate self antigen in autoimmune chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Prostate* 2000;44:49-54.
26. Davidsson S, Andren O, Ohlson AL, Carlsson J, Andersson SO, Giunchi F et al. FOXP3+ regulatory T cells in normal prostate tissue, postatrophic hyperplasia, prostatic intra epithelial neoplasia, and tumor histologic lesions in men with and without prostate cancer. *Prostate*. 2018;78(1):40-7.
27. López-Hoyos M, Segundo DS, Fernández-Fresnedo G, Marin MJ, González-Martin V, Arias M. Regulatory T cells in renal transplantation and modulation by immunosuppression. *Transplantation* 2009; 88: 31-9.
28. Gupta S, Shang W, Sun Z. Mechanisms regulating the development and function of natural regulatory T cells. *Arch Immunol Ther Exp*. 2008;56:85-102.

Konjenital Nazolakrimal Kanal Tıkanıklıklarında Yeniden-Problama Nedenlerinin Araştırılması

Investigation of Reasons for Re-probing in Congenital Nasolacrimal Canal Obstructions

Selma URFALIOĞLU¹, Gökhan OZDEMİR¹, Mete GULER¹, Gamze Gizem DUMAN¹, İsmail EVGİN¹, Feyza CALISIR²

¹ Kahramanmaraş Sutcu İmam University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Kahramanmaraş, Turkey.

² Kahramanmaraş Sutcu İmam University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Kahramanmaraş, Turkey.

Amaç: İlk problemanın başarısız olmasına neden olan ikinci problama uygulamasını gerektiren faktörlerin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu Retrospektif vaka serisine, Ocak 2010 ile Aralık 2019 arasındaki Konjenital nazolakrimal kanal tıkanıklığı (KNLKT) tanısı alan ve nazolakrimal kanal (NLK) sondası ile tedavi edilen hastalar dahil edildi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesinde bu yıllar arasında KNLKT tanısı alan ve NLK sondası ile tedavi edilen hastaların dosyaları incelendi. Hastaların cinsiyet, yaş, konsültasyon notları, operasyon kayıtları, yeniden probing uygulama sayıları ve sistemik hastalık varlığı gibi özellikleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 110 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 17,55±5,40 (9-34) ay ve 46 kadın (% 41,8), 64 erkek (% 58,2) idi. İlk probing sonrası semptomlarda düzelme gösteren 93 hasta (% 84,5) başarılı kabul edilirken, benzer semptomları olan 17 hastada (% 15,5) probingin başarısız olduğu kabul edildi. Yaşı 18 aydan küçük veya daha büyük olan hastaların gruplandırılması, araştırma başarısı açısından benzer başarı oranlarına sahipti (p=0,250). Cinsiyet (p=0,953) ve lateralite bakımından başarı oranında fark bulunamadı (p=0,116). Sekonder sondalama planlanan 14 hastada lokal hastalıklar (burun boşluğu sorunları, kanaliküler daralma, anatomik varyasyon vs.) tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamız, cinsiyet, yaş veya lateralitenin araştırmanın başarısı üzerinde hiçbir etkisi olmadığını öne süren diğer çalışmalarla uyumludur. İlk araştırma başarısız olursa, ilk hatanın altında yatan nedenlerin ele alınması ve araştırılmasını da içeren kapsamlı bir yönetim planı, ikinci araştırmadan önce uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Nazolakrimal kanal tıkanıklığı, Konjenital, Probing

Abstract

Objective: It was aimed to show the factors leading to failure of first probing, necessitating second probing application.

Material and Methods: In this retrospective case series, patients diagnosed with congenital nasolacrimal duct obstruction (CNLDO) between January 2010 and December 2019 and treated with a nasolacrimal duct (NLD) probe were included. The files of patients diagnosed with CNLDO and treated with NLD probing between these years at Kahramanmaraş Sutcu İmam University Medical Faculty Hospital of were reviewed. Patients characteristics including sex, age, consultation notes, operation records, re-probing number and existence of systemic disease were recorded.

Results: A total of 110 patients were recruited into the study finally. The mean age of patients was 17.55±5.40 (9-34) months and 46 female (41.8%), 64 male (58.2%). While the ninety three patients (84.5%) showing improvement of symptoms after the first probing considered successful, 17 patients (15.5%) having similar symptoms regarded failed probing. Grouping patients with age less than ≤18 months or more had similar success rates with regard to probing success (p=0.250). No difference in success rate was found for gender (p=0.953) and laterality (p=0.116). Local diseases (nasal cavity problems, canalicular narrowing, anatomical variation etc.) were detected in 14 patients, who have been planned for secondary probing.

Conclusion: Our study is in congruity with other studies claiming no effect of sex, age or laterality on probing success. If first probing fails, a thorough management plan including also exploration and handling of reasons underlying the first failure should be implemented before second probing.

Keywords: Nasolacrimal duct obstruction, Congenital, Probing

Yazışma Adresi: Selma URFALIOĞLU, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD, Kahramanmaraş, Türkiye, Telefon: +90(344)3003366, Mail: sakyol03@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-3709-6988, 0000-0002-0257-9883, 0000-0002-6232-8445, 0000-0001-8690-7436, 0000-0001-9142-2505, 0000-0002-8882-4666

Geliş tarihi: 20.10.2020

Kabul tarihi: 25.11.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.813607

INTRODUCTION

Congenital nasolacrimal duct obstruction (CNLDO) has been thought to arise from insufficient canalization of epithelial cells on inferior tip (Hasner valve) of nasolacrimal duct. Patients generally apply with tearing and crusting in newborn or infancy period and examination may reveal epifora, mucopurulent secretion efflux from the punctum on digital pressure, recurrent conjunctivitis and dacryocystitis in advanced cases (1,2).

The course of obstruction may vary and the cases has been reported to open spontaneously above 90% by the first year (3). The massage over sac region with an aim to increase hydrostatic pressure in order to rupture the membrane in the inferior end may be applied to facilitate spontaneous opening in CNLDO cases (4). When massage therapy fails, the best option is nasolacrimal duct (NLD) probing, which is an intervention to open the obstructed end mechanically. When this is not achieved, it may be re-tried or other options such as silicon tube implantation or balloon dacryocystoplasty may be applied (5,6).

In this study, we aimed to show the factors leading to failure of first probing, necessitating second probing application.

MATERIAL and METHODS

The clinical study was performed as a single-center and retrospectively. The files of patients diagnosed with CNLDO and treated with NLD probing between January 2010 and December 2019 at Kahramanmaraş Sutcu Imam University Medical Faculty Ophthalmology department were reviewed. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Approval for the study was granted by the clinical Research Ethics Committee of Kahramanmaraş Sutcu Imam University Medical Faculty.

The diagnosis of CNLDO was done based on clinics, history and fluorescein clearance test. For this test, a drop of 2% fluorescein solution was instilled into the lower conjunctiva fornix of both eyes. The fact that the paint was cleaned after five minutes was considered as obstruction. The massage treatment were proposed priorly for infants less than nine months of age. Cases whose massage therapy failed with persistent symptoms of recurrent mucopurulent conjunctivitis, underwent probing. As the inclusion criteria in the study; patients characteristics (sex, age at the intervention time), consultation notes, operation records, re-probing number and existence of any systemic disease were recorded. Patients lacking postoperative records with insufficient follow-up were excluded from the study.

Probing Procedure

Probing was done under inhalation anesthesia with laryngeal mask. After the operation field is cleaned with bati-

cone, a prob, one side is 25 mm long dilator, the other side is 0,70 mmx45 mm (22G) prob was used for the procedure. Following upper punctum dilatation, prob was inserted vertically into the punctum, and then horizontally advanced in canaliculus. When reached nasal wall of the sac, prob was retracted slightly and turned into 90° vertical position and forwarded through nasolacrimal duct until rupture of the membrane felt. After the probing, irrigation with diluted 1/3 methylene blue solution was done and the dye was aspirated with a catheter from inferior meatus, confirming the maintenance of passage. Bilateral probing was applied in bilateral cases in one session. Topical antibiotic and steroid combination therapy was given postoperative one week, four times a day. Follow-up examination comprised of query of tearing and fluorescein clearance test. Disappearance of tearing, no epifora on examination, and a successful fluorescein clearance test with no pooling of dye were accepted success criteria for probing intervention. In spite of probing, when persistence of obstruction with clinical presentation and history was detected, unsuccessful outcome was recorded and the second probing was planned with the same technique.

Statistical analysis

SPSS (SPSS Inc., Chicago, Ill, USA) statistics program was used for statistical comparisons. The numeric variables were presented mean±standard deviation, categorical variables frequency and percentage.

RESULTS

A total of 110 patients were recruited into the study finally. The mean age of patients was 17.55±5.40 (9-34) months and 46 female (41.8%), 64 male (58.2%) included into the study. Forty-one patients (37.3%) had right probing, 41 (37.3%) had left and 28 (25.5%) had bilateral nasolacrimal duct probing in the same session. The distribution and general characteristics of patients were demonstrated in (**Table 1**).

Ninety-three patients (84.5%) showing improvement of symptoms after the first probing considered successful, while 17 patients (15.5%) having similar symptoms regarded failed probing. The mean age was 17.35±5.46 months and 18.64±5.02 months in successful and failed groups respectively, demonstrating similar mean age features ($p=0.266$). Grouping patients with age less than ≤18 months or more had similar success rates with regard to probing success ($p=0.250$), shown in (**Table 2**).

Among 17 failed patients, second probing was implemented in 16 patients, one patient couldn't be operated due to inconvenience of general health status. In second probing group, two patients had Down syndrome, one hydrocephalus, one Down syndrome plus hypothyroidism.

The consultation notes of failed patients were reviewed and seven patients had some medications for some other diseases due to influenza, allergic rhinitis and concha hypertrophy. Following their treatment for the second conditions,

second probing was applied due to continuing tearing and crusting. In the first probing records during the operation, it was noticed that four patients had canalicular narrowing, two had anatomical variations in nasolacrimal canal, one had cleftlip with meanline defect affecting the lacrimal passage. Other three patients revealed no sign of pathology. Local and systemic diseases distributions of patients scheduled for the second intervention are shown in (**Table 3**).

Follow up showed that 13 patients among 16 failed patients had less symptoms and findings after second probing. Failure after these cond probing was seen in three patients due to canalicular narrowing in one patient and nasolacrimal canal variation in two patients whose nasolacrimal duct silicon tube intubation was done due to continuation of symptoms.

Table 1. General characteristics of patients with and without secondary probing.

	No secondary intervention	Secondary intervention	p
Age (month)	17,35±5,46	18.64±5.02	0.266
Sex (F/M)	39/54	7/10	0.953
Associated systemic disorder	0	4	0.001*
Associated local disorder	0	14	0.001*
Right side involvement (R/L)	38/32	3/9	0.116
Bilateral cases	23	5	0.684

Mann -whitney *U* test,
Chi-square test
*p≤0.05, The difference between the groups was statistically significant

Table 2. ≤18 month and >18 month patients distributions and percentages.

	Successful	Unsuccessful	Total
≤ 18 month number of patients (n) (%)	62 (87.3%)	9 (12.7%)	71 (100%)
> 18 month number of patients (n) (%)	31 (79.5%)	8 (20.5%)	39 (100%)

Chi-square test
p=0.250

Table 3. Local and systemic diseases distributions of the second intervention patients.

Associated systemic disorder	Number (n)
Down syndrome	2
Hydrocephalus	1
Down syndrome + hypothyroidism	1
Associated local disorder	
Nasal passage problems (influenza, allergic rhinitis and concha hypertrophy)	7
Anatomical variations in nasolacrimal canal	2
Canalicular narrowing	4
Cleftlip with meanline defect	1

DISCUSSION

In the treatment of congenital nasolacrimal duct obstruction, a follow up approach according to the age and history of symptoms has been accepted widely due to high success rate of conservative management (2). While massage therapy is effective for newborns and later ages, the most accepted minimally invasive procedure after the one year is probing (2,5). Literature shows many researches investigating the relationship between probing and age. Studies suggest that conservative therapy should be chosen firstly before one year of age, while probing may be considered for later ages (1,5). Rahim *et al.* in their study evaluating probing success under 1 year of age and above 1 year old, they found success rates of 85% and 72.5%, respectively (7). Similarly, since the success decreases with age, it has been argued that probing is most appropriate for children under 3 years of age (8,9). Increased age may lead to complex obstruction through augmenting the fibrous component of nasolacrimal duct (9-11). However, studies arguing that age, laterality and sex don't have an effect on probing successful so exist (12,13). Our study had a success rate for probing of 87.3% in patients less 18 months of age compared to 79.5% in patients older than 18 months, both of which had similar success rates. Our study is in congruity with other studies claiming no effect of sex, age or laterality on probing success.

When the complaints continues in spite of first probing, a second probing may be tried (14). Re-probing has no standard intervention time and depends on the re-start of the complaints. Many researches indicated an association between age and probing success but it appears that age is not the only risk factor and other factors should also be sought for failed outcomes (15). Our study revealed that the involvement of nasal passage was the commonest reason leading to re-probing. This implies that patients undergoing second probing should be evaluated in ear-nose-throat clinics before reoperation. Causes leading to nasal mucosal edema and congestion such as allergic rhinitis, influenza infection, and concha hypertrophy should be detected and treated before hand to prevent interventional procedures for CNLDO.

Failed probing was related to canalicular narrowing and lacrimal passage variations in our study. When noticed canalicular narrowing during probing, attention should be given to prevent canalicular damage and/or creating false passages (16). In three of four patients whose canalicular narrowing was detected, although second probing was successful to open the passage, silicon tube intubation was required in one patient due to recurrence of the symptoms. Anatomical variations of nasolacrimal passage may not be noticed at the examination. In two patients whose we faced the failure of second probing in the operation room, we decided silicone tube intubation under endoscopy, which showed that nasolacrimal duct opening was located in the middle meatus instead of inferior meatus.

The anesthesia method may differ during CNLDO. It may be introduced in office settings under sedation or general inhalation anesthesia is another common option (17,18). We gave general inhalation anesthesia in operation room to all patients, so we didn't observe any complications (punctum laceration, canalicular damage etc.) arising from pain and sudden movements during the procedure.

Limitations of our study include a relative low number of cases that we culled out patient files from our hospital archive.

In conclusion, Congenital nasolacrimal duct obstruction management requires a planning taking into consideration patient's age and history. If conservative therapy fails, probing is an effective and safe procedure. When first probing fails, a second one may be tried but before that a management plan exploring and handling the reasons underlying the first failure should be implemented.

Conflict of Interest and Financial Status: Our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

Research Contribution Rate Statement Summary: The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

REFERENCES

1. Olitsky SE. Update on congenital nasolacrimal duct obstruction. *Int Ophthalmol Clin.* 2014;54(3):1-7.
2. Takahashi Y, Kakizaki H, Chan WO, Selva D. Management of congenital nasolacrimal duct obstruction. *Acta Ophthalmol.* 2010;88(5):506-13.
3. Avram E. Insights in the treatment of congenital nasolacrimal duct obstruction. *Rom J Ophthalmol.* 2017;61(2):101-6.
4. Karti O, Karahan E, Acan D, Kusbeci T. The natural process of congenital nasolacrimal duct obstruction and effect of lacrimal sac massage. *Int Ophthalmol.* 2016;36(6):845-9.
5. Vagge A, FerroDesideri L, Nucci P, Serafino M, Giannaccare G, Lembo A, *et al.* Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction (CNLDO): A Review. *Diseases.* 2018;6(4):96.
6. Tai ELM, Kueh YC, Abdullah B. The Use of Stents in Children with Nasolacrimal Duct Obstruction Requiring Surgical Intervention: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(3):1067.
7. Rahim S, Nanda R, Gupta D. Result of Probing for Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction in Children Less than 1 Year Versus Children Greater than 1 Year. *JK Science.* 2019;21(4):156-9.
8. Perveen S, Sufi AR, Rashid S, Khan A. Success rate of probing for congenital nasolacrimal duct obstruction at various ages. *J Ophthalmic Vis Res.* 2014;9(1):60-9.
9. Rajabi MT, Abrishami Y, Hosseini SS, Tabatabaee SZ, Rajabi MB, Hurwitz JJ. Success rate of late primary probing in congenital nasolacrimal duct obstruction. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2014;51(6):360-2.
10. Yılmaz T, Yılmaz A, Kırgız A, Taskapılı M. The efficacy and safety of probing as a treatment procedure for congenital nasolacrimal duct obstruction. *Istanbul Med J.* 2013;14(3):191-4.

11. Ali MJ, Kamal S, Gupta A, Ali MH, Naik MN. Simple vs complex congenital nasolacrimal duct obstructions: etiology, management and outcomes. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(2):174-7.
12. Une VL, Kulkarni SS, Nandedkar VS. Effect of Probing in Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction in Children Older Than 2 Years. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2019;56(3):141-5.
13. Valcheva KP, Murgova SV, Krivoshiiska EK. Success Rate of Probing for Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction in Children. *Folia Med (Plovdiv).* 2019;61(1):97-103.
14. Napier ML, Armstrong DJ, McLoone SF, McLoone EM. Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction: Comparison of Two Different Treatment Algorithms. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2016;53(5):285-91.
15. Beato J, Mota, Á, Gonçalves, N, Santos-Silva R, Magalhaes A, Breda J, et al. Factors Predictive of Success in Probing for Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2017;54(2):123-7.
16. Petris C, Liu D. Probing for congenital nasolacrimal duct obstruction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7(7):CD011109.
17. Hung CH, Chen YC, Lin SL, Chen WL. Nasolacrimal Duct Probing under Topical Anesthesia for Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction in Taiwan. *Pediatr Neonatol.* 2015;56(6):402-7.
18. Xiang Q, Gao X, Chen X, Qi J, Fang J. Nasolacrimal Duct Probing for Young Children With Congenital Nasolacrimal Duct Obstructions in China: A 10-Year Systematic Review. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2019;56(6):365-72.

Kolorektal Kanser Hepatik Metastazlarının Saptanmasında Doppler Perfüzyon İndeksi

The Use of Doppler Perfusion Index in the Detection of Colorectal Cancer Hepatic Metastases

Kamil DOĞAN¹, Bilgin Kadri ARIBAŞ²

¹ KSÜ Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

² Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

Özet

Amaç: Kolon kanseri gastrointestinal sistemin en sık görülen kanseri olup önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. En sık yayılım gösterdiği organ karaciğerdir. Hastalığın tanısı anında karaciğerde metastaz varlığı azımsanamayacak derecededir. Takip sürecinde de ayrıca karaciğer metastazları gelişmektedir. Kolon kanserinin karaciğer metastazlarının erken tanısı önemlidir. Erken tanıda karaciğer perfüzyon değişikliklerinin kullanılabilmesi öteden beri çalışma konusu olmuştur. Hepatik arteriyel kan akımında artış yada portal venöz kan akımında azalma ile ortaya çıkan ve hepatic arteriyel kan akımının total karaciğer kan akımına oranını ifade eden Doppler Perfüzyon İndeksi(DPI) olarak tanımlanmış bir kavram bulunmaktadır. Biz de karaciğerde görünür metastazı bulunmayan kolon kanserli hastalarda DPI ile mikrometastaz varlığını tesbit etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Kolon kanseri tanılı ve karaciğerinde görünür metastazı bulunmayan 79 hastanın DPI ölçümlerini yapıp prospektif olarak görünür metastaz gelişimi yönünden takip ettik.

Bulgular: Takibimiz esnasında 2 hastada exitus ve 9 hastada görünür metastaz gelişmiş olup hasta grubumuzda elde ettiğimiz DPI değerleri metastaz varlığını erken tesbit etmede literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç: Ucuz, noninvasiv ve doğrudan ölçüm yapılabilen dupleks renkli Doppler ultrasonografi (RDUS) yöntemiyle, kolorektal kanserli hastaların hepatic metastazlarının erken aşamada tesbit edilebileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Doppler perfüzyon indeksi, Kolon kanseri, Karaciğer metastazı

Abstract

Objective: Colon cancer, which is the most common type of cancer in the gastrointestinal system, is a major cause of morbidity and mortality. It usually spreads over the liver. During the detection of the diseases, the existence of metastases in the liver cannot be overlooked. Additional liver metastases can also be observed in the monitoring period. Early diagnosis of liver metastases in colon cancer bears utmost importance. The use of perfusion changes in liver during the early diagnosis has been a popular research topic. Doppler Perfusion Index(DPI) can be defined as a term which occurs as a result of increasing hepatic arterial blood flow or decreasing portal venous blood flow and denotes the ratio of hepatic arterial blood flow to total liver blood flow. In this respect, the present study aims to detect the existence of micrometastasis using DPI in patients suffering from colon cancer and displaying no signs of visible liver metastasis.

Material and Methods: We measured DPI index in 79 patients suffering from colon cancer and displaying no signs of visible liver metastasis and monitored them in terms of prospectively visible metastasis development.

Results: During the monitoring process, 2 patients developed exitus and 9 patients developed metastasis. Thus, it can be stated that DPI values obtained from our patient group overlapped with the findings in the existing literature in terms of the early diagnosis of metastasis.

Conclusion: Offering an inexpensive and non-invasive method for direct measurement, Duplex Color Doppler Ultrasonography(CDUS) method can be used in the early diagnosis of hepatic metastasis in patients with colorectal cancer.

Key words: Doppler perfusion index, Colon cancer, Liver metastases

Yazışma Adresi: Kamil DOĞAN, Ksü Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye, Telefon: Tlf:03443003342,

Mail: dr.kamil.dogan@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-8558-6295, 0000-0001-8218-1359

Geliş tarihi: 29.01.2020

Kabul tarihi: 13.03.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.824106

GİRİŞ

Gastrointestinal sistemin en sık görülen kanseri olan kolon kanseri dünyada önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (1). En sık görüldüğü yer % 70 oranı ile rektum ve sigmoid kolondur (2). Tümör yayılımı hematojen, lenfatik, direkt, perinöral ya da intraluminal şekillerde olabilmektedir (3). Metastazlar en sık komşu lenf bezleri ve karaciğerdir.

Metastaz araştırmada rutin kullanılan ultrasonografi (US), kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) modaliteleri, metastazları belirgin boyuta ulaştığında saptayabilen, mikrometastaz tesbitinde ise kısıtlılıkları olan yöntemlerdir. Mikrometastaz araştırmada önemli ipucu sayılabilecek çıkış noktamız karaciğer perfüzyonudur. Dinamik sintigrafide kısıtlamaların bulunması üzerine Doppler ultrasonografi (Doppler US) yöntemiyle perfüzyon monitörizasyonu fikri doğmuştur. Karaciğer mikrometastazlarının tesbiti için DPI ve Doppler akım oranı (DFR; Doppler flow ratio) gibi kavramlar üzerinde durulmuştur. Çalışmamızda karaciğer perfüzyon özellikleri ile mikrometastaz gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve metastaz gelişimini öngörmek amacıyla Doppler US ile DPI ve DFR incelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hasta seçimi

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışmanın etik kurul onamı Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alınmıştır. Kolorektal karsinom tanısı ile takip edilen, bilinen karaciğer metastazı bulunmayan 103 hasta, 8 ay prospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilmeden önce, tüm olguların batin US ile karaciğer metastaz varlığı araştırıldı. Karaciğer metastazı görülen veya bilinen karaciğer metastaz tanısı olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca malign-benign ayrımı yapılmaksızın ve lezyon boyutuna bakılmaksızın, karaciğerde yer kaplayan herhangi bir lezyon rastlanan tüm olgular çalışmanın dışında tutuldu. Aşırı abdominal gaz distansiyonu olan hastalar, morbid obez hastalar ile gerek kooperasyon gerekse solunumsal sorunları nedeniyle yeterli nefes tutamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Son 1 ay içinde operasyon geçiren olgular herhangi bir yanılıya yol açmaması amacıyla çalışmaya dâhil edilmedi.

Doppler US İnceleme

12 saatlik açlığı takiben yapıldı. Tüm hastalar 3'er aylık aralıklarla yapılan kontrollerde, karaciğer metastazlarının varlığı US, BT, MRG ya da PET/BT gibi görüntüleme yöntemleri ile araştırıldı. Takipte karaciğer metastazı gelişimi saptanan hastalar metastaz pozitif olarak değerlendirilip daha sonra ilave takibe alınmadı. Takipte metastaz gelişmeyen hastalar 3'er aylık periyotlardaki takipleri haricinde araştırma süresi sonunda kontrole çağrılarak metastaz gelişimi yönünden değerlendirildi. Metastaz negatif 21 hasta çalışma sonunda yapılan çağrıya gelmediğinden son

değerlendirmeleri yapılamadı. 2 hasta ise takip süresinde exitus olduğundan detaylı verilerine ulaşılamayıp sonuçlara dâhil edilmedi. Başlangıçta incelemeye alınan 103 hastanın 79'u çalışma sonunda analiz edildi.

Doppler US ile kaydedilen parametreler

Doppler US inceleme ile hepatik arter (HA) ve portal ven çap, hız ve debileri ölçüldü. Hastaların yaş, vücut ağırlığı, boy, operasyon öyküsü (preoperatif ya da operasyon tarihi), histopatolojik tanısı, kolon kanserinin kolondaki lokalizasyonu, kemoterapi (KT) ve/veya radyoterapi (RT) alıp almadığı ve serum AST, ALT, GGT, total kolesterol değerleri kaydedildi.

Doppler US için 12 saat aç olma şartı arandı. HA ve portal ven dupleks ve RDUS ile (General Electric Logic 9, GE Medikal Sistemleri, Milwaukee, Wis, ABD) supin pozisyonunda, derin inspirasyonda 4 MHz frekansta konveks prob ile değerlendirildi. Öncelikle subkostal gerekli durumlarda sol lateral dekübit pozisyonda interkostal aralıktan yapıldı. Doppler US ile ölçümlerde, damar duvarı ile Doppler sinyali arasındaki açı 60°'nin altında tutuldu.

US incelemede öncelikle karaciğerin yağlanma derecesi 3 grade üzerinden değerlendirilip kaydedildi. Portal ven değerlendirilmesinde; portal hilusta ana portal ven bulunup, intrahepatik sabit çapta seyrettiği segmentte, ekran maksimum büyütülerek çap ölçümü yapıldı. Çap her iki duvarın iç yüzeylerinin arasındaki mesafe olarak ölçüldü. Sonra spektral Doppler ile hız ve debi ölçümü makinenin otomatik ayarları ile yapıldı. HA hız ölçümü arterin lineer seyreden segmentinden otomatik yapıldı. Akım hızı ölçümünde 5 kalp siklusundaki akım hızları izlendikten sonra ortalama ölçüm gerçekleştirildi.

Çalışmada kullanılan parametreler

Lokalizasyon, patolojik tanı, takip süresi (ay), takip modalitesi (US, BT, MRG, PET-BT), HA (çap, hız, debi), portal ven (çap, hız, debi), DPI, DFR, US'de karaciğer (normal-grade 0, yağlı- grade 1, 2, 3), laboratuvar (AST, ALT, GGT, total kolesterol), yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi (VKİ); (kg/m²) ve RT/KT alıp almadığı değerlendirildi.

DFR ve DPI değerleri ise aşağıdaki formüllerle hesaplandı.

Total Karaciğer Kan Akımı= Hepatik arter akımı + Portal ven akımı
DFR= Hepatik arter akımı/Portal ven akımı

DPI= Hepatik arter akımı/Total karaciğer kan akımı

VKİ kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı (VKİ= kg/m²).

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde gösteril-

di. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın anlamlılığı ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle incelendi. DPI ile vücut kitle indeksi, karaciğer fonksiyon testleri, total kolesterol ve US grade arasında anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testiyle araştırıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Nonparametrik verilerin değerlendirilmesinde univariate analizin anlamlı çıkmamasından dolayı multivariate analiz yapılmamıştır.

BULGULAR

Çalışmada toplam 79 (% 100) hasta değerlendirildi. Tipler sırasında 9 (% 11,4) hastada karaciğer metastazı geliştiği görüntüleme modaliteleri ile saptandı. Çalışmadaki toplam 79 (% 100) hastanın 43'ü (% 54,4) erkek ve 36'sı (% 45,6) kadın olup, 9 (% 11,4) hastada metastaz gelişmiş, 70 (% 88,6) hastada metastaz gelişmemiştir. Metastaz gelişmeyen 70 hastanın 39'u (% 56,3) erkek, 31'i (% 43,7) kadın idi. Erkek hastalardan 4'ünde metastaz gelişirken (% 37,5), kadın hastalardan 5'inde (% 62,5) metastaz gelişti. Hastaların yaşları 19 ile 82 arasında (ortalama 58 ± 12) idi. Metastaz gelişmeyen 70 hastanın yaş dağılımı genel yaş dağılımına benzer olmakla birlikte metastaz gelişen 9 hastanın yaşları 39 ile 57 arasında (ortalama 50 ± 5) değişmekteydi.

Vücut ağırlığı kilogram (kg) olarak, boy santimetre (cm) olarak ve VKİ (kg/m^2) şeklinde alındı. Metastaz gelişmeyen yetmiş hastada bu parametreler sırasıyla ortalama değer olarak 73 ± 14 , 164 ± 8 ve 26 ± 6 iken, metastaz gelişen dokuz hastada yine sırasıyla ortalama değer olarak 76 ± 16 , 162 ± 10 ve 29 ± 5 bulundu.

Çalışmamızda rektum ve birlikte sigmoid kolon en sık tutulum lokalizasyonu olarak görülmektedir. Çekumda 1 (% 1,3), çıkan kolonda 13 (% 16,5), hepatik fleksurada 1 (% 1,3), transvers kolonda 4 (% 5,1), splenik fleksurada 3 (% 3,8), inen kolonda 4 (% 5,1), sigmoid kolonda 11 (% 13,9), rektosigmoidde 6 (% 7,6), rektumda 36 (% 45,6) yerleşim mevcuttu.

Daha nadir tipleri de olabilmekle birlikte kolon kanserinde yaklaşık % 95'lik bir oranla en sık histopatolojik tip olan adenokarsinom çalışmamızdaki tüm hastaların tanısı idi.

Metastaz olmayan 44 (% 62) hasta RT almamış iken, 27 hasta (% 38) RT aldı (toplam 50 hasta,

% 63,3). Metastaz olan 27 hasta (% 38) RT almamış iken, 2 hasta (% 25) RT aldı (toplam 29 hasta, % 36,7). Metastaz ol-

mayan 25 (% 35,2) hasta KT almamış iken, 46 hasta (% 64,8) KT aldı (toplam 71 hasta, % 100). Metastaz olan 4 hasta (% 50) KT almamış iken 4 hasta (% 50) KT aldı (toplam 8 hasta, % 100).

İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte US'de karaciğer yağlanma derecesinde artışın metastaz olasılığında azalma ile birlikteliği gözlemlendi.

Toplam 79 olgunun portal ven çapı 5,2 ile 14,9 mm arasında (ortalama 9,5 mm) değişmekteydi.

Portal ven hızı 8,4 ile 84,5 cm/sn arasında (ortalama $18,5 \pm 9,4$ cm/sn) değişmekteydi. Metastaz gelişen 9 hastanın portal ven debi değerleri 202 ile 2077 ml/dk (ortalama 932 ± 644 ml/dk) arasında değişmekteydi. Metastaz saptanmayan 70 olgunun portal ven debi değeri 238 ile 2607 ml/dk (ortalama 851 ± 407 ml/dk) arasında değişmekteydi.

Çalışmamızda genel olarak HA çapı en az 1,9 mm, en fazla 6 mm (ortalama $3,5 \pm 0,6$ mm) bulundu. Genel olarak HA hızı en az 13 cm/sn, en fazla 112 cm/sn (ortalama $32 \pm 15,7$ cm/sn) ölçüldü. HA debisi en az 38 ml/dk, en fazla 610 ml/dk (ortalama $192 \pm 119,9$) idi.

Çalışmamızda DFR, metastaz gelişmeyen 70 hastada en az 0,04, en fazla 0,46 (ortalama $0,19 \pm 0,09$) ve metastaz gelişen 9 hastada en az 0,08, en fazla 0,48 (ortalama $0,24 \pm 0,12$) bulundu. Metastaz gelişiminde incelenen klinik parametreler (**Tablo 1**) ve görüntüleme parametreleri (**Tablo 2**) tablolarında gösterildi. Metastaz gelişimini öngörmede kıyaslanan parametrelerden hiçbirinde (yaş, cinsiyet, lokalizasyon, HA çapı, HA hızı, HA debisi, portal ven çapı, portal ven hızı, portal ven debisi, DFR, DPI, KT ya da RT almış olmak, US ile karaciğerin yağlanma derecesi, vücut ağırlığı, boy, VKİ, takip süresi) istatistiksel anlamlılık bulunmadı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte metastaz gelişen hastalarda DPI ve DFR değerlerinde artış dikkati çekmiştir (**Tablo 2**).

DPI değişimini etkilemede kıyaslanan parametrelerden laboratuvar (AST ve GGT) değerleri ve VKİ istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bunlardan laboratuvar değerleri ile DPI arasında ters yönde yani biri artarken diğeri azalacak şekilde bir ilişki gözlemlendi. VKİ ile DPI arasında ise doğru yönde yani VKİ'nin artışıyla birlikte DPI'de de artış mevcuttu (**Tablo 3**). DPI'yi etkilemesi olası US'de karaciğerin yağlanma derecesi ve KT alma ile ise anlamlı farklılık saptanmadı (**Tablo 4**). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte US'de karaciğer yağlanmasında artış ile birlikte azalan DPI değerleri dikkati çekmiştir.

Tablo 1. Metastaz gelişimi ile ilişkileri değerlendirilen parametreler

Değişkenler	Metastaz Yok (n=70)	Metastaz Var (n=9)	p-değeri
Yaş	59,2±12,4	52,2±8,4	0,109 ^a
Cinsiyet			0,724 ^b
Erkek	39 (%55,7)	4 (%44,4)	
Kadın	31 (%44,3)	5 (%55,6)	
Vücut ağırlığı (kg)	73,3±14,8	76,9±15,9	0,496 ^a
Boy uzunluğu (m)	1,65±0,085	1,63±0,099	0,543 ^a
VKİ (kg/m ²)	26,3±6,1	29,5±5,5	0,157 ^a
RT alımı	26 (%37,1)	3 (%33,3)	1,000 ^b
KT alımı	45 (%64,3)	5 (%55,6)	0,718 ^b
Takip Süresi (ay)	5,5 (2-10)	4 (1-7)	0,424 ^c

^a Student's t testi, ^b Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi, ^c Mann Whitney U testi.

Tablo 2. Metastaz gelişimi ile ilişkileri değerlendirilen US ve Doppler US parametreleri

Değişkenler	Ortalama	Std.Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p-değeri ^a
DFR						0,175
<i>Metastaz Yok</i>	0,25	0,17	0,19	0,04	0,84	
<i>Metastaz Var</i>	0,36	0,26	0,30	0,08	0,93	
HA çap						0,136
<i>Metastaz Yok</i>	3,45	0,62	3,30	1,90	6,05	
<i>Metastaz Var</i>	3,93	0,95	3,94	2,60	5,20	
Portal ven çap						0,877
<i>Metastaz Yok</i>	9,50	1,76	9,45	5,20	14,50	
<i>Metastaz Var</i>	9,78	3,23	9,80	5,40	14,90	
HA hız						0,746
<i>Metastaz Yok</i>	32,63	15,95	29,00	13,00	48,00	
<i>Metastaz Var</i>	34,17	15,03	33,50	16,00	61,00	
Portal ven hız						0,449
<i>Metastaz Yok</i>	18,06	5,83	17,00	8,45	35,00	
<i>Metastaz Var</i>	22,63	23,42	16,00	10,20	84,50	
HA debi						0,165
<i>Metastaz Yok</i>	185,21	85,49	152,00	100,50	590,00	
<i>Metastaz Var</i>	246,72	146,31	224,00	103,00	523,50	
Portal ven debi						0,705
<i>Metastaz Yok</i>	851,19	407,66	772,50	238,00	2607,00	
<i>Metastaz Var</i>	932,00	644,57	575,00	202,00	2077,00	
DPI						0,175
<i>Metastaz Yok</i>	0,19	0,09	0,16	0,04	0,46	

^a Mann Whitney U testi

Tablo 3. DPİ (Doppler Perfüzyon İndeksi) ile vücut kitle indeksi, laboratuvar parametreleri ve US'de karaciğer yağlanma derecesi arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Değişkenler	Korelasyon Katsayısı	p-değeri ^a
Vücut kitle indeksi	0,314	0,005
AST	-0,245	0,055
ALT	-0,212	0,095
GGT	-0,270	0,040
Total Kolesterol	-0,095	0,748
US Grade	-0,181	0,111

^a Spearman'ın Korelasyon testi.

Tablo 4. Kemoterapi Almayan ve Alan Gruplara Göre DPİ Düzeyleri

KT	DPİ
Almayan	0,18 (0,06-0,45)
Alan	0,16 (0,04-0,48)
<i>p-değeri</i>	0,152

Mann Whitney U testi.

TARTIŞMA

Bütün dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan kolon kanseri, günümüzde gastrointestinal sistem kanserleri içinde görülme sıklığı açısından birinci sıradadır (4). Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ön sıralarda yer almasına rağmen kolon kanserleri; erken tanı ile tam tedavi edilebilmektedir (5).

Hastaların % 25'i tanı anında karaciğer metastazına sahiptir. Diğer % 25'inde karaciğer metastazı takipler esnasında genellikle ilk 2 yılda ortaya çıkar (6). Kolon kanserinin karaciğer metastazlarının erken tanısı için önemli çaba sarfedilmiştir (7).

Mikrometastaz düzeyinde karaciğer lezyonlarının akım incelemeleri ile erken safhada tesbit edilmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır (8-12).

Leen ve arkadaşları mikrometastazlı hastalarda dahi total karaciğer kan akımına rölatif olarak HA kan akımının arttığını gösterip bu indekse DPİ demişlerdir. Normal DPİ değerleri olan hastaların 4 yıllık sağ kalımını % 91 olarak bulmuşlardır (6). Karaciğer metastatik hastalığında akım değişikliklerinin aydınlatılmasında birkaç olasılık üzerinde durulmaktadır. Öncelikle karaciğer metastazının beslenmesini HA'dan yapmasından dolayı en temel hemodinamik değişikliğin HA kan akımında artış şeklinde olacağı düşünülmüştür (13, 14). Önerilen diğer bir mekanizma portal venöz akımda azalmadır (14,15,16). Portal venöz akımda azalmanın mezenterik vasküler dirençte artışa neden olan bir vazoaaktif ajan (tümör ya da konakçı tarafından üretilen) yoluyla olduğu savunulmuştur (6,7,14,17). Kruskal ve ark. yaptıkları hayvan çalışmasında endotelial reseptörlerde upregülasyonu göstererek belirgin hepatik metastaz öncesinde spesifik intrahepatik hemodinamik değişikliği invivo olarak göstermişlerdir (6, 7).

Karaciğer metastazlı kolon kanserli hastalar ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştıran ve metastatik hastalarda DPİ değerlerini belirgin yüksek bulan klinik çalışmalar bulunmaktadır (7- 12,18,19). Bununla birlikte portal venöz akımda azalmayı göstermeyen sonuçlar da vardır (20). Metastatik lezyonların gerek büyümesi ve gerek se tedavi sürecinde küçülmesi ile ortaya çıkan boyut değişikliklerinde, bu değişikliklerle uyumlu olarak değişen DPİ değerleri gösterilmiştir (21).

Bu çalışmaların sonucunda kolorektal kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi için hasta seçiminde DPİ'nin yararlı olabileceği önerilmiş (22-24), hatta DPİ ölçümünün kolorektal kanserli hastaların sonografik incelemelerine dahil edilebileceği savunulmuştur (7).

Kantitatif veriler arasındaki tutarsızlıkları ortadan kaldırmak için Doppler US cihazının kalibrasyonu üzerinde de bilgi verilmesi gerektiği belirtilmiştir (25). Çalışmamızda Doppler US cihazımızın kalibrasyonu otomatik olarak yapılmıştı.

Çalışmamızda, tüm arteriyel ölçümler arteria hepatica propriadan yapıldı. Hastaların inceleme öncesi yaklaşık 12 saat aç kalmış olmaları, sağ gastrik ve gastroduodenal arterlerde ortaya çıkan kan akımı değişikliklerinin sonuçlarımıza yansımaları önlemiştir.

Prospektif çalışmamızda tüm hastalar kolon kanserli hastalar olup yeni tanı hastalar kadar, eski tanı ve takip hastaları da bulunmaktaydı. Metastaz gelişen ve metastaz gelişmeyen hastalar arasında DPİ'de literatüre benzer yönde fark izlendi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Daha önceki çalışmalar mikrometastaz düzeyinde perfüzyon değişikliklerini; hepatik arteriyel akımda artışı, portal venöz akımda azalmayı ortaya koymaktaydı (7, 13-16).

Biz prospektif çalışmamızda özellikle “DPİ de belirgin bir eşik değer bulabilir miyiz?” sorusuna cevap aradık. Bununla birlikte metastaz gelişen ve metastaz gelişmeyen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı belirgin farklılık bulamadık.

Literatürdeki belirgin hepatik metastazı olan vakalardan DFR için alt sınır değeri 0,37 ve DPİ için alt sınır değeri 0,27 olarak verilmektedir. Kontrol grubunda DFR için üst sınırı 0,29-0,30 (erkek-kadın), DPİ için üst sınır 0,23-0,26 (erkek-kadın) olarak belirtilmektedir (26). Leen ve arkadaşları, görünürde hepatik metastazı olmayan gruptaki hastalardan DPİ ve DFR düzeyleri normal sınırın yukarısında saptananların takipleri sırasında belirgin karaciğer metastazı ile eksitus olduğunu bildirmekte ve yüksek değere sahip bu hastaların aslında mikrometastazı olan vakalar olduğunu iddia etmektedirler (22). Bizim hastalarımızdan ikisinin erken eksitusu ile DPİ’lerin belirgin yüksek çıkması literatürde tanımlanan tezi destekler niteliktedir.

Çalışmamızda metastazı öngörmede multipl değişken analiz edilmiş olmakla birlikte bunlardan istatistiksel olarak anlamlı bulunan olmamıştır. Bununla birlikte çalışmamızda metastaz gelişen hastalarda hem DPİ hem de DFR değerleri metastaz gelişmeyen hastalardakinden daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda metastatik hastalarda HA debileri daha yüksek bulunmuştur.

Ayrıca karaciğerin yağlanma derecesi ile ters orantı şeklinde metastaz gelişim değerleri bulundu. Ancak bunlar da yine istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürle uyumlu olan bulguların istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasının çalışma grubu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Hepatik akım volümündeki artışın portal akım volümünden daha fazla olması nedeniyle net sonuç DPİ’de artıştır. Obez hastalarda karaciğer yağlanma derecesindeki artış tam tersi şekilde DPİ değerlerini düşürmektedir (25). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde DPİ’nin karaciğer yağlanma derecesi ile istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte belirgin korelasyon göstererek azaldığı gözlenmiştir.

Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda VKİ değerlerinde artış ile DPİ’de artış arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir. Bu bilgiler ve literatür verileri ışığında karaciğerin metastatik hastalığında artması beklenen DPİ değerinin yağlı karaciğer nedeniyle düşme eğilimi, verilerin birlikte yorumlanmasında önemli bir ipucu kabul edilebilir. Artmış DPİ değerlerini yorumlarken gerek metastatik hastalığın gerek se obezitenin ya da her ikisinin bir arada bundan sorumlu olabileceğini akılda tutmak gerekir.

Yine DPİ ile GGT arasında istatistiksel olarak her iki grup için anlamlı farklılık bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte benzer ilişki başta AST olmak üzere diğer laboratuvar değerleri ile DPİ arasında da mevcuttu. Bu ilişki ters yönde olup DPİ değerlerinde artışa karşı laboratuvar değerlerinde düşme şeklindeydi. DPİ’yi etkilemesi olası olan KT görmüş olmak ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar ışığında limitasyonlar da göz önünde bulundurularak kolorektal karsinomlu vaka-

lar üzerinde daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasının yararlı olacağını düşünüyoruz.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. DPİ değerinin metastatik hastalıkta değişimi yanında ikincil parametrelerden etkilenmesi de sözkonusudur (27). Bunlar arasında karaciğer boyutu, karaciğerin yağlanma durumu, bazı enzimler ve VKİ sayılabilir. Ayrıca KT’nin karaciğer üzerine belirgin etkisi ile DPİ değerlerinde değişime neden olması ihtimali bulunmaktadır.

Metastaz gelişim süreci göz önünde bulundurulursa; tanı anında % 25, tanıdan sonraki 5 yılda özellikle ilk 2 yılda % 25’lik metastaz gelişme oranı bildirilmektedir (6). Bizim kontrol süremiz azami 10 ay olmasından dolayı metastaz yok olarak değerlendirdiğimiz hastalar arasında olasılıkla mikrometastazı bulunanlar bulunmaktaydı. Bu hastaların daha önce tanımlanan nedenlerle artmış DPİ değerleri nedeniyle iki grup arasında farklılık kısmen gözden kaçmış olabilir. Bu olasılık göz önüne alınır ise takip süresi kısıtlama olarak kabul edilebilir.

Bizim kontrollerimiz görüntüleme modaliteleri (US, BT, MRG, PET/BT) ile yapıldı. Tüm hastaların hastanemiz bilgisayar bilişim ağından hasta kontrolleri takip edildi. Hastane kayıtlarında 9 hastanın yalnızca 2 tanesi tek başına US ile metastaz tanısı almış, bir hasta ise US, BT ve dinamik kontrastlı karaciğer MRG ile metastaz tanısı alabilmişti. Diğer hastalar tanımlanan diğer modaliteler ile tanı almışlardı. US incelemenin kısıtlılıkları şöyledir; US’nin uygulayıcıya bağımlı olması, hasta kooperasyonu, solunumsal sorunlar, intraabdominal gaz, obezite ve karaciğerde özellikle kubbe gibi zor lokalizasyonlarda milimetrik lezyonlarda suboptimal olmasıdır. Tüm hastalarımıza BT inceleme yapılamamış olması bu yönüyle limitasyonlarımız arasında sayılabilir. Optimal değerlendirme dinamik inceleme (BT ya da MRG) ile mümkün olabilir.

Çalışmamızda hastalar arasında yeni tanı yanında KT ve/veya RT görmüş eski tanıli hastalar bulunmaktaydı. Bu durum da ayrıca bir limitasyon sayılabilir. Özellikle KT görmemiş hastalardan elde edilmiş bir çalışma grubunun daha net veriler getirmesi olasılığı bulunmaktadır.

Sonuç olarak, ucuz, noninvazif ve doğrudan ölçüm yapılabilen dupleks RDUS yönteminin, kolorektal karsinomlu hastaların hepatik metastazlarını ortaya koyabilme açısından yararlı olacağını düşünüyoruz.

Çıkar Çatışması Beyanı: Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışmasını olmadığını beyan ederler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Dahnert W. Colorectal Carcinoma. Shaw R. Radiology Review Manual. 8 th ed. Philadelphia. Williams and Wilkim. 2017; 1062.
2. Değerli Ü. Rektum Kanseri. Cerrahi Gastroenteroloji. 8. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 2011; 299.
3. Nguyen M. Cancer of the colon and rectum. Porter RS. The Merck Manual. 20 th ed. North Wales. Elsevier. 2018.

4. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Smigal C, Thun MJ, et al. Cancer statistic. *CA Cancer J Clin* 2007;57(1): 43-66.
5. Miskovitz P, Betancourt M. What to do you if you get colon cancer. New York: John Wiley & Sons. 1997; 34-43.
6. Kopljar M, Brkjacic B, Doko M, Horzic M. Nature of Doppler perfusion index changes in patients with colorectal cancer liver metastases. *J Ultrasound Med* 2004; 23; 1295-1300.
7. Oktar SÖ, Yücel C, Demirogulları T, Üner A, Benekli M, Erbas G et al.. Doppler sonographic evaluation of hemodynamic changes in colorectal liver metastases relative to liver size. *J Ultrasound Med* 2006; 25; 575-582.
8. Leen E, Goldberg JA, Robertson J, Sutherland GR, McArdle CS. The use of duplex sonography in the detection of colorectal hepatic metastases. *Br J Cancer* 1991; 63; 323-325.
9. Leen E, Goldberg JA, Robertson J, Sutherland GR, Hemingway DM, Cooke TG et al. Detection of hepatic metastases using duplex/color Doppler sonography. *Ann Surg.* 1991; 214; 599-604.
10. Leen E, Angerson WJ, Wotherspoon H, Moule B, Cooke TG, McArdle CS. Comparison of the Doppler perfusion index and intraoperative ultrasonography in diagnosing colorectal liver metastases evaluation with postoperative follow-up results. *Ann Surgery.* 1994; 220; 663-667.
11. Leen E, Anderson JR, Robertson J, O’Gorman P, Cooke TG, McArdle CS. Doppler index perfusion in the detection of hepatic metastases secondary to gastric carcinoma. *Am J Surg.* 1997; 173; 99-102.
12. Leen E, Angerson WJ, Wotherspoon H, Moule B, Cook TG, McArdle CS. Detection of colorectal liver metastases: comparison of laparotomy, CT, US, and Doppler perfusion index and evaluation of postoperative follow-up results. *Radiology.* 1995; 195; 113-116.
13. Leveson SH, Wiggins PA, Giles GR, Parkin A, Robinson PJ. De-ranged liver blood flow in the detection of liver metastases. *Br J Surg.* 1985; 72; 128-130.
14. Yarmenitis SD, Kalogeropoulou CP, Hatjikondi O, Ravazoula P, Petsas T, Siambli D et al. An experimental approach of the Doppler perfusion index of the liver in detecting occult hepatic metastases: histological findings related to the hemodynamic measurements in Wistar rats. *Eur Radiol.* 2000; 10; 417- 424.
15. Hunt TM, Flowerdew AD, Britten AJ, Fleming JS, Karran SJ, Taylor I. An association between parameters of liver blood flow and percentage hepatic replacement with tumour. *Br J Cancer.* 1989; 59; 410-414.
16. Hemingway DM, Cooke TG, Grime SJ, Nott DM, Jenkins SA. Changes in hepatic haemodynamics and hepatic perfusion index during the growth and development of hypovascular HSN sarcoma in rats. *Br J Surg.* 1991; 78; 326-330.
17. Carter R, Anderson JH, Cooke TG, Baxter JN, Angerson WJ. Splanchnic blood flow changes in the presence of hepatic tumour: evidence of a humoral mediator. *Br J Cancer.* 1994; 69; 1025-1026.
18. Leen E, Angerson WJ, Cooke TG, Mc Ardle CS. Prognostic power of Doppler perfusion index in colorectal cancer. Correlation with survival. *Ann Surg.* 1996; 223(2); 199-203.
19. Leen E, Goldberg JA, Angerson WJ, McArdle CS. Potential role of Doppler perfusion index in selection of patients with colorectal cancer for adjuvant chemotherapy. *Lancet.* 2000; 355; 34-37.
20. Roumen RM, Scheltinga MR, Slooter GD, Van der Linden AW. Doppler perfusion index fails to predict the presence of occult hepatic colorectal metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2005; 31; 521-527.
21. Radmard A.R, Abrishami A, Gholamrezanezhad A, Kolahdoozan S, Sedighi N, Taheri AP. Relationship between CT volumetric measurements and Doppler perfusion indices in gastrointestinal liver metastasis. *Radiol med.* 2015; 120; 171-179.
22. Leen E, Goldberg JA, Robertson J, Angerson WJ, Sutherland GR, Cooke TG. Early detection of occult colorectal hepatic metastases using duplex colour Doppler sonography. *Br J Surg.* 1993; 80; 1249-1251.
23. Guadagni S, Pizzutilli A, Mancini E, Varrone A, Palumbo G, Amicucci G. Significance of duplex/colour Doppler sonography in hepatic arterial chemotherapy for patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2000; 26; 381-386.
24. Warren HW, Gallagher H, Hemingway DM, Angerson WJ, Bes-sent RG, Wotherspoon H et al. Prospective assessment of the hepatic perfusion index in patients with colorectal cancer. *Br J Surg.* 1998; 85; 1708-1712.
25. Kimme-Smith C, Hussain R, Duerichz A, Tessler F and Grant E. Assurance of consistent peak-velocity measurements with a variety of duplex Doppler instruments. *Radiology* 1990; 177; 265-272.
26. Leen E, Goldberg JA, Robertson J, Angerson WJ, Sutherland GR, Cooke TG et al. Image-directed Doppler ultrasonography, A Novel technique for the diagnosis of colorectal liver metastases. *J Clin Ultrasound.* 1993; 21; 221-230.
27. Kakkos SK, Yarmenitis SD, Tsamandas AC, Gogos CA, Kalfarentzos F. Fatty liver in obesity: relation to Doppler perfusion index measurement of the liver. *Scand J Gastroenterol.* 2000; 35; 976-980.

İç Anadolu Bölgesinde Çölyak Hastalığının İdiyopatik İnfertilite ile İlişkisi

The Association of Celiac Disease with Idiopathic Infertility in Central Anatolia Region

Sümeysra KOYUNCU¹, Eser KILIC², Gülten Can SEZGIN³, Mehmet YUCESOY³

¹ Erciyes University Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, Kayseri, Turkey

² Erciyes University Medical Faculty, Department of Biochemistry, Kayseri, Turkey

³ Erciyes University Medical Faculty, Department of Gastroenterology, Kayseri, Turkey

Amaç: Çölyak hastalığı (ÇH) genetik predispozisyonu olan bireylerde gluten alımı sonrası ince barsaklarda ortaya çıkan inflamatuvar bir hastalıktır. ÇH birçok jinekolojik ve obstetrik probleme yol açar. Biz İç Anadolu bölgesinde idiyopatik infertilitesi olan hastalarda çölyak hastalığı prevalansını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Jinekoloji ve Obstetrik kliniğinde idiyopatik infertilite tanısı ile izlenen 30 hasta ile en az 1 gebelik öyküsü olan 33 sağlıklı kadın çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların Antigliadin antikor (AGA) Ig G ve Ig M seviyeleri, Antiendomisyal antikor (AEA), Anti doku Transglutaminaz antikor (tTG) ve Ig G/M antikorları ölçüldü. Test sonucu pozitif gelen hastaların üst gastrointestinal endoskopi ve duodenal biyopsileri yapıldı.

Bulgular: Gruplar arasında anemi varlığı, yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından fark yoktu. Hasta grubunda dört hastada AGA Ig A ve yalnızca 1 hastada AGA Ig G pozitif iken kontrol grubunda 3 hastada AGA Ig A pozitif. EMA testi kontrol grubunda yalnızca 1 hastada pozitif ancak hasta grubunda hiçbir hastada pozitif değildi. tTG Ig A antikorları her iki grupta da negatifti. Kontrol grubunda 2 hastada tTG Ig G pozitif. Serolojik testler açısından her iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık yoktu.

Sonuç: İdiyopatik infertilite hastalarında ÇH prevalansı kontrol grubunda benzerdi. Bu hasta grubunda bu ilişkiyi değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Antikorlar, Çölyak hastalığı, İnfertilite

Abstract

Objective: Celiac Disease (CD) is an inflammatory autoimmune disease that occurs in the small intestine of genetically predisposed individuals after gluten intake. CD leads to several gynecological and obstetrical problems. We aimed to investigate the prevalence of CD in patients with the diagnosis of idiopathic infertility in Central Anatolia.

Material and Methods: The study included 30 female patients who had been diagnosed with idiopathic infertility in the Erciyes University Faculty of Medicine, Gynecology and Obstetrics clinic and 33 healthy women with at least one healthy pregnancy. The levels of antigliadin antibody (AGA) IgG/IgM, anti-endomysial antibody (EMA), anti-tissue transglutaminase antibodies (tTG) and IgG/IgM antibodies were measured in all patients and the study group. Upper gastrointestinal endoscopy and duodenal biopsy were performed for the individuals with a positive test result.

Results: There was no significant difference in the presence of anemia, age, and body mass index between the groups. While AGA IgA was positive in four patients and AGA IgG was only positive in one patient in the patient group, AGA IgA was positive in three patients in the control group. In the control group, only one patient had a positive EMA test result; however, there was no positive result in any of the patients in the study group. tTG IgA antibodies were negative in both groups. Two patients had positive test in terms of tTG IgG in the control group. There was no statistically significant difference in terms of serological tests in both groups.

Conclusion: The prevalence of CD in idiopathic infertile patients was similar to the control group. Further studies are needed to evaluate this relationship in this cohort.

Keywords: Antibodies, Celiac disease, Infertility

Yazışma Adresi: Sümeysra KOYUNCU, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji BD, Kayseri, Türkiye, Telefon: +90-5367049543, Mail: sumeyraozberk@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-1159-5818, 0000-0002-0459-8228, 0000-0001-5537- 7882, 0000-0002-5426-9430

Geliş tarihi: 28.07.2020

Kabul tarihi: 07.09.2020

DOI:10.17517 ksutfd.774594

INTRODUCTION

Celiac disease (CD) is a disease that develops as a result of hypersensitivity to gluten found in cereals such as wheat, barley, oats, and rye. It may involve the small intestine mucosa and submucosa, often progresses to malabsorption, and clinical manifestations improve by removing the gluten from the diet (1). It is one of the well-known diseases in the world with an average prevalence of 1-2% in recent studies and observed 2-3 times more frequently in women than in men (2-4).

Patients may present with abdominal pain, dyspepsia, or diarrhea, which are classical symptoms of CD, or with symptoms of multisystemic involvement such as growth retardation, anemia, osteoporosis, infertility and recurrent miscarriages. Infertility is defined as the absence of pregnancy despite having unprotected sexual intercourse for at least one year. Infertility affects 10-15% of couples in the reproductive age group (18-45 years) (5). The infertility ratio is 8-12%, and the ratio ranges from 10% to 20% in Turkey (6).

Some studies have showed the relationship between idiopathic infertility and reproductive problems and CD. They also reported improved fertility after celiac diet in infertile females (7-10).

A study has been investigated association between CD and fertility in infertile North American women and found the prevalence as 5.9% in infertile population. The mechanism of reproductive problems in CD is still unclear.

However, nutritional problems and autoimmune mechanisms are generally the most overrated reasons to explain this relationship.

Anti-TG antibodies that are thought to be present in endometrial endothelial cells, are assumed to bind to these cells. Thus these antibodies may affect the embryo implantation and result in infertility (12).

This study aimed to investigate the persistence of these serological tests for CD in infertility for the first time in our country. We evaluated infertility in CD patients by analyzing three different antibody titers.

MATERIAL and METHODS

The study was carried out in the Department of Internal Medicine in Erciyes University Faculty of Medicine. Before conducting the study, we received Academic Committee approval, as well as Ethics Committee approval (Ethics Committee decision number: 2013/562, Date: 20.08.2013). The study was planned according to the principles of the Helsinki Declaration. All patients included in the study were informed about the tests to be performed. Their written consent form was obtained to perform the tests and the necessary physical examination.

Idiopathic infertility was diagnosed based on the absence of a reason to explain infertility as a result of the examina-

tions in the obstetrics and gynecology clinic. Spermogram, hysterosalpingography (HSG), display of ovulation (with progesterone level on the 21st day of the cycle), pituitary hormones (FSH, LH), and thyroid function tests were evaluated in couples with infertility. Laparoscopy had been performed in some cases, when as needed (when tubal patency could not be monitored in hysterosalpingography (HSG) and pathology of tuba uterina was considered). Idiopathic infertility was diagnosed when these tests resulted in normal values.

The study included primary infertile women (18-40 years of age) who did not have any pathology in HSG and hormone tests, were not diagnosed with CD previously, and whose partners had normal spermogram results. Those with known pituitary or hypothalamic disease, DM, HT, hypothyroidism, hyperthyroidism, polycystic ovarian syndrome (PCOS), or hyperandrogenemia were excluded.

The study involved 30 female patients who met the inclusion criteria and were diagnosed with infertility, and 33 women with fertility, between the ages of 18 and 40.

Serological Evaluation

Venous blood samples were taken from all individuals in the patient and control groups, and EMA IgA, AGA IgG, and IgA were examined using the micro Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay (ELISA) method in the serology laboratory of our hospital. Values

>25 IU/ml for AGA antibodies, and >20 for EMA IgA were considered positive. ELISA BioTek microplate reader and Elx50 microplate washer devices, Sunred human t reader and Elx50 microplate washer devices, Sunred human tTG IgA kit, and Sunred human tTG IgG antibody-ELISA test kits were used for the tTG. Values > 300 ng/ml for tTG IgA and values > 10 µg/ml for tTG IgG were considered positive.

Statistical Methods

The data were evaluated in the IBM SPSS Statistics 21.0 statistics package program. The number of units (n), percentage (%), and mean \pm standard deviation were given as summary statistics. The normal distribution of numerical variables was analyzed with the Shapiro-Wilk test. Independent samples t-test was used for two-group comparisons. The exact method of the chi-square test was used to compare categorical variables. P value <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

The mean age was 28.4 years in the patient group and 29.3 years in the control group. The body mass index was 22.6 km/m² in the patient group and 22.17 km/m² in the control group. There was also no significant difference between biochemical parameters. Clinical and biochemical characteristics, and blood pressure monitoring of study participants are summarized in **Table 1**.

Table 1. Clinical and biochemical characteristics and blood pressure monitoring of infertile patients and healthy controls

<i>Variables</i>	<i>Infertile patients (n=30)</i>	<i>Healthy controls (n=33)</i>	<i>P</i>
Age, (years)	28.4±4.5	29.3±3.28	Ns
Systolic blood pressure (mmHg)	120± 8.5	122 ± 9.0	Ns
Diastolic blood pressure (mmHg)	75± 6.0	74± 5.5	Ns
eGFR* (ml/min/1.73 m ²)	83.9 ± 5.8	85.4 ± 3.6	Ns
BMI (kg/m ²)	22.6±2.30	22.1±2.43	Ns
Hemoglobin (g/l)	13.1 ± 1.9	13.5 ± 2.1	Ns
Platelet count (x1,000/mm ³)	228 ± 44	256 ± 49	Ns
White blood cell count (10 ³ /uL)	6.5 ± 3.2	5.8 ± 2.3	Ns
Smoking status	2 (6%)	3(9%)	Ns
Biochemical parameters			
Plasma fasting glucose (mg/dl)	88.0 ± 8.5	86 ± 9.0	Ns
Creatinine (mg/dl)	0.89 ± 0.21	0.84 ± 0.15	Ns
Fasting total cholesterol (mg/dl)	182± 32.5	177.9 ± 29.9	Ns
Fasting HDL- cholesterol (mg/dl)	42.2 ± 11.9	43.1± 7.1	Ns
Fasting LDL- cholesterol (mg/dl)	112.4± 27.1	113.6 ± 22.7	Ns
Fasting triglyceride (mg/dl)	143± 98	138± 81.9	Ns
Hs-CRP (mg/l)	5.4 ± 2.1	5.1 ± 1.9	Ns
Ns: Not significance statistically difference, BMI: Body mass index			

All patients were given a detailed physical examination and system query in terms of CD. No patients had symptoms of chronic diarrhea, abdominal pain, and weight loss. One patient in the infertile group and two people in the control group had occasional complaints of abdominal distention. However, no organic pathology was detected in these individuals.

AGA IgG/IgM, EMA, and tTG IgG/IgM were tested in all patients. AGA IgA was detected in four patients and AGA IgG in one patient in the patient group. In the control group, AGA IgA was positive in three patients, and none of them

had AGA IgG positivity. There was no statistically significant difference between the two groups ($p > 0.05$) (**Table 2**).

EMA was positive in one patient in the control group, and none in the patient group. The difference was not statistically significant ($p > 0.05$). That patient did not accept the upper endoscopy procedure for diagnostic purposes (**Table 2**).

tTG IgA antibodies were negative in all patients in both groups. Two people in the control group had tTG IgG positivity. All patients in the patient group were negative. There was no statistically significant difference between the groups ($p > 0.05$) (**Table 3**).

Table 2. AGA IgA, AGA IgG, and EMA Levels of the Patient and Control Groups

		Patient		Control		P
		n	%	n	%	
AGA IgA	Positive	4	13.3	3	9.1	0.7
	Negative	26	86.7	30	90.9	
	Total	30	100	33	100	
AGA IgG	Positive	1	3.3	0	0	0.476
	Negative	29	96.7	33	100	
	Total	30	100	33	100	
EMA	Positive	0	0	1	3	0.98
	Negative	30	100	32	97	
	Total	30	100	33	100	

Table 3. TTG IgA and tTG IgG Levels of the Patients and Control Groups

		Patients		Controls		Total	
tTG IgA	Positive	n	0	0	0	0	
		%	0	0	0	0	
	Negative	n	30	33	63		
		%	100	100	100		
	Total	n	30	33	63		
		%	100	100	100		
tTG IgG	Positive	n	0	2	2		
		%	0	6.1	3.2		
	Negative	n	30	31	61		
		%	100	93.9	96.8		
	Total	n	30	33	63		
		%	100	100	100		

There was no significant difference between the groups in terms of anemia. Eight people in the control group and seven in the patient group had hemoglobin <12 g/dl. Their anemia was compatible with iron deficiency anemia. Folic acid and B12 levels were normal in all patients.

DISCUSSION

CD is a chronic and inflammatory small bowel disease that is triggered by gluten in individuals with a genetic predisposition. This clinical situation occurs with T cell-mediated immune mechanism and causes malabsorption. The prevalence of CD seropositivity was determined as 1/130-1/300 in adults patients in Europe (2, 12-15). Gürsoy *et al.* found that its prevalence was 1% in Kayseri which located Central Anatolia (16).

In our study, we aimed to investigate CD associated with idiopathic infertility by using multiple tests in this location.

The infertility rate was found 0.2% in Italy in the general population. However, infertility was found 1.2% in a study conducted in CD patients who were between the ages of 15-49 (17). Hussein Shamaly *et al.* showed that the CD rate was found 2.65% in the 192 patients with idiopathic infertility group while only 0.5% ratio was found in the 210 healthy volunteers aged 18-44 years. In addition, another study showed that the CD was found 1.5% in the 100 couples with idiopathic infertility group whereas this ratio was 0.25% in the 200 healthy couples (18,19).

Contrary to these studies, several studies have demonstrated that there was no association found between CD and infertility. Also, no relationship was found between infertility and pregnancy complications in this study involving 5000 cases with CD (19).

A study by Rita Sharshiner et al. compared tTG and EMA IgA and IgM antibody titers in 116 patients with idiopathic recurrent miscarriages with healthy pregnancy controls. However, no statistical difference was found between the two groups and the authors suggested that such screening was not required in the infertile group in terms of CD antibodies (20). A study by Kolho et al. performed a study included 47 cases with unknown infertility, 63 cases with recurrent miscarriages, and 51 healthy women and they suggested that the CD prevalence was not different from a normal population (21). Similarly, other studies have shown that the CD prevalence is similar in healthy controls with infertile women (22-24).

Currently, studies on CD and infertility have examined presence of antibodies generally. There have been serious researches on the immunological origin of this association in recent years especially. AGA can also be found positive in atopic eczema, pemphigus, sjögren's syndrome, and rheumatoid arthritis in the literature (25).

Kumar et al. performed a large-scale study for a subclinical celiac in the obstetrics clinic. AGA IgA IgG, tTG IgA, and EMA IgA were tested for the patients with reproductive problems and the control group. TTG IgA was positive in 6.7% of those with recurrent miscarriages, 5.7% of those with stillbirths, 5.6% of the infertile group, 9.3% of those with intrauterine growth retardation and in 1.3% of the control group. The seroprevalence of tTG and EMA was similar in each group when compared to the control group. Therefore, the authors suggested serological evaluation should be performed in people with idiopathic reproductive problems in terms of subclinical CD (26).

Unlike previous studies, we evaluated the relationship between infertility and CD in patients with idiopathic infertility by using multiple serological tests. There was no statistically significant difference in terms of serological tests in both groups.

In conclusion, the importance of this study is the first controlled study investigating the association of infertility and CD in our country using by analyzing several antibodies. We suggest that new markers are needed to investigate autoimmunity which is one of the causes of infertility in women.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Research Contribution Rate Statement Summary:

The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

REFERENCES

- Küçükazman M, Ata N, Dal K, Nazlıgül Y. Çölyak Hastalığı. *Dirim Tıp Gazetesi* 2008;83:85-92.
- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003;163(3):286-92.
- West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut.* 2003;52(7):960-5.
- Book L, Neuhausen SL. Prevalence of Celiac Disease Among Relatives of Sib Pairs With Celiac Disease in US Families. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(2):377-81.
- Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update.* 2015;21(4):411-426.
- Taşçı E, Bolsoy N, Kavlak O, Yücesoy F. Marital adjustment in infertile women. *J Turk Soc Obstet Gynecol* 2008;5(2):105-110.
- Meloni G, Dessole S, Vargiu N, Musumeci S. The prevalence of coeliac disease in infertility. *Human Reproduction.* 1999;14(11):2759-61.
- McCann J, Nicholls D, Verzin J. Adult coeliac disease presenting with infertility. *Ulster Med J.* 1988;57(1):88.
- Collin P, Vilska S, Heinonen P, Hällström O, Pikkarainen P. Infertility and coeliac disease. *Gut.* 1996;39(3):382-4.
- Bradley RJ, Rosen MP. Subfertility and gastrointestinal disease: 'unexplained' is often undiagnosed. *Obstetrical & gynecological survey.* 2004;59(2):108-17.
- Tersigni C, Castellani R, De Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Human reproduction update.* 2014;20(4), 582-593.
- Ascher H, Krantz I, Kristiansson B. Increasing incidence of coeliac disease in Sweden. *Arch Dis Child.* 1991;66(5):608-11.
- Catassi C, Ratsch I, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candelat F et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *The Lancet.* 1994;343(8891):200-3.
- Mäki M, Kallonen K, Lahdeaho ML, Visakorpi JK. Changing pattern of childhood coeliac disease in Finland. *Acta Paediatrica.* 1988;77(3):408-12.
- Kolho KL, Färkkilä M, Savilahti E. Undiagnosed coeliac disease is common in Finnish adults. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33(12):1280-3.
- Gursoy S, Guven K, Simsek T, Yurci A, Torun E, Koc N et al. The prevalence of unrecognized adult celiac disease in Central Anatolia. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(6):508-11.
- Fortunato F, Martinelli D, Prato R, Pedalino B. Results from Ad Hoc and Routinely Collected Data among Celiac Women with Infertility or Pregnancy Related Disorders: Italy, 2001–2011. *Sci World J.* 2014;2014.
- Shamaly H, Mahameed A, Sharony A, Shamir R. Infertility and celiac disease: do we need more than one serological marker? *Acta obstet Gynecol Scand.* 2004;83(12):1184-8.
- Greco L, Veneziano A, Di Donato L, Zampella C, Pecoraro M, Paladini D et al. Undiagnosed coeliac disease does not appear to be associated with unfavourable outcome of pregnancy. *Gut.* 2004;53(1):149-51.
- Sharshiner R, Romero ST, Bardsley TR, Branch DW, Silver RM. Celiac disease serum markers and recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol.* 2013;100(2):104-8.
- Kolho KL, Färkkilä M, Savilahti E. Undiagnosed coeliac disease is common in Finnish adults. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33(12):1280-3.
- Jackson JE, Rosen M, McLean T, Moro J, Croughan M, Cedars MI. Prevalence of celiac disease in a cohort of women with unexplained infertility. *Fertility and sterility.* 2008;89(4):1002-4.

23. Tiboni GM, De Vita MG, Faricelli R, Giampietro F, Liberati M. Serological testing for celiac disease in women undergoing assisted reproduction techniques. *Hum Reprod.* 2006;21(2):376-9.
24. Hogen Esch CE, Van Rijssen MJ, Roos A, Koning F, Dekker FW, Mearinet ML et al. Screening for unrecognized coeliac disease in subfertile couples. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(12):1423-8.
25. Van Heel D, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut.* 2006;55(7):1037-46.
26. Kumar A, Meena M, Begum N, Kumar N, Gupta KR, Aggarwal S et al. Latent celiac disease in reproductive performance of women. *Fertility and sterility.* 2011;95(3):922-7.

Yaşlı Erkeklerde Malign Tiroid Hastalıklarının Genel Özellikleri

General Characteristics of Malignant Thyroid Disorders in Elderly Men

Bahri OZER¹, Oguz CATAL¹, Fatih KEYIF¹, Songul PELTEK OZER², Mustafa SIT¹, Hayri ERKOL¹

¹ Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Bolu, Turkey

² Abant İzzet Baysal Education and Research Hospital Department of Pathology, Bolu, Turkey

Özet

Amaç: Tiroidektomi uygulanan yaşlı erkek hastalarda malignite oranlarını ve sonuçlarını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Kadın hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen erkek hastalar iki gruba ayrıldı; Grup 1, 60 yaş altı ve grup 2, 60 yaş üstü. Histopatolojik sonuçlara göre hastalar benign ve malign olarak sınıflandırıldı. Malign olanların tümör büyüklüğü her grupta birbiriyle karşılaştırıldı. Ayrıca malign grupta tümörün histolojik alt tipi ve çok odaklı olması kaydedildi. Tüm hastaların demografik parametreleri ve patolojik bulguları kaydedildi. İstatiksel olarak p değeri <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam hasta 727(%20) idi. Grup 1 tüm vakaların %82.3'ünü (n=598), grup 2 ise tüm vakaların %17.7'sini (n=129) oluşturuyordu. Malign hastaların ortanca yaşı grup 1'de 46 yıl, grup 2'de 67 yıl idi. Histopatolojik sonuçlarda malignite oranı; Grup 1'de 100 hasta (%16.7), grup 2'de 27(%20.9) hasta malign olarak bulunmuştur. Ortalama tümör çapı grup 1'de 16.3 mm ve grup 2'de 20.3 mm idi. Birden fazla odak olması, grup 2'de 12 (%44.4) hastada ve grup 1'de 26 (%26) hastada mevcuttu.

Sonuç: Çalışmamızda yaşlı erkeklerde; tiroid kanseri, tümör boyutu ve birden fazla odak olma oranı genç hastalara göre daha yüksek tespit edilmemiştir. Bu durum tiroid hastalarının multidisipliner takibininin bir sonucudur.

Anahtar kelimeler: Tiroid, Kanser, Yaşlı erkek

Abstract

Objective: We aimed to investigate malignancy rates and outcomes in elderly male patients undergoing thyroidectomy.

Material and Methods: Female patients were excluded from the study. Male patients included in the study were divided into two groups; Group 1 is under 60 years and group 2 is over 60 years. According to histopathological results, patients were classified as benign and malignant. Also in malignant group; histological subtype of the tumor and tumor focality- multicentricity were investigated and multicentric ones were noted. The demographic parameters and pathological findings of all patients were recorded. Statistically, p value <0.05 was considered significant.

Results: A total of 727 (%20) male patients included in the study. Group 1 was accounted for 82.3% (n=598) and group 2 was accounted for 17.7%(n=129) of all cases. The median age of malignant patients was 46 years in group 1 and was 67 years in group 2. The histological subtype; group 1 was malignant in 100 (16.7%) cases and group 2 was malignant in 27 (20.9%) cases. The average tumor diameter was 16.3 mm in group 1 and 20.3 mm in group 2. The multicentricity was present in 12 (44.4%) cases of group 2 and in 26 (26%) cases of group 1.

Conclusion: In our study in advanced age male patients; There was no significant increase in thyroid cancer incidence, tumor size and multicentre ratio from young patients. This is a result of multidisciplinary follow-up of thyroid patients.

Keywords: Thyroid, Cancer, Elderly men

Yazışma Adresi: Bahri ÖZER, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD, Gölköy, 14280 Bolu, Türkiye, Telefon: 03742534656/05302851494, Mail: bahriozzer@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla):0000-0002-4326-2102,0000-0002-4067-251X, 0000-0001-7346-1041, 0000-0003-2954-4784, 0000-0002-7475-7298, 0000-0002-1426-0247

Geliş tarihi: 03.03.2020

Kabul tarihi: 28.06.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.697726

INTRODUCTION

The thyroid gland is an important endocrine organ which settled between the deep fascias of the neck. Hormones produced from the thyroid gland have an important role in different functions of the body (1). Like the other organs of the body, thyroid gland has familial, hereditary and sporadic diseases. The incidence of these diseases increases with age. Surgeons consider the malignant tumors as the most important diseases of thyroid gland (2).

Nowadays thyroid surgery is performing especially for malignancy. Thyroid cancer is the ninth most common cancer and accounts for 3.8% of all new cancer cases in the United States (3).

Like all the other cancers, there are lots of parameters that determine the prognosis of thyroid cancer. The principal prognostic factors are age, histologic type of cancer, histologic grade, extrathyroidal extension, vessel invasion, lymphatic invasion, perineural invasion, tumor size, regional lymph node involvement and distant metastasis (4-7).

In our study, we aimed to investigate the rates and consequences of malignancy in elder men who underwent thyroidectomy.

MATERIAL and METHODS

We retrospectively analyzed the data of 3632 patients who underwent thyroidectomy between January 2010 and December 2018 in Abant İzzet Baysal University Hospital, Department of General Surgery. The study was planned according to the principles of the Helsinki Declaration. This work has been approved by the institutional directorate (no/date: 33443051-929/15.10.2019). Female patients, recurrent thyroid surgeries, those who underwent thyroid surgery in adolescent period, and the patients who underwent lobectomy were excluded from the study. Male patients were divided into two groups; under the age of 60 as Group 1 and 60 years and elder as group 2. According to histopathological results, patients were classified as benign and malignant. The patients were evaluated in terms of demographic data, being in the benign or malignant group, being single or multicentricity.

Statistical Analysis: SPSS 15.0 was used for statistical evaluation. The conformity of the data to normal distribution was done with the Kolmogorov-Smirnov or Shapiro

Wilk test. Student t-test or Mann Whitney U Test in the evaluation of numerical data according to its normal distribution. χ^2 analysis was done to evaluate categorical data. Numerical data were given as mean \pm standard deviation (minimum-maximum) values or median (minimum-maximum values or 25th and 75th percentile) according to their suitability for normal distribution. Categorical data are given as number (n) (percent %). $p < 0.05$ others were considered statistically significant.

RESULTS

A total of 727 (20%) male patients included in the study. Gender ratio in all patients male/female; It was determined as 1/5. Group 1 was accounted for 82.3% (n=598) and group 2 was accounted for 17.7% (n=129) of the included cases. The mean age of group 1 was 45 (19-59) and of group 2 was 66 (60-78) ($p=0.001$).

The histological subtype of group 1 was benign in 498 (83.3%) cases; and was malignant in 100 (16.7%) cases; and the subtype of group 2 was benign in 102 (79.1%) cases; and was malignant in 27 (20.9%) cases. The median age of malignant patients was 46 (17-59) in group 1 and was 67 (60-78) in group 2 (**Table 1**).

According to histopathological evaluation, no significant difference was observed between group 1 and group 2 in terms of malignant patients ($p=0.25$).

When we looked at the histological tumor type in group 1; the tumor was papillary carcinoma in 94 (94%), medullary carcinoma in 3 (3%), undifferentiated (anaplastic) carcinoma in 2 (2%) and oncocytic (Hürtle cell) carcinoma in 1 (1%) case. In group 2 the histological tumor type was papillary carcinoma in 24 (88.9%), undifferentiated (anaplastic) carcinoma in 2 (7.4%) and follicular carcinoma in 1 (3.7%) case. The histological subtype differences were not significant between the groups 1 and 2 ($p=0.15$).

In group 1 the tumor was multicentric in 26 (26%) cases and unicentric in 74 (74%) cases. The multicentricity was present in 12 (44.4%) and absent in 15 (55.6%) of group 2 cases. Multicentricity rate was not statistically significant ($p=0.06$) (**Table 1**).

The median tumor diameter was 16.3 (1-65) mm in group 1 and 20.3 (2-70) mm in group 2. The tumor size was not statistically significant ($p=0.52$) (**Table 1**).

Table 1. Demographic and histopathological results

		Group 1	Group 2	p
Overall average age		45	66	0.001
Median age in malignant cases		46	67	0.02
Histopathological results	Benign(n)	498	102	0.254
	Malignant(n)	100	27	
Multicentricity	Yes(n)	26	12	0.06
	No(n)	74	15	
Median tumor diameter (mm)		16.3	20.3	0.52

DISCUSSION

Aging is a physiological process of the body. The human body continues his or her life with increased risk of different diseases with aging. One of the frequent disease of elderly people is goiter, which means the enlargement of thyroid gland. In recent years, with the development in radiological imaging systems and development and succeeding consequences of the tissue sampling with biopsy brought, the long term follow up of the patients with goiter without surgery (8).

Although the thyroid diseases are less common in male, the follow up and treatment algorithm is similar with female patients. In our study male/female rate was 1/5 and it could clearly seen that advanced aged male patients could have been operated till the age of 78.

Surgeons conclude that the cancer is the most important disease of the thyroid gland. Thyroid cancer is the only cancer for which age is included in the American Joint Committee on Cancer TNM staging system (9-11). Although typically it has a favorable prognosis, the aggressiveness of thyroid cancer increases with aging (12,13). There is also a recognized association between elder age and the poor outcomes (13,14). In our study, there was no significant difference in cancer rates in elderly patients.

Thyroid cancer is still the most common malignancy of the endocrine organs. On the other hand it has much better prognosis than other cancers. Also the most common histological subtype is still papillary carcinoma with a rate of 80% in all thyroid cancers (15). In our study the most common histological subtype was papillary carcinoma (88.9%) and it is similar with the literature.

Thyroid cancer sometimes occur in more than one area in the thyroid gland which named as multicentricity. Benek et al. investigated the rate of multicentricity in all thyroid patients and found that the rate of multicentricity was 26% (13). In our study the multicentricity rate was 29.9% in male patients which was reaching 44.4% with advanced age.

Unfortunately the incidence of thyroid cancers increasing year by year, but, fortunately tumors can be detected early in small sizes. So the incidence of detection of smaller tumors especially less than 2 cm is increased (16). In this situation tumor size is gaining importance as a prognostic factor.

In developed countries, the rate of the tumors which are smaller than 1 cm, is 40% in patients who underwent surgery for thyroid cancer (17). In our study average tumor diameter was 16mm in younger male patients the but the diameter reaches 20mm in older men.

In 21th century we can see that the treatment and follow up algorithms of the thyroid diseases developing so patients being followed up without surgery for years. In our study in advanced age male patients; There was no significant increase in thyroid cancer incidence, tumor size and multicentre ratio from young patients.

Conflict of Interest and Financial Status: Our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

Research Contribution Rate Statement Summary: The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

REFERENCES

- Gan T, Randle RW. The Role of Surgery in Autoimmune Conditions of the Thyroid. *Surg Clin North Am.* 2019;99(4):633-648.
- Zahedi A, Bondaz L, Rajaraman M, Leslie WD, Jefford C, Young JE, et al. Risk for Thyroid Cancer Recurrence Is Higher in Men Than in Women Independent of Disease Stage at Presentation. *Thyroid.* 2020;30(6):871-877.
- Nguyen QT, Lee EJ, Huang MG, Park YI, Khullar A, Plodkowski RA. Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. *Am Health Drug Benefits.* 2015;8(1):30-40.
- Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery.* 1987;102(6):1088-1095.
- Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 1988;104(6):947-953.
- Byrd D, Compton C. Cancer staging manual. In: Edge SB editor American Joint Committee on Cancer. New York: Springer; 2010. p.97-100.
- Degroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71(2):414-424.
- Chaker L, Cappola AR, Mooijaart SP, Peeters RP. Clinical aspects of thyroid function during ageing. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(9):733-742.
- Haymart MR. Understanding the relationship between age and thyroid cancer. *The oncologist.* 2009;14(3):216-221.
- Sosa JA, Udelsman R. Total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *J Surg Oncol.* 2006;94(8):701-707.
- Dean DS, Hay ID. Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer control.* 2000;7(3):229-239.
- Papaleontiou M, Haymart MR. Approach to and treatment of thyroid disorders in the elderly. *Med Clin North Am.* 2012;96(2):297-310.
- Nammas W, Mostafa M, Sabry I, Abdel-Aziz M, Kabil H. Thyroid hormone patterns in elderly patients undergoing elective coronary procedures. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(2):175-180.
- Christmas C, Makary MA, Burton JR. Medical considerations in older surgical patients. *J Am Coll Surg.* 2006;203(5):746-751.
- Fassnacht M, Kreissl MC, Weismann D, Allolio B. New targets and therapeutic approaches for endocrine malignancies. *Pharmacol Ther.* 2009;123(1):117-141.
- Morris LG, Sikora AG, Tosteson TD, Davies L. The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care. *Thyroid.* 2013;23(7):885-891.
- Milas Z, Shin J, Milas M. New guidelines for the management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Minerva Endocrinol.* 2011;36(1):53-70.

Kemoradyoterapi ile Tedavi Edilen Lokal İleri Nazofarinks Karsinomlu Olgularda Bcl-2 ve CD9 Ekspresyonunun Prognostik Önemi

Prognostic Significance of BCL-2 and CD9 Expression in Cases with Locally Advanced Nasopharynx Carcinoma which Treated by Chemoradiotherapy

Selahattin MENTES¹, Ozlem CANOZ², Serdar SOYUER³

¹ Department of Radiation Oncology, Health Sciences University, Adana City Hospital, Adana, Turkey

² Department of Pathology, Erciyes University Faculty of Medicine, Kayseri, Turkey

³ Department of Radiation Oncology, Acıbadem Hospital, Kayseri, Turkey

Özet

Amaç: Nazofarinks kanserleri, diğer baş ve boyun kanserlerinden etiyolojik, epidemiyolojik, histopatolojik özellikler, biyolojik davranış ve tedavileri açısından önemli farklılıklar gösterir. Bu çalışmada amacımız kemoradyoterapi ile tedavi edilen lokal ileri evre nazofarinks kanserli hastalarda Bcl-2 ve CD9 ekspresyonunun prognostik önemini göstermektir.

Gereç ve Yöntemler: Araştırmaya Erciyes Üniversitesi Onkoloji Hastanesinde 18 yaşından büyük kemoradyoterapi ile tedavi edilen lokal ileri evre 40 nazofarinks kanserli hasta dahil edildi. Bu hastaların parafin bloklarında, immünohistokimyasal yöntemle CD9 ve Bcl-2 araştırıldı ve diğer klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırıldı. Hastaların sağkalım, lokal kontrol, hastalıksız sağkalım ve prognostik faktörleri değerlendirildi.

Bulgular: Bcl-2 pozitif ve negatif vakalar arasında 5 yıllık hastalıksız sağkalım, genel sağkalım ve lokal kontrol açısından anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p = 0.811$, $p = 0.845$ ve $p = 0.442$). Genel sağkalım, lokal kontrol ve hastalıksız sağkalım için prognostik faktörler olarak Bcl-2 pozitifliği veya negatifliğini anlamlı gösteremedik ($p > 0.05$). CD9 pozitif grupta 5 yıllık lokal kontrol açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p = 0.047$).

Sonuç: Yaptığımız çalışmada, nazofarinks kanserli hastalarda CD9'un prognostik önemini gösterdik. Ancak Bcl-2'nin prognostik değeri olup olmadığını gösteremedik.

Anahtar Kelimeler: Nazofarinks kanseri, Kemoradyoterapi, Bcl-2, CD9

Abstract

Objectives: Nasopharynx cancers differ significantly from other head and neck cancers in terms of etiological, epidemiological, histopathological features, biological expression in patients with locally advanced nasopharynx cancer treated with chemoradiotherapy behavior and treatments. In this study, we aimed to show the prognostic significance of Bcl-2 and CD9.

Material and Methods: Forty patients with locally advanced nasopharynx cancer who were older than 18 years of age and were treated with chemoradiotherapy at Erciyes University Oncology Hospital were included in the study. In these patients, CD9 and Bcl-2 were investigated by paraffin immunohistochemical method and compared with other clinicopathological parameters. Survival, local control, disease-free survival and prognostic factors of the patients were also evaluated.

Results: No significant difference was found between Bcl-2 positive and negative cases in terms of 5-year disease-free survival, overall survival and local control ($p = 0.811$, $p = 0.845$ and $p = 0.442$, respectively). We could not show significant Bcl-2 positivity or negativity as prognostic factors for overall survival, local control and disease-free survival ($p > 0.05$). A statistically significant difference was found in the CD9 positive group in terms of 5-year local control ($p = 0.047$).

Conclusion: In our study, we showed the prognostic importance of CD9 in patients with nasopharyngeal cancer. However, we could not show whether Bcl-2 has a prognostic value or not.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma, Chemoradiotherapy, Bcl-2, CD9

Yazışma Adresi: Selahattin MENTEŞ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Adana, Türkiye, Telefon: 03224559000, Mail: selahattinmentes01@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-1371-7356, 0000-0002-0200-6970, 0000-0003-4808-3071

Geliş tarihi: 06.07.2020

Kabul tarihi: 09.10.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.764879

INTRODUCTION

Nasopharyngeal cancers (NPCs) exhibit important differences from other head and neck cancers in terms of etiological, epidemiological and histopathological features, biological behavior and treatment (1). As they have been diagnosed in advanced stages, 10-years survival is about 40%, when average of all stages were considered (2). Thus, ongoing efforts are made to seek factors, which can be important for early diagnosis, prediction of prognosis and novel therapeutic strategies (3).

In recent years, it has been emphasized on interactions between differentiation and biological behaviors of tumors and oncogenes; since, it is possible to utilize these relationships as prognostic markers. It was shown that high rates of angiogenesis could be an important prognostic factor for distant metastasis, Overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) (4,5).

Apoptosis has a key role in the development of tumors. Bcl-2, which is a gene that enables resistance to apoptotic stimulants, is found at t (14:18) translocation in low-grade B cell non-Hodgkin lymphoma. Thereby, Bcl-2 gene can provide information about prognosis. 16 homologues of Bcl-2 was identified in human being (5). While some members (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-W) inhibit apoptosis, others (Bak, Bad, Bax, Bid, Bik) promote (6).

CD9 (MRP-1) was first described as a transmembrane glycoprotein. It is produced at hematopoietic and non-hematopoietic tissues. Physiological characteristics are not fully understood. Anti-CD9 antibodies cause platelet activation by type II IgG Fc receptor. CD9 is found to be related to tumor cell proliferation and metastasis. Presence of CD9 is considered as a positive prognostic factor (7).

There is limited number of studies regarding Bcl-2 in the literature. This study is present regarding CD9 as prognostic factor in NPCs. In this study, it was aimed to determine the effects of Bcl-2, an anti-apoptotic molecule, and CD9, which is linked to cell proliferation and cell mobility, on OS, local control and DFS and to assess prognostic factor in cases with locally advanced nasopharyngeal carcinoma which were treated by concurrent-cisplatin based chemoradiotherapy (CRT).

MATERIAL and METHODS

Patients

This study includes 40 cases with locally advanced nasopharyngeal carcinoma which were treated by concurrent CRT with cisplatin between January 2004 and December 2009. The study was planned according to the principles of the Helsinki Declaration. Ethical approval was obtained from Erciyes University Faculty of Medicine on February 18.02.2011.

Chemoradiotherapy

All cases in the study were underwent concurrent CRT with weekly cisplatin. During radiotherapy (RT) cisplatin 20 mg/m² were administered concomitantly at the first day of the week. Treatment volume was arranged as two reciprocal field and a supra field which encompass nasopharynx, adjacent parapharyngeal tissues with a border of 1-2 cm and all neck lymphatic. Spinal cord was protected after 46 Gy. Tumor dose was estimated according to multiple-isocenter field. Total dose of 70 Gy was administered on a schedule 2 Gy per fraction, per day, 5 days per week in 35 fractions. Therapy process were administered by using 6-18 MV photon energy and 9 MeV electron energy via a linear accelerator (LINAC).

Immunohistochemical Staining of CD9 (MRP-1) and Bcl-2

Paraffin-blocked tumor tissue samples of patients were obtained from archive of Pathology Department. Paraffin block cassette is mounted to block holder of microtome device. Tissue mass is reached by drilling anterior surface of tissue. After cutting 4 µ thickened tissues, sections are delivered to 43° C water. Then, sections are loaded to slides.

Immunohistochemical Assessment

When assessing immunohistochemical staining, staining within tissue is considered for positive control. Tonsil tissue was used as positive control tissue for Bcl-2 and CD9. All above-mentioned staining procedures were performed after staining and assessing tonsil tissue under microscope.

Immunohistochemical Assessment of Bcl-2

For Bcl-2, it is considered as positive, when there is a cytoplasmic staining in more than 25% of all tumor cells at 10x magnification, otherwise it was considered as Bcl-2 negative.

Immunohistochemical Assessment of CD9 (MRP-1)

For CD9, it is considered as positive, when there is a cytoplasmic staining in more than 5% of all tumor cells at 10 x magnification, otherwise it was considered as Bcl-2 negative.

Statistical Analysis

Data were analyzed by using SPSS version 15.0 for Windows. Normal distribution of data is assessed by One-Sample Kolmogorov-Smirnov test. As no median value was reached, survival data were expressed as means. Chi-square test was used to compare quantitative variables. Survival analysis was performed by using Kaplan-Meier method and statistical difference was assessed by using log rank test. Cox regression analysis was used to assess risk factors including gender (male or female), age (≤ 40 years or >40 years), T state (T1-2 or T3-4), N state (N0 or N1-3), stage (Stage II-III or Stage IVA-IVB), Bcl-2 (positive or negative) and CD9 (positive or negative) as prognostic factors. $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

RESULTS

Table 1 shows characteristic of cases in terms of whole group and according to Bcl-2 and CD9 state. Median age was 45 (range; 23-72) years. There were 15 (37.5%) Bcl-2 negative cases, while 25 (62.5%) cases were positive; and there were 21 (52.5%) CD9 negative cases, whereas 19 (47.5%)

cases were positive. When groups according to Bcl-2 and CD9 state (positive or negative) were compared in terms of age, gender, T state, N state and stage (except N state in CD9; $p=0.017$), no statistically significant difference was found between groups ($p >0.05$).

Table 1. Clinico-pathological characteristics of patients according to Bcl-2 and CD9.

Characteristics	Total	BCL-2			CD9		
		(-)	(+)	<i>p</i>	(-)	(+)	<i>p</i>
<i>N</i>	40 (100)	15 (37,5)	25 (62,5)		21(52,5)	19 (47,5)	
Age (median,range)	45 (23-72)	44 (23-72)	49 (27-72)	0.37	44 (27-72)	49(23-72)	0.346
Gender							
Female	10 (25)	2 (5)	8 (20)	0.18	6 (15)	4 (10)	0.583
Male	30 (75)	13 (32.5)	17 (42.5)		15 (37.5)	15 (37.5)	
T classification							
T1	2 (5)	1 (5)	1 (2.5)	0.61	1 (2.5)	1 (2.5)	0.095
T2	14 (35)	7 (17.5)	7 (17.5)		4 (10)	10 (25)	
T3	10 (25)	3 (7.5)	7 (17.5)		8 (20)	2 (5)	
T4	14 (35)	4 (10)	10 (25)		8 (20)	6 (15)	
N classification							
N0	11 (27.5)	3 (7.5)	8 (20)	0.83	6 (15)	5 (12.5)	0.017
N1	12 (30)	5 (12.5)	7 (17.5)		3 (7.5)	9 (22.5)	
N2	13 (32.5)	5 (12.5)	8 (20)		11 (27.5)	2 (5)	
N3	4 (10)	2 (5)	2 (5)		1 (2.5)	3 (7.5)	
Stage							
II	10 ((25)	5 (12.5)	5 (12.5)	0.683	3 (7.5)	7 (17.5)	0.112
III	12 (30)	4 (10)	8 (20)		9 (22.5)	3 (7.5)	
IVA	14 (35)	4 (10)	10 (25)		8 (20)	6 (15)	
IVB	4 (10)	2 (5)	2 (5)		1 (2.5)	3 (7.5)	

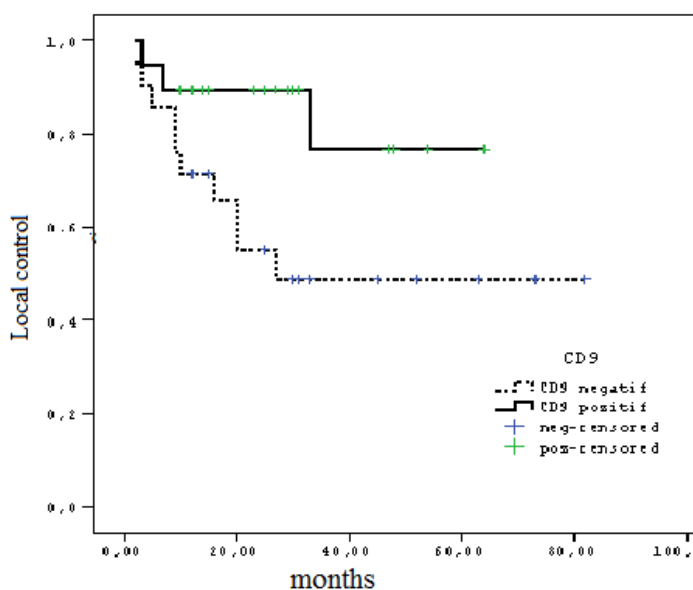


Figure 1. Local control curve according to CD9 negative (n=21) and positive (n=19) groups ($p = 0.047$).

Mean follow-up was 27.5 (range; 2-82 months) months. Mean OS was found as 61.00±5.55 months, whereas local control duration and DFS as 56.00±5.76 months and 55.±05.75 months, respectively. In Bcl-2 negative and positive groups, OS, local control duration and DFS were found as 66.81 versus 45.61 months, 58.24 versus 44.04 months and 52.90 versus 44.70 months, respectively. Although survival

was numerically higher in Bcl-2 negative group, no statistically significant difference was found. In CD9 positive and negative groups, difference in OS (53.02 versus 56.72 months; p=0.060) was found as close to statistical significance. A statistically significant difference was found in terms of local control (46.58 vs. 53.82 months; p=0.047) (**Figure 1**). No statistically significant difference was found in DFS (46.39 vs. 51.89 months; p=0.127) (**Table 2**).

Table 2. 5-years survival rates of the cases.

Survivals	Total	BCL-2			CD9		
		(-)	(+)	p	(-)	(+)	p
OS		% 78	% 64	0.811	% 57	% 81	0.127
Local control		% 66	% 58	0.845	% 49	% 77	0.047
Disease-free survival		% 59	% 58	0.442	% 49	% 79	0.060

According to Bcl-2 or CD9 state (positive or negative), no statistically significant difference was found in any of the risk factor in terms of OS, local control and DFS (p>0.05). However, a significant difference was found in OS (32.00 vs. 56.50 months; p=0.036) according to being either Stage IVA or Stage IVB in groups with positive or negative CD9.

Table 3. Univariate analysis of risk factors in the OS.

Risk Factors	Univariate Analysis OR (95% CI) p value	
Gender (Female or Male)	1.52 (0.39-5.91)	0.546
Age (≤40 or >40)	1.63 (0.42-6.39)	0.477
T classification (T1-2 or T3-4)	6.42 (0.81-50.88)	0.078
N classification (N0 or N1-3)	1.94 (0.41-9.18)	0.404
Stage (Stage 1-2 or 3-4Mo)	2.81 (0.72-10.90)	0.135
Bcl-2 (Negative or Positive)	1.69 (0.43-6.57)	0.448
CD9 (Negative or Positive)	3.95 (0.86-18.61)	0.082

No significant difference was detected in OS, local control and DFS in univariate and multivariate analysis, which were performed for assessment of prognostic factor according to risk factor including Bcl-2 and CD9 (p>0.05). **Table 3** shows only univariate data for OS. According to this results, a trend was detected in T state (T1-2 or T3-4) and CD9 state (positive or negative) towards significant difference (p=0.078 and p=0.082, respectively)

DISCUSSION

NPCs remain to be an important health issue, although good outcomes are provided by advancing RT techniques and addition of chemotherapy in recent years. In NPCs, factors affecting prognosis have been assessed by patient, disease and treatment parameters and nowadays it has been emphasized on interactions between differentiation and bi-

ological behavior of tumors and oncogenes; and on utilizing these relationships as prognostic predictors (8).

Bcl-2 and Bcl-2 gene family are the major genes that regulates apoptosis. Bcl-2 can enhance cell survival and inhibit apoptosis. Theoretically, Bcl-2 gene is expected to cause resistance to treatment and poor prognosis via two mechanisms: preventing normal apoptosis resulting with accelerated accumulation of tumor cells and blocking treatment-related apoptosis regardless than treatment type (9).

Positive Bcl-2 expression was reported 70% in breast cancers, 30-60% in prostate cancers and 90% in colorectal cancers. In a study with 46 NSCLC (non-small lung cancer) cases by Yilmaz *et al.*, 37 cases (80.4%) were found as negative, while 9 cases (19.6%) as positive for Bcl-2. It was seen that Bcl-2 positive cases had better survival rate (25% vs. 12% in adenocarcinoma) (10,11). Whereas, in our study, we found that our patients with Bcl-2 negative had better surveillance, although we did not find statistically significant.

In a study with malign melanoma, they found that Bcl-2 positivity was related to resistance to chemotherapy as well as poor prognosis (12).

There is a inconsistency regarding results on prognostic value of Bcl-2 expressions in head and neck cancers. In two distinct studies, it was shown that Bcl-2 over-expression was related to poor outcome and shorter survival in early stage squamous cell carcinoma of head and neck (9,10). We obtained data similar to the research done by N. Azad and O. Gallo. Raybaud *et al.*, found that Bcl-2 positive cases were more resistant to therapy in a study in which response to treatment was assessed in cases with head and neck cancer, undergoing chemotherapy and RT (11). In a study, Csuka *et al.* evaluated p53, Bax and Bcl-2 in cases with head and neck cancers and found that positive Bcl-2 enhanced resistance to therapy and caused poor prognosis (13). In a Bcl-2 study in patients with head and neck cancer by Akyol *et al.*, proportion of Bcl-2 positive cases was found as 71% (14). No relationship was found between Bcl-2 positivity and survival or stage of the patients. In a study on cases with NPC by Sarac *et al.*, it was demonstrated that, in statistical analysis, Bcl-2 positivity (74%; 26/35) was a factor that affects cervical lymph node metastasis, cranial nerve involvement and disease survival (15).

In a Bcl-2 study in cases with NPC by Vera-Sempere *et al.*, it was found that Bcl-2 positivity was associated to diagnosis of indifferntiated, but not age, gender or stage (16). Likewise other studies, no relationship was found between Bcl-2 positivity and survival or stage (12-15)

Positivity rate were reported between 18% and 36% in early stage squamous cell carcinoma of head and neck (2). Bcl-2 positivity rate (62.5%) in our study was found to be consistent in those studies, which reported positivity rate between 60%-90% in nasopharynx cancers (14-18). Given the outcome of OS (66.81 versus 45.61 months), local control (58.24 versus 44.04 months) and disease free survival (52.90 versus 44.70 months) in Bcl-2 negative and positive groups,

however, it should be suggested that, in cases with NPC, Bcl-2 positive patients had poorer prognosis and shorter survival in agreement with literature. In our study, unlike others, OS, local control and DFS was individually assessed in terms of age, gender, T state, N state and stage in cases with NPC. Additionally, we think that outcome will reach statistical significance in case of larger series or longer follow-up. Mhawech *et al.* performed a retrospective study on 153 patients with head and neck cancer, who previously received radiotherapy.

CD9 (MRP-1) is a member of transmembrane 4 super family and is accounted from cell proliferation, adhesion and motility (19). CD9 is present in hematopoietic tissues, platelets, pre-B cells, active T cell and granulocytes. Additionally, it is also expressed in non-hematopoietic tissues. Malignity suppression effect of CD9 occurs by, partly, inhibition of cell motility and induction of apoptosis (19,20). When the preparations of the cases were assessed for CD9, it was found that 71% (n=108) was positive, while 29% (n=45) was negative for CD9. Five year DFS was significantly higher in CD9 positive patients than those negative for CD9 (19).

In a study on 146 patients with stage III colon cancer by Hashida *et al.*, of the cases, 47% (n=69) found as CD9 positive, while 53 % (n=77) as negative. In that study, it was seen that 3-years OS and DFS was higher in CD9 positive cases than CD9 negative ones (p<0.001) (20).

In a study including 45 patients with rectum cancer, it was reported that CD9 positivity might have a prognostic value in terms of local-regional recurrences, whereas no prognostic value was shown for CD9 state (positive or negative) regarding 5-years OS and disease-free survival (21).

In a study on 40 patients with pancreas cancer by Sho *et al.*, 15 cases (38%) were found as CD9 positive. One-year OS was found to be lower (0% vs.25.5%, respectively) in CD9 negative patients. It was also seen that median survival was longer (397 vs. 226 days, respectively) in CD9 positive patients than CD9 negative ones (22).

In a study on 132 patients with pulmonary adenocarcinoma by Higashiyama *et al.*, it was found that, of these cases, 67% (n=88) was CD9 positive while 33% (n=44) was CD9 negative. 5-years OS and DFS were found to be significantly higher in patients with CD9 positivity than those with CD9 negativity (p=0.005 and p<0.0001, respectively) (23).

In a study on 109 patients with breast cancer by Huang *et al.*, 72 patients (66%) were positive, whereas 34 patients (34%) were negative for CD9. When 5-years OS was assessed, it was found to be higher in CD9 positive patients than CD9 negative ones (94.0% vs. 80.8%, respectively; p=0.038) (23). It is seen in Figure 1 that patients with positive CD9 have a high local control.

Briefly, it was shown that CD9 positivity increased OS and DFS with all these studies including osteosarcoma and breast, lung, bladder, esophagus, prostate and head-neck cancers(19,20,22-30).

In our study, of the 40 cases with NPC, it was found that 47.5% (n=19) were positive, while 52.5% (n=21) were negative for CD9. As can be seen in Table 2, results were obtained in parallel with the results of the above researchers. As it was the first study with NPC cases, our results were compared to cancer studies including cases other than NPC. These results were in agreement with the results obtained from patients with head and neck tumors by Mhawech et al (16). (for CD9 positivity; 64% vs. 71%, respectively), whereas there was a disagreement with those obtained from patients with colon cancer by Hashida et al (20). and from patients with pancreas cancer by M.Sho et al (22). (for CD9 positivity; 64% vs. 47% and 38%, respectively). In the present study, 5-years OS, local control and DFS rates were 81%, 77% and 79% in CD9 positive patients, respectively. Although there was no statistically significant difference between CD9 positive and negative patients (p=0.127), an obvious numerical superiority was noteworthy. When DFS was considered, it was found that results were close to statistical significance in CD9 positive cases (p=0.060). These results (higher survival in CD9 patients) were in agreement with results of 3-year survival obtained from patients with colon cancer by Hashida et al (20). results of 1-year survival obtained from patients with pancreas cancer by Sho et al (22). and results of 5-year DFS obtained from patients with head and neck cancer by Mhawech et al.(19).

When 5-years local control rate were considered, it was found as 77% in CD9 positive patients, whereas 49% in CD9 negative patients. This difference was statistically significant (p=0.047). Although it was shown that CD9 positivity increased OS and DFS in literature, no comparison could be performed, as no study exists about the effects of CD9 positivity on local control. Because the fact, that CD9 enhanced local control, despite no contribution to OS and DFS in our study, can be explained by smaller sample size, we suggest that these values can be significant in larger studies. As seen in Table 3, it is seen that the important factor affecting Univariate analysis is nasopharyngeal cancer in the local advanced T stage.

We failed to demonstrate a prognostic value for Bcl-2 state (positive or negative) in patients with nasopharyngeal carcinoma regarding 5-year OS, local control and 5-year DFS. But it was thought that CD9 positivity might be important for local control in patients with nasopharyngeal carcinoma. To clearly observe a prognostic value for CD9 state (positive or negative) on patients with nasopharyngeal carcinoma regarding 5-year DFS, it was thought that there is a need for further studies with larger sample size. We failed to demonstrate whether or not CD9 state (positive and negative) have prognostic value.

In a conclusion, in our study no statistically significant results were found between survival and BCL2 in patients with NPC. However in patients with negative BCL2; OS, local control and DFS appear to be longer. In patients with CD9 positive; OS, local control and DFS appear to be longer as well. We showed the prognostic importance of CD9 in patients with nasopharyngeal cancer. However, we could

not show whether Bcl-2 has a prognostic value or not. In our study, due to the small number of patients included in the research, we could not reach statistically significant results.

Conflict of Interest and Financial Status: The authors declare that there is no conflict of interest to declare. The author(s) received no specific funding for this work.

Research Contribution Rate Statement Summary: The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

REFERENCES

- Perez C.A, Devineni V.R, Marcial-Vega V, Simpson J.R, Kucic N. Carcinoma of the nasopharynx: Factors affecting prognosis. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 1992; 23: 271-280.
- Ove R, Foote R.L, Bonner J.A. Nasopharyngeal Carcinoma. In: L.L. Gunderson, J.E. Teper (Eds.), *Clinical Radiation Oncology*, Second ed. Churchill Livingstone Philadelphia 2007; pp. 705-726.
- Liu Z, Li L, Yang Z, Luo W, Li X, Yang H, Yao K, Wu B, Fang W. Increased expression of MMP9 is correlated with poor prognosis of nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer.* 2010;10:270.
- Parton M, Dowsett M, Smitt I. Studies of apoptosis in breast cancer. *BJM.* 2001; 322: 1528-1532.
- Matsuyama S, Llopis J, Deveraux Q.L., R.Y. Tsien, J.C. Reed. Changes in intramitochondrial and cytosolic pH: early events that modulate caspase activation during apoptosis. *Nat Cell Biol.* 2000; 2: 318-325.
- Letai A.G. Diagnosing and exploiting cancer's to blocks in apoptosis. *Nat Rev Cancer.* 2008;8:121-132.
- Boucheix C, Benoit P, Frachet P, Billard M, Worthington R.E., Gagnon J et al. Molecular Cloning of CD9 Antigen. *The Journal of Biological Chemistry.* 1991;266:117-122.
- Stricker T.P, Kumar V. Neoplasia. In: V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto, J.C. Aster. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease.* Eighth ed. Saunders Elsevier, Philadelphia 2010; pp. 259-330.
- Azad N, Iyer A, Vallyathan V, Wang L, Castranova V, Stehlik C, et al. Role of oxidative-nitrosative stress-mediated Bcl-2 regulation in apoptosis and malignant transformation. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1203:1-6.
- Gallo O, Bianchi S. Bcl-2 overexpression and smoking history in head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 87 1995;1024-1025.
- Rayboud H, Odin G, Fafet A, Santini J, Monteil RA. Genic alteration in oral and head and neck squamous cell carcinomas; analysis of international literature. *Pathol Biol.* 2003; 51:176-184.
- Tas, D. Duranyıldız, A. Argon, H. Oğuz, H. Çamlıca, V. Yasasever, et al. Serum Bcl-2 and survivin levels in melanoma. *Melanoma Res.* 2004 ;14(6):543-6.
- Csuka O, Remenar E, Koronczay K, Doleschall Z, Nemeth G. Predictive Value of p53, Bcl-2 and Bax in the Radiotherapy of Head and Neck Cancer. *Pathology oncology Research* 1997;3:37.
- Akyol M. U, Akyol G, Gediklioğlu G, Hoşal Ş, Hoşal Ş, Ruacan Ş. Nazofarengel Karsinomlarda Bcl-2 ve C-erb B2 ekspresyonu: Prognostik Önemleri ve Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkileri. *K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi.* 1997;5:74-77.
- Saraç S, Akyol U, Kanbur B, Poyraz A, Akyol G, Yılmaz T, et al. Bcl-2 and LMP1 Expression in Nasopharyngeal Carcinomas. *American Journal of Otolaryngology.* 2001;2:377-388.

16. Vera-Sempere F. J, Burgos J.S, Botella M.S, Morera C. Immunohistochemical expression of Bcl-2 oncoprotein in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma correlated to histological type and survival. *Histol Histopathol.* 1997;12(1):9-18.
17. QY. Liu , AJ. Han , SY. You , Y. Dong, QX. Yang, JH. Wu, MF. Li. Correlation of Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1 (LMP1) to fascin and phosphorylated Stat3 in nasopharyngeal carcinoma. *Ai Zheng.* 2008;27(10):1070-6.
18. Yılmaz A, Savaş İ, Sak S. D, Güngör, Kaya A, Serinsöz E, et al. Distribution of Bcl-2 gene expression and its prognostic value in non-small cell lung cancer. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 2005; 53(4):323-329.
19. Mhaweche P, Dulguerov P, Tschanz E, Verdan C, Ares C, Allal AS. Motility related protein-1 (MRP-/CD9) expression can predict disease-free survival in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *British Journal of Cancer.* 2004;90: 471-475.
20. Hashida H, Takabayashi A, Tokuhara T, Hattori N, Taki T, Hasegawa H, et al. Clinical Significance of transmembrane 4 superfamily in colon cancer. *British Journal of Cancer.* 2003;89: 158-167.
21. Kaplan S. Postoperatif konkomitan kemoradyoterapi ile tedavi edilen evre II-III rektum kanserli olgularda Nuclear Factor Kappa b Ve CD9/ motility related protein-1'in prognostik önemi. *Tıpta Uzmanlık Tezi, Kayseri ; 2010.*
22. Sho M, Adachi M, Taki T, Hashida H, Konishi T, Huang C, et al. Transmembrane 4 Superfamily as a prognostic factor in pancreatic cancer. *Int. J. Cancer (Pred. Oncol).* 1998;79,:509-516.
23. Higashiyama M, Doi O, Kodama K, Yokouchi H, Adachi M, Huang C. L, et al. Immunohistochemically detected expression of motility-related protein-1 (MRP-1/CD9) in lung adenocarcinoma and its relation to prognosis. *Int. J. Cancer (Pred. Oncol).* 1997;74: 205-211.
24. Huang C, Kohno N, Ogawa E, Adachi M, Taki T, Miyake M. Correlation of Reduction in MRP-1/CD9 and KAI1/CD82 Expression with Recurrences in Breast Cancer Patients *American Journal of Pathology.* 1998 ;153:3.
25. Miyake M, Nakano K, Liito S, Koh T, Taki T. Motility-related Protein-1 (MRP-1/CD9) Reduction as a Factor of Poor Prognosis in Breast Cancer. *Cancer Research* 1996 ;56(6):1244-9.
26. Higashiyama M, Tam T, Leki Y. Reduced Motility Related Protein-1(MRP-1/CD9) Gene Expression as a Factor of Poor Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Research.* 1995;55: 6040-6044.
27. Kubistaa B, Erovich B. M, Klingera H, Sulzbacherc I, Triebea K. CD9 expression is not a prognostic factor in human osteosarcoma. *Cancer Letters.* 2004;209:105-110.
28. Mhaweche P, Herrmann F, Coassin M, Guillou L, Iselin C. E. Motility-Related Protein 1 (MRP-1/CD9) Expression in Urothelial Bladder Carcinoma and its Relation to Tumor Recurrence and Progression *American Cancer Society.* 2003;8:11698.
29. Uchida S, Shimada Y, Watanabe G, Li Z. G, Hong T, Miyake M, et al. Motility-related protein (MRP-1/CD9) and KAI1/CD82 expression inversely correlate with lymph node metastasis in oesophageal squamous cell carcinoma. *British Journal of Cancer.* 1999;79(7/8):1168-1173.
30. Zvieriev V, Wang J. C, Chevrette M. Over-expression of CD9 does not affect in vivo tumorigenic or metastatic properties of human prostate cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2005;337:498-504.

Yoğun Bakım Ünitelerinde Sık Görülen Enfeksiyonlar, Gram-negatif Mikroorganizmalar, Antibiyotik Direnci

Common Infections in Intensive Care Units, Gram-negative Microorganisms, Antibiotic Resistance

Arzu ŞENOL¹, Şafak ÖZER BALIN²

¹ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

² Fırat Üniversitesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının dağılımı, ilaç direnç oranları ve bu oranların yıllara göre değişiminin saptanması, böylece akılcı antibiyotik uygulaması ve direncin önlenmesine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: İzole edilen suşların kolistin, tigesiklin, meropenem, imipenem ve trimetoprim-sulfametoksazol direnç oranları retrospektif olarak incelenmiştir. Üreyen bakterilerin identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık testleri VITEK 2 Compact ve MicroScan WalkAway 96 otomatize sistemi (kolistin için mikrotüp dilüsyon) kullanılarak belirlenmiş ve The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Institute önerilerine göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: Yoğun bakım ünitelerinde en sık gözlenen mikroorganizma *A. baumannii* (%57.2) idi. Hastane enfeksiyonu olarak, %94.1 oranında ventilatörle ilişkili pnömoni, %45.2 oranında santral venöz kateterle ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu ve %44 oranında kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu görülmüştür. *A.baumannii*, *Paeruginosa* ve *K.pneumoniae*'da meropenem, imipenem ve trimetoprim-sulfametoksazol direnç oranları yüksek bulunmuştur. Tüm mikroorganizmalara karşı en düşük direnç oranına sahip antibiyotik kolistin olarak saptanmıştır.

Sonuç: En yüksek duyarlılığa sahip antimikrobiyalin kolistin olması nedeniyle, özellikle çok ilaca dirençli suşlara karşı kolistin tek başına veya diğer antibiyotiklerle kombine olarak kullanılabilir. *E.coli* enfeksiyonlarında karbapenemler ve trimetoprim-sulfametoksazol duyarlı suşlarda kullanılabilir. Antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre tedavi başlanması ve düzenli sürveyans takibinin yapılması, yoğun bakım ünitelerinde uygun antibiyotik kombinasyonları seçilmesine ve dirençli mikroorganizmaların azaltılmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal ilaç direnci, Yoğun bakım üniteleri, Gram-negatif mikroorganizmalar

Abstract

Objective: The aim of the study was to determine the distribution of *E.coli*, *K pneumoniae*, *Paeruginosa*, and *A.baumannii* strains isolated from various clinical samples of patients hospitalized in intensive care units (ICUs) as well as the drug resistance rates and the change of these rates over the years, thus contributing to rational antibiotic use and prevention of resistance.

Material and Methods: The resistance rates of the isolated strains against colistin, tigecycline, meropenem, imipenem, and trimethoprim-sulfamethoxazole were retrospectively analyzed. Identification and antibiotic susceptibility tests of the microorganisms were done using the VITEK 2 Compact and MicroScan WalkAway 96 automated system (microtube dilution for colistin) and evaluated according to the Clinical and Laboratory Standards Institute recommendations.

Results: The most common microorganism in ICUs was *A. baumannii* (52.2%). As hospital infections, 94.1% ventilator-associated pneumonia, 45.2% central venous catheter-related bloodstream infection, and 44% catheter-related urinary system infection were observed. Meropenem, imipenem, and trimethoprim-sulfamethoxazole resistance rates were found to be high in *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, and *K. pneumoniae*. The antibiotic with the lowest resistance rate against all microorganisms was colistin.

Conclusion: Since the most susceptible antimicrobial agent is colistin, it can be used alone or in combination with other antibiotics, especially against highly drug-resistant strains. For *E. coli* infections, carbapenems and trimethoprim-sulfamethoxazole can be used in susceptible strains. Starting treatment and following regular surveillance according to the antibiotic susceptibility test results will contribute to the selection of appropriate antibiotic combinations in ICUs and the reduction of resistant microorganisms.

Keywords: Antimicrobial drug resistance, Intensive care units, Gram-negative microorganisms

Yazışma Adresi: Arzu ŞENOL, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Departmanı, Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Ulukent Mah. Onbaşı Cad. No: 99 Elazığ, Türkiye, Telefon: +90 505 297 59 16, Mail: asenol2017@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-8537-0195, 0000-0002-3722-4660

Geliş tarihi: 23.01.2020

Kabul tarihi: 26.06.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.671762

GİRİŞ

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ), hastane enfeksiyonlarının (HE) en sık görüldüğü, mortalite oranlarının en yüksek olduğu, mekanik ventilasyon, trakeostomi, kateter gibi invaziv girişimlerin sık uygulandığı, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanıldığı birimlerdir. Bu nedenle YBÜ'lerinde dirençli patojenlerle tedavisi güç enfeksiyonlar ortaya çıkabilmektedir (1).

Yoğun bakım ünitelerinde gelişen HE'lerinin etkenleri ve direnç profilleri hastaneler arasında zaman içerisinde değişiklik gösterebilmektedir (2). Hastane kökenli enfeksiyonlarda klinik önemi olan gram negatif bakteriler (GNB) çoğunlukla *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*'dir (3). Genişlemiş spektrum beta-laktamaz (GSBL) üretimi ile gelişen direnç, enterik GNB'lerde en önemli direnç mekanizmasıdır. Bu enzim en sık *K.pneumoniae* ve *E.coli*'de bulunur, bu mikroorganizmaların neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde karbapenemler ilk seçilen ajanlardır. Ancak bu ajanların sık kullanımı direnç sorununu da beraberinde getirmiştir (4). Hastane enfeksiyonu etkeni nonfermentatif organizmalar içinde yer alan *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. izolatlarında da tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı artan oranda direnç görülmekte ve tedavi seçeneği azalmaktadır. *P.aeruginosa* suşlarında, GSBL, efluks pompaları, dış membran porin kaybı ve hedef bölge mutasyonları gibi mekanizmalarla direnç gelişmektedir (5).

Son yıllarda dirençli bakterilerle gelişen HE'ları tüm dünyada gözlenen bir sorundur. Antibiyotiklere dirençli etkenlerin neden olduğu bu enfeksiyonlar, hem morbidite ve mortaliteyi arttırmakta hem de hastanede yatış süresinde uzama ve ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir (5). Bu enfeksiyonların tedavisinde antibiyotik seçeneklerimiz kısıtlıdır. Bundan dolayı, antibiyotik direnç profilinin bilinmesi, hem antibiyotik seçimi hem de direnç oranlarını azaltmak için gerekmektedir (1, 6).

Bu çalışmada, bir eğitim ve araştırma hastanesinde üç yıllık süre içinde YBÜ'lerde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* suşlarının dağılımı, ilaç direnç oranları ve bu oranların yıllara göre değişiminin saptanması, böylece akılcı antibiyotik uygulanmasına ve direncin önlenmesine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmaya üçüncü basamak hizmet veren YBÜ'leri dahil edilmiştir. 2015 -2018 yılları arasında Anestezi ve Reanimasyon, Dahiliye, Göğüs Hastalıkları, Genel Cerrahi ve Nöroloji YBÜ'lerindeki çeşitli klinik materyallerden elde

edilen izolatlar değerlendirilmiştir. Hastane enfeksiyonu tanısı konulmasında, Hastalıklardan Koruma ve Önleme Merkezi (Center for Disease Control and Prevention, CDC) tarafından belirlenen tanımlamalar esas alınmıştır (7).

E.coli, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* suşlarının kolistin, tigesiklin, meropenem, imipenem ve trimetoprim-sulfametoksazol direnç oranları retrospektif olarak incelenmiştir. Üreyen mikroorganizmaların etken-kolonizasyon ayırımı CDC kriterlerine göre yapılmıştır (7). Kan kültür örnekleri BACT/ALERT 3D (*BioMerieux, Fransa*) otomatize sisteminde takip edilmiş, üreme saptanan örnekler gram boyama ile değerlendirilmiştir. Eş zamanlı olarak idrar ve endotraqueal aspirat örnekleri gibi %5 koyun kanlı agar (*bioMerieux, France*) ve eozin metilen mavisi (EMB) agarda (*bioMerieux, France*) 35°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. Üreyen bakterilerin identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık testleri VITEK 2 Compact ve MicroScan WalkAway 96 otomatize sistemi (kolistin için mikrotüp dilüsyon) kullanılarak EUCAST verilerine göre değerlendirilmiştir (8). Hasta verilerine aktif ve laboratuvara dayalı yapılan surveyans verilerinden ulaşılmıştır. YBÜ'lerindeki bir yıllık HE hızı, HE'lerinin sistemlere göre dağılımı, enfeksiyon etkenleri ve bu etkenlerin antibiyotik direnci belirlenmiştir (orta duyarlı ("intermediate") suşlar dirençli kabul edilmiştir). Meropenem, imipenem ve kolistin dirençli suşların minimum inhibitör konsantrasyonu EUCAST önerilerine göre değerlendirilmiştir (8). Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 18.01.2018 tarih ve 07 sayılı kararla onay alınmıştır.

İstatistiksel analiz: Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistik analizi için "SPSS for 22" (Statistical Package for Social Sciences; version 22, SSPS Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin analizinde Student's t testi, kategorik verilerin analizinde ise "ki-kare testi" kullanılmıştır. Sayısal veriler ortalaması±standart sapma olarak, kategorik veriler % olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel karşılaştırmalarda P<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

İzole edilen suşların 107'si (%57.2) *A.baumannii*, 48'i (%25.7) *P.aeruginosa*, 9'u (%4.8) *E.coli*, 23'ü (%12.3) *K.pneumoniae* idi. Suşların 160'ı (%85.5) Anestezi YBÜ'lerinden elde edilmiştir. En sık gözlenen mikroorganizma *A.baumannii* (%57.2) olmuştur. Suşların izole edildikleri birimlere göre dağılımı, **Tablo 1'de** verilmiştir. Yoğun bakım üniteleri arasında izole edilen suşlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p>0.05).

Tablo 1. Suşların izole edildikleri YBÜ'lere göre dağılımları.

	<i>A.baumannii</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>K.pneumoniae</i>
Anestezi ve Reanimasyon YBÜ	90 (84.1)	46 (95.8)	6 (66.7)	18 (78.3)
Dahiliye YBÜ	2 (1.9)	-	-	1 (4.3)
Göğüs Hastalıkları YBÜ	12 (11.2)	2 (4.2)	1 (11.1)	4 (17.4)
Genel cerrahi YBÜ	3 (2.8)	-	1 (11.1)	-
Nöroloji YBÜ	-	-	1 (11.1)	-
YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi				

Yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen HE'leri, ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) (%95.2) iken bunu santral venöz kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu (SVKİ-KDE) (%45.1) ve kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu (Kİ-ÜSE) (% 38.6) izlemiştir. Hastane enfeksiyonlarına göre mikroorganizmaların dağılımı, **Tablo 2'de** gösterilmiştir. Yoğun bakım üniteleri arasında mikroorganizmaların dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir(p>0.05).

Çalışma boyunca 30020 yoğun bakım gününde izlenen 5204 hastada 269 HE epizodu tanımlanmıştır. Hastane enfeksiyonu hızı % 27.3 olarak hesaplanmıştır.

Bu çalışmada, *A.baumannii*, *P.aeruginosa* ve *K.pneumoniae*'da meropenem, imipenem ve trimetoprim-sülfametoksazol direnç oranı yüksek, *E.coli*'de nisbeten daha düşük bulunmuştur. Tüm mikroorganizmalarda en düşük direnç oranı kolistinde gözlenmiştir. *P. aeruginosa* dışındaki diğer suşlarda, tigesikline direnç oranı düşük bulunmuştur. İzole edilen suşları karşı antibiyotik direnç oranları, **Tablo 3'te** verilmiştir.

Tablo 2. Hastane enfeksiyonlarına göre etkenlerin dağılım oranları

	VİP/NP n(%)	LTK-KDE n(%)	SVKİ-KDE n(%)	Kİ-ÜSE n(%)	CAE n(%)
<i>A.baumannii</i>	71 (59.7)	8 (36.4)	19(30.6)	7 (9.3)	-
<i>P. aeruginosa</i>	31 (26.9)	-	1(1.6)	15 (20)	1 (33.3)
<i>E. coli</i>	2 (1.7)	-	1(1.6)	5 (1.3)	1 (33.3)
<i>K. pneumoniae</i>	8 (6.9)	1 (4.5)	7(11.3)	6 (8)	1 (33.3)
<i>Toplam</i>	112 (95.2)	9 (40.9)	28(45.1)	33 (38.6)	-

CAE: Cerrahi alan enfeksiyonu; Kİ-ÜSİ: Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu; LTK-KDE: Laboratuvar tarafından kanıtlanmış KDE; SVKİ-KDE: Santral venöz kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu; VİP/NP: Ventilatör ilişkili pnömoni/ nozokomiyal pnömoni

Tablo 3. *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarına karşı imipenem, meropenem, tigesiklin, kolistin ve trimetoprim-sülfametoksazolün yıllara göre direnç oranları

	<i>A. baumannii</i>			<i>P. aeruginosa</i>			<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
	2015	2016	2017	2015	2016	2017	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Antibiyotik	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
İmipenem	92.3	100	100	100	75	66.6	0	0	50	0	100	100
Meropenem	100	100	94.4	100	50	63.3	0	0	50	0	83.3	62.5
Tigesiklin	72	46	14.8									29
Kolistin	7.7	0	3.4	0	1	12.5					16.7	
Trim-sulf	77.7	73	62.9	100	100	100	0	0	33.3	100	17	70

Trim-sulf: Trimetoprim-sulfametoksazol

TARTIŞMA

Hastane enfeksiyonları, hem dünyada hem de ülkemizde tedavi başarısını olumsuz yönde etkilemektedir (9). Yoğun bakım ünitelerinde HE gelişme riski, hastanelerin diğer birimlerinden 5-7 kat daha fazladır ve gelişen enfeksiyonların % 60'ını VİP, Kİ-ÜSE ve SVKİ-KDE oluşturmaktadır (2, 10). "European Prevalence of Infection in Intensive Care" (EPIC II) çalışmasında; 13.796 erişkin hastanın % 51'inin enfekte ve bu hastaların % 64'ünün akciğer kaynaklı olduğu bildirilmiştir (11). Ak ve ark. (12) bir yıllık prospektif kohort çalışmasında, YBÜ'lerinde HE oranlarını %36.3 bakteremi, %30.4 VİP, %18.5 Kİ-ÜSE, %7.4 SVKİ-KDE, %5.9 kutanöz enfeksiyon ve %1.3 menenjit olarak belirtmişlerdir. Bu çalışmada, YBÜ'lerinde en sık görülen HE'u, VİP (%95.2) idi. Bunu % 45.2 ile SVKİ-KDE ve % 38.6 ile Kİ-ÜSİ izlemiştir.

Köksaldı ve ark.'nın (13) çalışmasında, VİP'te *A. baumannii*, Kİ-ÜSE'de *E.coli* ve *Candida* spp., SVKİ-KDE'da gram-pozitif koklar, en sık etken olarak saptanmıştır. Yetmiş beş ülkenin 1265 YBÜ'ni içeren EPIC II çalışmasında enfekte hastalarda pozitif izolatların %62'si GNB, %47'si gram-pozitif bakteriler, %19'u mantarlar olarak tespit edilmiştir (11). Bu çalışmada, en sık VİP'de %59.7 oranında ve SVKİ-KDE'unda % 30.6 oranında *A.baumannii*, Kİ-ÜSE'da % 20 oranında *P.aeruginosa* saptanmıştır.

Ülkemizde HE hızlarının, sürveyans yöntemleri ve enfeksiyon kontrol önlemlerine uyum ile ilişkili olarak %5.3 ve %88.9 arasında değişebildiği bildirilmiştir (14). Bu çalışmada, HE hızı % 27.3 olarak hesaplanmıştır.

Yoğun bakım ünitelerinde etken mikroorganizmaların antimikrobiyal duyarlılıklarını belirlemek, hem tedavi seçiminde yol göstermek hem de mortalite ve morbiditeyi azaltmak için önemlidir (2, 13). *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* türlerinin çok ilaca dirençli (ÇİD) suşlarında son yıllarda ciddi artışlar olmuştur (15). Karbapenemler, *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde etkili antibiyotikler olmasına rağmen karbapenem dirençli *A.baumannii* izolatlarının oranı giderek artmıştır (16). Ülkemizde *Acinetobacter* enfeksiyonları için farklı direnç oranları bildirilmiş olup, imipenem için bu oran %8-59 aralığında değişirken, meropenem için %18-47 arasında değişmiştir (17). *Klebsiella spp.*'de ise en etkili antibiyotikler amikasin ve imipenem olarak belirlenmiştir. Yine Moolchandani ve ark.'nın (18) yaptıkları çalışmada, YBÜ'nden izole edilen *Pseudomonas spp.* için meropenem direnci % 56, *Acinetobacter spp.* için % 83.5 olarak saptanmıştır. Karbapenemlere karşı artan bu direnç oranı beraberinde diğer antibiyotiklere de direnç sorununu getirdiği için elde bulunan tedavi seçenekleri azalmıştır. Bu çalışmada 2015-2018 yılları arasında imipenem direnç oranları, *A.baumannii*'de %92.3-100, *P.aeruginosa*'da %66.6-100, *E.coli*'de %0-50, *K.pneumoniae*'da %0-100 arasında değişmişken; meropenem direnç oranları, *A.baumannii*'de %94.4-100, *P.aeruginosa*'da %50-100, *E.coli*'de %0-50 ve *K.pneumoniae*'da %62.5-83.3 arasında değişim göstermiştir. İmipenem ve

meropenem direnç oranlarının *A.baumannii* ve *P.aeruginosa* türlerinde zamanla arttığı ve diğer benzer çalışma sonuçlarından yüksek olduğu görülmüştür. Bu da hastanemizde 3. Basamak YBÜ hizmeti veren YBÜ'lerinin sayısının artmasına ve özellikle komplike (ileri yaş ve kronik hastalıkları olan) hasta yatış oranının fazla olmasına bağlı olabilir.

Karbapenem direncinin artması, uzun yıllar önce yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlanan kolistin, önemli bir tedavi seçeneği haline getirmiştir. Yapılan çalışmalarda kolistin tek başına kullanılmayacağı, mutlaka başka bir antibiyotik ile birlikte kullanılması gerektiği belirtilmiştir. Kolistin, polimiksin ailesinden katyonik bir antimikrobiyal peptiddir. Nefrotoksisite ve nörotoksisitesi nedeniyle yıllarca kullanılmamış, ÇİD GNB'lerin artmasıyla birlikte yeniden kullanıma girmiştir (16). *A.baumannii* izolatlarına karşı en etkili antimikrobiyal ajanın kolistin olduğu bildirilmiştir. Ancak son yıllarda kolistin direnci de artmıştır (19). Kurtoğlu ve ark.'nın (20) çalışmasında %5 oranında kolistin direnci bildirilmiştir. Ülkemizde bu ilaca karşı direnç henüz yüksek seviyede görülmemiştir. Bu çalışmada, 2015-2018 yılları arasında kolistin direnç oranı *A.baumannii*'de %0-7.7, *P.aeruginosa*'da % 0-12.5, *K. pneumoniae*'da % 16.7 olarak saptanmıştır.

Tigesiklin bakteriyostatiktir, in vitro olarak aerobik ve anaerobik dirençli gram-negatif ve pozitif bakterilere etkilidir. *Proteus*, *Providencia* ve *P. aeruginosa*'nın tigesikline doğal olarak dirençli olduğu görülmüştür (21). Tigesiklin ÇİD *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde alternatif ilaç seçeneklerinden biridir. Öte yandan *P.aeruginosa*'ya karşı aktivitesi olmadığından ve serum konsantrasyonunun düşük olduğundan bakteremilerde tercih edilmemiştir. Bu nedenler, tigesiklin kullanımını kısıtlamıştır. Ancak KDE'larında da etkili olduğu farklı çalışmalarla gösterilmiştir (21). Çok ilaca direncin yaygın olduğu kurumlarda tigesiklinin kolistin veya aminoglikozidler ile kombine kullanımı önerilmiştir (5). Kurtoğlu ve ark. (20) tigesiklin direncini 2009 ve 2010'da sırasıyla %12 ve %21 olarak saptamışlardır. Tigesiklin duyarlılığının değerlendirildiği başka bir çalışmada ise GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae*'da karbapenemler kadar etkin olduğu bulunmuştur (4). Lu ve ark. (22), 622 GSBL pozitif GNB'lerin tigesiklin duyarlılığını araştırmışlar; *E.coli*'de %99.6, *K.pneumoniae*'da %98.5, *Proteus mirabilis*'te %73.3 ve *K.oxytoca*'da %100 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise *K.pneumoniae*'da tigesiklin direnç oranı, 2017 yılında % 29 bulunmuştur. *A.baumannii*'de tigesiklin direnç oranının zaman içerisinde azaldığı görülmüştür (2017 de % 14.8). Bu durum, bakteremi ve üriner sistem enfeksiyonunda tigesiklin kullanımının kısıtlı olması ve ÇİD suşlarda tedavide kolistin daha sık kullanılmış olmasıyla açıklanabilir.

Falagas ve ark. (23)'nin yaptığı çalışmada, ÇİD *Acinetobacter spp.* enfeksiyonlarında trimetoprim-sulfametoksazol direnç oranlarının %4-98 arasında değiştiği gösterilmiştir. Yine aynı metaanalizde, ÇİD *Acinetobacter spp.* suşlarının % 70'inin, karbapenem dirençli suşların %80'inin trimetoprim-sulfametoksazole dirençli olduğu gösterilmiştir. Bunun-

la birlikte, yedi olguda trimetoprim-sulfametoksazolün diğer antibiyotikler ile kombine tedavisinin kür sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, *P.aeruginosa*'da trimetoprim-sulfametoksazol direnç oranı % 100; *A.baumannii*'de %62.9-77.7, *E.coli*'de %0-33.3 ve *K.pneumoniae*'da %16.6-70 arasında saptanmıştır. *E.coli* ve *K.pneumoniae*'da, bu düşük direnç oranları, trimetoprim-sulfametoksazol kullanım oranının düşük olmasına bağlı olabilir.

Sonuç olarak, antibiyotiklerin kontrolsüz ve yanlış kullanımını direncin artmasına neden olmuş, ÇİD GNB enfeksiyonlarının tedavisinde seçeneklerimiz giderek azalmıştır. Bu çalışmada, tüm suşlarda meropenem, imipenem ve trimetoprim-sulfametoksazol için direnç oranları yüksek bulunmuştur. *E. coli* 'de imipenem ve meropenem direnç oranları, diğer suşlardan daha düşük saptanmıştır. Tigesiklin için, *P.aeruginosa* dışındaki diğer mikroorganizmalarda daha düşük oranda direnç tespit edilmiştir. Bu mikroorganizmalara karşı en yüksek duyarlılığa sahip antimikrobiyal ajanın kolistin olması nedeniyle, özellikle ÇİD suşlara karşı kolistin ve kolistin ile diğer antibiyotik kombinasyonları tedavide kullanılabilir. Antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre tedavi başlanması ve düzenli sürveyans takibinin yapılması, YBÜ'lerinde uygun antibiyotik kombinasyonları seçilmesine ve dirençli mikroorganizmaların azaltılmasına katkı sağlayacaktır.

Çıkar çatışması ve finansman beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Aydemir Ö, Demiray T, Köroğlu M, Aydemir Y. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların endotrakeal aspirat örneklerinden izole edilen bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıkları. Online Türk Sağlık Bilimleri Derg. 2016; 1(4): 1-8.
2. Çetin ES, Kaya S, Pakbaş İ, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2007; 14(2): 69-73.
3. Nicasio, A.M, Kuti JL and Nicolau DP. The current state of multidrug-resistant gram-negative bacilli in North America. Pharmacotherapy. 2008; 28(2): 235-49.
4. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. J Hosp Infect. 2009; 73(4): 345-54.
5. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria. Lancet Infect Dis. 2009; 9(4): 228-36.
6. Vasudevan A, Mukhopadhyay A, Li J. Prediction tool for nosocomial multi-drug resistant gram-negative bacilli infections in critically ill patients prospective observational study. BMC Infect Dis. 2014; 25(14): 615.
7. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. Am J Infect Control. 1988; 16(3): 128-40.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement (M100-S23). Wayne, PA: CLSI 2013:1-205.
9. Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2005; 35(2): 98-102.
10. Köksal İ. Yoğun bakımda gram pozitif bakteri sorunu. ANKEM Dergisi. 2009; 23(2): 143-7.
11. Vincent JL, Rello J, Marshall J. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units: Results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC II) study. JAMA. 2009; 302(21): 2323-9.
12. Ak O, Batirel A, Özer S, Çolakoğlu S. Nosocomial infections and risk factors in the intensive care unit of a teaching and research hospital: A prospective cohort study. Med Sci Monit. 2011; 17(5): 29-34.
13. Köksal İ, Evirgen Ö, Yula E. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun bakım ünitesi'nde 2011 yılında sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların değerlendirilmesi. ANKEM Dergisi. 2012; 26(3): 137-42.
14. Yılmaz GR, Çevik MA, Erdiç FŞ, Tüfek N. Nöroloji Yoğun bakım ünitesinde gelişen nozokomiyal enfeksiyon risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Hastane Enfeksiyonları Dergisi. 2002; 6(1): 24-31.
15. Paterson DL. Serious infections in the intensive care unit: *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Clin Infect Dis. 2006;43(2):41-2.
16. Timurkaynak F, Can F, Azap OK, Demirebilek M, Arslan H, Karaman SO. In vitro activities of non-traditional antimicrobials alone or in combination against multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units. Int J Antimicrob Agents. 2006;27(3):224-8.
17. Eroğlu C, Ünal N, Karadağ A. *Acinetobacter* species isolated from various clinical specimens between 2006-2011 years and their susceptibilities against antibiotics. Journal of Turkish Hygiene and Experimental Biology. 2016; 73(1): 25-32.
18. Moolchandani K, Sastry AS, Deepashree R. Antimicrobial Resistance Surveillance among Intensive Care Units of a Tertiary Care Hospital in Southern India. J Clin Diagn Res. 2017; 11(2): 1-7.
19. Lee CR, Lee JH, Park M. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. Front Cell Infect. Microbiol. 2017; 7(55):1-35.
20. Kurtuluş MG, Opuş A, Kaya M. Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibakteriyel direnç (2008-2010). ANKEM Dergisi. 2011; 25(1): 35-41.
21. Rose WE, Rybak MJ. Tigecycline: first of a new class of antimicrobial agents. Pharmacotherapy. 2006; 26(8): 1099-1110.
22. Lu CT, Chuang YC, Sun W. Nationwide surveillance in Taiwan of the in-vitro activity of tigecycline against clinical isolates of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Int Antimicrob Agents. 2008; 32(5): 179-83.
23. Falagas ME, Vardakas KZ, Roussos NS. Trimethoprim/sulfamethoxazole for *Acinetobacter* spp.: a review of current microbiological and clinical evidence. Int J Antimicrob Agents. 2015; 46(3): 231-41.

Tension-free Tape Ameliyatı Olan Hastalarda Yüksek Vücut Kitle İndeksinin Ameliyat Sonuçları Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

The Evaluation of the Effect of High Body Mass Index on the Surgical Outcomes in Patients Undergoing Tension Free Tape Surgery

Hediye DAGDEVİREN¹, Huseyin CENGİZ¹, Sema SUZEN CAYPINAR², Sema BAGHAKI², Derya Ece ILIMAN², Murat EKİN²

¹ Istanbul Aydın University, Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Turkey

² University of Health Science, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Teaching and Research Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Istanbul, Turkey

Özet

Amaç: Literatürde tension-free obturator tape (TOT) cerrahisinin kilolu ve obez kadınlardaki sonuçları ile ilgili çok az veri mevcuttur. Bu çalışmanın amacı vücut kitle indeksinin (VKİ) TOT cerrahi başarısına olan etkisini, hasta memnuniyetini ve cerrahi sonrası birinci yıldaki komplikasyonları değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma prospektif kohort çalışması olup, stres üriner inkontinans (SUI) şikâyeti ile TOT ameliyatı olmuş 96 hasta çalışmaya dahil edildi. Ameliyat sonrası hastalar en az 1 yıl takip edildi. Hastalar VKİ ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasına göre üç gruba ayrıldı. Grup 1 (normal VKİ <25 kg/m²), Grup 2 (kilolu VKİ 25-30 kg/m²), ve Grup 3 (obez VKİ > 30 kg/m²). Subjektif ve objektif sonuçlar, komplikasyonlar ve hastaların yaşam kaliteleri doğrulanmış sorgu formları ile (UDI-6, IIQ-7) değerlendirildi. Sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 96 hastanın 32'si normal kilolu, 32'si kilolu ve geri kalan 32'si ise obezdi. Komplikasyon oranları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05). Tüm gruplarda hastaların UDI-6 ve IIQ-7 skorları bir yıllık takip sonrasında başlangıç değerine göre belirgin düşüş gösterdi. Tüm gruplarda bir saatlik ped testi ve öksürük testi (grup 1'de %71.8 ve grup 2 ve grup 3'de %84.3) sonuçlarına göre belirlenen toplam objektif kür oranının %80.2 (96 hastadan 77 tanesi) olduğu tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Sonuç: TOT cerrahisi objektif ve subjektif başarı oranları tüm VKİ kategorilerinde benzer olarak izlendi. Artmış VKİ oranları ile komplikasyon oranları artmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Vücut kitle indeksi, Stres üriner inkontinans, Tension-free obturator tape.

Abstract

Objective: Only limited data are available on the outcome of tension-free obturator tape (TOT) procedures in overweight and obese women. This study aimed to assess the impact of body mass index (BMI) on TOT success rates, patient acceptability, and complications 1-year post-surgery.

Material and Methods: 96 women who suffered from stress urinary incontinence (SUI) underwent the TOT procedure were included to this prospective cohort study. Patients were followed for at least one year. Patients were divided into three different groups related to BMI according to the World Health Organization (WHO) classification; Group 1 (healthy BMI <25 kg/m²), Group 2 (overweight BMI 25-30 kg/m²), Group 3 (obese BMI > 30 kg/m²). The subjective and objective outcomes, complications, and quality of life were assessed by validated questionnaires (UDI-6, IIQ-7). The results were compared for each group.

Results: Of the 96 women, 32 were defined as having a healthy weight, 32 were overweight, and 32 were obese. The complication rate was not significantly different between the BMI groups (p>0.05). The UDI-6 and IIQ-7 scores at a one-year follow-up showed a significant reduction versus baseline in each group without significant differences between the BMI groups. The overall objective cure rate was 80.2% (77 out of 96) by 1-hour pad test and cough test (71.8% in group 1 and 84.3% in groups 2 and 3). There were no significant differences between the groups.

Conclusion: TOT procedure has similar objectives and subjective cure rates among all the BMI groups. Elevated BMI does not increase the complication rate.

Keywords: Body mass index, Stress urinary incontinence, Tension-free obturator tape.

Yazışma Adresi: Hediye DAGDEVİREN, İstanbul Aydın Üniversitesi Medikal Park Florya Hastanesi, İstanbul, Türkiye, Telefon: 05536161385,

Mail: hedyedagdeviren@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-9384-4514, 0000-0001-6925-0989, 0000-0001-9482-5481, 0000-0003-3981-6069, 0000-0002-0409-4089, 0000-0002-4525-5125

Geliş tarihi: 15.02.2020

Kabul tarihi: 26.06.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.689626

INTRODUCTION

Stress urinary incontinence (SUI) involves the involuntary loss of urine on effort or physical exertion (e.g., sporting activities) or sneezing or coughing (1, 2). Obesity is one of the critical risk factors for the development of urinary incontinence with age as well as pregnancy, childbirth, and reduced collagen turnover (2-4). Obesity is an increasing health problem, and some epidemiological studies have identified a positive association between obesity and an increased prevalence of SUI (5,6). Although weight loss may be beneficial to obese patients with SUI, definitive treatment may be best obtained through surgical intervention (6). Many techniques to correct SUI have been described over the years.

The Tension-free obturator tape (TOT) procedure launched by Delorme became a mainstay of SUI operations because of a high success rate and low risk of bladder perforation (7-9). However, there have been few studies to assess this procedure in overweight and obese women. The study aims to investigate the influence of Body Mass Index (BMI) on subjective and objective outcomes in patients with SUI who underwent the TOT surgery.

MATERIAL and METHODS

A total of 96 consecutive women with SUI who underwent TOT procedures were included in the study. Patient enrollment commenced in October 2010 and ended in December 2013. The study was planned according to the principles of the Helsinki Declaration. The Non-Invasive Human Research Ethics Committee and Local Health Ministry Authority approved the study (Approval number: 2015/125). All study participants provided written informed consent.

During diagnosis of the stress incontinence, we followed medical history, and performed a physical exam, which may include a rectal exam and a pelvic exam in women. To corroborate our first diagnosis, we benefit from laboratory tests to test for infection, traces of blood or other abnormalities. Also, we conducted a brief neurological exam to identify any pelvic nerve problems.

The follow-up period was at least one year. The patients were preoperatively evaluated through the review of their medical history, physical examinations, and urinalysis and urodynamic studies including post-void residual urine (PVR) determination, Valsalva leak point pressure (VLPP) and uroflowmetry. Patients were excluded if the PVR exceeded 100 ml. Turkish versions of Urogenital Distress Inventory (six-item, UDI-6) and Incontinence Impact Questionnaire (seven-item, IIQ-7) were administered and evaluated the baseline status of incontinence-related quality of life issues (Shumaker, Wyman, 1994, Uebersax, Wyman, 1995). Other patient characteristics and surgical details were extracted from the hospital charts. Postoperative follow-up was scheduled at one week after discharge as well as 1, 3, 6, and 12 months and yearly. At six months after surgery, the women underwent a full postoperative investigation including pelvic examination with a cough test, 1-h pad test, complete urod-

dynamic studies as well as the UDI-6 and IIQ-7. The same complete evaluation was then performed yearly thereafter.

The patient follow up was conducted 12 months after surgery. Women were invited to attend the clinic for review and to carry out a standardized pad test to evaluate the curative effects of SUI and to repeat the subjective outcome questionnaires for symptom experience and incontinence-related quality of life questionnaires. The objective cure rate was defined by a negative cough test and 1-h pad test <1 gram.

The operation was carried out with the I-STOP outside-in obturator tape (CL Medical Inc., Winchester, USA). The foley catheter was removed the next morning. The patients were classified into three groups according to the World Health Organization (WHO) and BMI: Group 1 (healthy BMI <25 kg/m²), Group 2 (overweight BMI 25-30 kg/m²), Group 3 (obese BMI > 30 kg/m²). Our Institutional Review Board approved the study.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using one-way ANOVA and Mann-Whitney U-test for continuous variables and the Chi-square or Fisher's exact test for categorical variables. A P value of <0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA).

RESULTS

Of the 96 women, n=32 were defined as normal weight (group 1), 32 were overweight (group 2), and 32 were obese (group 3) according to the World Health Organization BMI classification.

Kruskal-Wallis / chi-square test

The mean age was 50.0±8.4 years in group 1, 50.7±9.3 in group 2 and 50.7±6.8 in group 3. The demographic and clinical characteristics of the patients are shown in **Table 1**, and no statistically significant differences were seen between groups other than for BMI.

The median BMI was 23 kg/m² (19-25) in Group 1, 29 kg/m² (25-30) in Group 2 and 35 kg/m² (32-45) in Group 3. Concomitant surgery with anterior or/and posterior colporrhaphy was performed during the TOT procedure to 11 women in group 1 and 14 women in group 2 and group 3. The average operation time including the cases with concomitant surgery was 64.5 minutes with no significant differences between the groups.

The initial urodynamic parameters, including post-void residual volume, maximum flow rate and maximal cystometric capacity, were not statistically different, while mean preoperative Valsalva leak point pressure (VLPP) were significantly lower in group 2 (48.7 ±38.7) than group 1 (72.0±38.4) and group 3 (79.7±44.7) (p<0.05).

Intraoperative and postoperative complications are summarized in **Table 2**. Postoperative de novo urge incontinen-

Table 1. Characteristics of patients undergoing the TOT procedure according to BMI groups.

				Group 1				Group 2				Group 3				P
Age (years)		aver.±s.d		50.0 ±	8.4			50.7 ±	9.3			50.7 ±	6.8		0.722	
Med(Min-Max)		49	36	-	68		50	36	-	71		50	34	-	70	
BMI(kg/m)		aver.±s.d.		22.8 ±	1.8			28.3 ±	1.4			35.5 ±	2.9		0.001	
Med(Min-Max)		23	19	-	25		29	25	-	30		35	32	-	45	
Occupation	Housewife	n-%		30	94%			30	94%			31	97%		0.810	
	Working	n-%		2	6%			2	6%			1	3%			
Education	No	n-%		4	13%			6	19%			12	38%		p 0.05	
	Primary	n-%		27	84%			25	78%			18	56%			
	High school	n-%		1	3%			0	0%			2	6%			
	University	n-%		0	0%			1	3%			0	0%			
Duration of the symptom(years)		aver.±s.d.		3.2 ±	2.2			5.8 ±	5.5			5.4 ±	5.3		0.210	
	Med(Min-Max)		3	1	-	10		4	1	-	20		4	1		-
Gravida		aver.±s.d.		4.6 ±	2.1			4.9 ±	2.9			4.8 ±	1.8		0.746	
	Med(Min-Max)		4	2	-	13		4	1	-	12		5	2		-
Parity		aver.±s.d.		3.8 ±	2.1			3.8 ±	2.2			4.1 ±	1.7		0.383	
	Med(Min-Max)		3	1	-	12		3	1	-	11		4	2		-
Menopausal status	No	n-%		15	47%			17	53%			21	66%		0.307	
	Yes	n-%		17	53%			15	47%			11	34%			
Concomitant surgery with anterior or/ and posterior colporrhaphy	No	n-%		18	56%			21	66%			18	56%		0.678	
	Yes	n-%		14	44%			11	34%			14	44%			
Operation time (min)		aver.±s.d.		68.0 ±	38.3			62.3 ±	40.6			63.3 ±	35.7		0.616	
	Med(Min-Max)		55	25	-	165		45	25	-	195		50	25		-
Follow up (months)		aver.±s.d.		44.3 ±	20.7			48.0 ±	18.8			41.3 ±	22.4		0.451	
	Med(Min-Max)		49	12	-	74		49	12	-	77		44	12		-

ce was the main postoperative complication (n=10, 10.4%). Bladder and urethral injury during needle passage or dissection occurred in 4 women (4.1%). There was no significant bleeding that required transfusion. Wound infection and mesh erosion were the other postoperative complications. The incidence of each complication was not significantly different between the BMI groups (p>0.05). Subjective outcomes at 12 months after surgery are reported in **Table 3**. Scores on the short forms of UDI-6 and IIQ-7 were compared preoperatively and postoperatively between groups.

Significant differences in preoperative scores were not observed between groups 1, 2 and 3. The UDI-6 and IIQ-7 scores at 12 months showed a significant reduction versus baseline in every group without significant differences between the BMI groups. Preop / postop UDI-6 and IIQ-7 change did not differ significantly among the three groups.

Objective measurement of SUI cure at 12 months following surgery was standardized by the 1-hour pad test (**Table 4**). Preoperative median test results were 10 (5-24 g) in group 1, 12 (4-24 g) in group 2, and 9 (4-28 g) in group 3; significant differences were not observed between groups.

Six- and 12-months post-operation pad test results showed a statistically significant decrease in all three groups (p<0.05) versus baseline. Preop/postop at six and 12 months differ significantly among the three groups. The overall objective cure rate was 80.2% (77 out of 96) by the 1-hour pad test and cough test including 71.8% in group 1 and 84.3% in groups 2 and 3. No significant differences were seen between the groups.

DISCUSSION

SUI is one of the most common indications for surgery in women; approximately 4% of women will undergo surgery for SUI during their lifetime (10-13). Although obesity is a well-established risk factor for the development of SUI and could impact the voiding pattern, the exact mechanism remains unclear. Higher intra-abdominal pressures have been observed in patients with greater BMI, and this may stress the pelvic floor secondary to a chronic state of increased pressure (14). Increased intra-abdominal pressure elevates pressure to maximum cystometric capacity. This decreases cough pressure transmission from the bladder to the urethra as well as decreasing VLPP. This may contribute to the deve-

Table 2. Intraoperative and postoperative complications according to the BMI groups.

		Group 1		Group 2		Group 3		P
Intraoperative								
Bladder injury	n-%	1	3%	1	3%	0	0%	1.000
Urethral injury	n-%	0	0%	1	3%	1	3%	0.760
Postoperative								
Wound infection	n-%	1	3%	0	0%	0	0%	0.590
Mesh erosion	n-%	1	3%	1	3%	1	0%	0.200
Voiding difficulty	n-%	1	3%	3	9%	0	0%	0.360
Denovo urgency	n-%	3	9%	3	9%	4	13%	0.894
Recurrent stress	n-%	4	13%	2	6%	3	9%	0.692
Kruskal-Wallis / chi-square test								

Table 3. Subjective outcomes with UDI-6 and IIQ-7 scores at 12 months after surgery.

		Group 1				Group 2				Group 3				P	
UDI	Preop	aver.±s.d.		11.1	±	3.6		10.6	±	4.6		10.6	±	4.4	0.915
		Med(Min-Max)	12	4	-	18	11	2	-	18	11	2	-	18	
	Postop	aver.±s.d.		8.2	±	3.6		7.3	±	3.5		6.9	±	2.9	0.361
		Med(Min-Max)	7	3	-	18	7	2	-	14	6	2	-	12	
Preop/Postop change		aver.±s.d.		-2.9	±	2.7		-3.3	±	2.8		-3.7	±	3.2	0.801
		Med(Min-Max)	-3	-8	-	2	-3	-10	-	0	-3	-10	-	0	
IIQ	Preop	aver.±s.d.		10.8	±	5.4		9.8	±	4.7		9.9	±	5.2	0.711
		Med(Min-Max)	11	2	-	21	9	2	-	21	10	1	-	21	
	Postop	aver.±s.d.		7.4	±	4.0		7.2	±	3.0		7.0	±	4.2	0.846
		Med(Min-Max)	7	2	-	18	7	2	-	13	6	1	-	20	
Preop/Postop change		aver.±s.d.		-3.4	±	3.1		-2.6	±	2.4		-2.9	±	3.3	0.631
		Med(Min-Max)	-3	-10	-	0	-2	-9	-	0	-2	-14	-	0	
Kruskal-Wallis / Wilcoxon test															

lopment of SUI in obese patients (15). However, much less is known about the influence of obesity on the effectiveness of SUI surgical treatment.

VLPP currently offers a reliable way of assessing the function of the bladder neck and proximal urethra. However, several technical factors may influence the performance of the VLPP and should be recognized by all clinicians using the test. In our clinic, 3 different clinicians perform the urodynamic test therefore VLLP points may vary. Additionally; the VLPP is an evolving test and is not fully standardized (16).

Obesity has long been considered a significant risk factor for the failure of incontinence surgery. Increased failure rates are reported in obese women undergoing needle suspension or retropubic procedures (17). Mid-urethral slings have gained in popularity since their introduction into clinical practice. They are now the “standard” treatment in the surgical management of SUI. Conflicting data exist about the success rate of MUS when used in obese patients. Most published studies report on retropubic TVT procedures, and there is limited data regarding the TOT procedure. A study by Gillon *et al.* clearly shows that the results of Marshall–Marchetti–

Table 4. Objective outcomes at 6 and 12 months after surgery

		Group 1			Group 2			Group 3			P		
Pad Test	Preop	mean.±s.d.	10.6	±	4.2	11.5	±	5.2	10.5	±	6.1	0.479	
		Med(Min-Max)	10	5	-	24	12	4	-	24	9		4
	Postop 6 months	mean.±s.d.	2.0 _a	±	3.1	2.0 _{a,b}	±	4.7	1.6 _b	±	4.4	0.000	
		Med(Min-Max)	1	0	-	12	0	0	-	16	0		0
	Postop 12 months	mean.±s.d.	1.7 _a	±	2.8	1.7 _{a,b}	±	4.2	1.8 _b	±	4.9	0.028	
		Med(Min-Max)	1	0	-	10	0	0	-	14	0		0
Preop/Postop 6 months change	mean.±s.d.	-8.6	±	5.4	-9.6	±	5.8	-8.9	±	6.1	0.789		
	Med(Min-Max)	-8	-24	-	2	-8	-24	-	2	-8		-24	-
Preop/Postop 12 months change	mean.±s.d.	-9.0	±	5.1	-9.8	±	5.5	-8.7	±	6.4	0.708		
	Med(Min-Max)	-8	-24	-	1	-8	-24	-	-2	-7		-24	-
Kruskal-Wallis (Mann-Whitney u test) / Wilcoxon test													

Krantz vesicourethropexy and Burch colposuspension do not depend on the BMI of the treated patients (18). Cummings et al. reported that the suburethral sling might be used with a high success rate even in morbidly obese patients (19). Skriapas et al. (20) compared 31 morbidly obese patients with BMI > 40 kg/m² and 52 patients with a BMI of <30 kg/m² with a mean follow-up of 18.5 months. The objective cure rate in the control group was 92.3% and 86.9% for the morbidly obese group—there were no significant differences (20). In contrast, responses to a mailed questionnaire by 970 women who underwent TVT indicated a markedly unfavorable outcome in 61 very obese women (BMI > 35 kg/m²). The overall cure rate in 291 women of healthy weight was 81.2% versus 52.1% in the 61 very obese (21).

In this study, we showed that the TOT procedure was equally safe and effective for treating SUI regardless of BMI. The postoperative quality of life was similarly improved for women in each weight group. There were no significant differences in the complication rate. Besides, two studies using the Tension-free obturator tape procedures showed no significant association between BMI and surgical outcomes. Even if the cure was defined differently in these two studies, the results are in line with our findings after a follow up for nearly two years (22,23). Liapis et al. reported an objective cure rate of 82.4% in 115 subjects after TOT based on the pad test 4 years after treatment. There was a slightly lower objective success rate at 24 months of follow-up (24).

Yonguc and colleagues showed that the objective cure, subjective cure and patient satisfaction rates of 126 women at one year after TOT were 89.6, 86.5 and 92% respectively. During a 5-year follow-up, the objective cure rate was stable

at 87.3%, whereas the subjective cure and patient satisfaction rates were only 65.9 and 73% respectively (25).

Differences between the results are due to different lengths of follow-up, different cure definitions, and variations in the type of continence surgery. Therefore, comparisons are difficult. The main limitation of our study was the short duration of follow up, the small sample size and the fact that we limited our cohort to the woman with isolated SUI.

We believe that BMI does not influence the short-term outcome and safety of TOT in the treatment of female SUI. Patient selection with preoperative urodynamics may improve the outcome independent from BMI, but BMI may have an overall negative effect on long-term cure rates.

Conflict of Interest and Financial Status: The authors declare that there is no conflict of interest to declare. The author(s) received no specific funding for this work

Research Contribution Rate Statement Summary: The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

REFERENCES

- Haylen BT, Maher CF, Barber MD, Camargo S, Dandolu V, Digesu A, et al. International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic organ prolapse (POP). *International urogynecology journal* 2016; 27(2):165-94.
- Cenk C, Akça A, Dugan N, Çetin BA. Identifying the Risk Factors for the Failure of the Tension-Free Vaginal Tape. 2018; 51(9.5):32-79.
- Parazzini F, Colli E, Origgi G, Surace M, Bianchi M, Benzi G, et al. Risk factors for urinary incontinence in women. *European urology* 2000; 37(6):637-43.

4. Park YK. Female Stress Urinary Incontinence. *Journal of the Korean Continence Society* 2008; 12(1):1-9.
5. Edwall L, Carlström K, Jonasson AF. Markers of collagen synthesis and degradation in urogenital tissue from women with and without stress urinary incontinence. *Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society* 2005; 24(4):319-24.
6. Berger AA, Zhan T, Montella JM. The role of obesity in success and complications in patients undergoing retropubic tension-free vaginal tape surgery. *Female pelvic medicine & reconstructive surgery* 2016; 22(3):161-5.
7. Hunskaar S. A systematic review of overweight and obesity as risk factors and targets for clinical intervention for urinary incontinence in women. *Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society* 2008; 27(8):749-57.
8. Cummings J, Rodning C. Urinary stress incontinence among obese women: review of pathophysiology therapy. *International Urogynecology Journal* 2000; 11(1):41-4.
9. Delorme E, Droupy S, de Tayrac R, Delmas V. Transobturator tape (Uratape®): a new minimally-invasive procedure to treat female urinary incontinence. *European urology* 2004; 45(2):203-7.
10. Fouad R, El-Faissal YM, Hashem AT, Allah SHG. Uroflowmetric changes, success rate and complications following Tension-free Vaginal Tape Obturator (TVT-O) operation in obese females. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2017; 214:6-10.
11. Shumaker SA, Wyman JF, Uebersax J, McClish D, Fantl JA. Health-related quality of life measures for women with urinary incontinence: the Incontinence Impact Questionnaire and the Urogenital Distress Inventory. *Quality of life Research* 1994; 3(5):291-306.
12. Uebersax J, Wyman J, Shumaker S, McClish D, Fantl J. Continence Program for Women Research Group Short forms to assess life quality and symptom distress for urinary incontinence in women: the Incontinence Impact Questionnaire and the Urogenital Distress Inventory. *Neurourol Urodyn* 1995; 14(2):131-9.
13. Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC, Clark AL. Epidemiology of surgically managed pelvic-organ prolapse and urinary incontinence. *Obstetrics and gynecology* 1997; 89(4):501-6.
14. Noblett K, Jensen J, Ostergard D. The relationship of body mass index to intra-abdominal pressure as measured by multichannel cystometry. *International urogynecology journal* 1997; 8(6):323-6.
15. Killingsworth LB, Wheeler TL, Burgio KL, Martirosian TE, Redden DT, Richter HE. One-year outcomes of tension-free vaginal tape (TVT) mid-urethral slings in overweight and obese women. *International Urogynecology Journal* 2009; 20(9):1103-8.
16. Petrou S, Wan J. VLPP in the evaluation of the female with stress urinary incontinence. *International Urogynecology Journal* 1999; 10(4):254-9.
17. Subak LL, Richter HE, Hunskaar S. Obesity and urinary incontinence: epidemiology and clinical research update. *The Journal of urology* 2009; 182(6S):S2-S7.
18. Gillon G, Engelstein D, Servadio C. Risk factors and their effect on the results of Burch colposuspension for urinary stress incontinence. *Israel journal of medical sciences* 1992; 28(6):354-6.
19. Cummings JM, Boullier JA, Parra RO. Surgical correction of stress incontinence in morbidly obese women. *The Journal of urology* 1998; 160(3):754-5.
20. Skriapas K, Poulakis V, Dillenburg W, de Vries R, Witzsch U, Melekos M, et al. Tension-free vaginal tape (TVT) in morbidly obese patients with severe urodynamic stress incontinence as last option treatment. *European urology* 2006; 49(3):544-50.
21. Hellberg D, Holmgren C, Lanner L, Nilsson S. The very obese woman and the very old woman: tension-free vaginal tape for the treatment of stress urinary incontinence. *International Urogynecology Journal* 2007; 18(4):423-9.
22. Rechberger T, Futyma K, Jankiewicz K, Adamiak A, Bogusiewicz M, Skorupski P. Body mass index does not influence the outcome of anti-incontinence surgery among women whereas menopausal status and ageing do: a randomised trial. *International urogynecology journal* 2010; 21(7):801-6.
23. Liu P-E, Su C-H, Lau H-H, Chang R-J, Huang W-C, Su T-H. Outcome of tension-free obturator tape procedures in obese and overweight women. *International urogynecology journal* 2011; 22(3):259-63.
24. Liapis A, Bakas P, Creatsas G. Efficacy of inside-out transobturator vaginal tape (TVTO) at 4 years follow up. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2010; 148(2):199-201.
25. Yonguc T, Gunlusoy B, Degirmenci T, Kozacioglu Z, Bozkurt IH, Arslan B, et al. Are the outcomes of transobturator tape procedure for female stress urinary incontinence durable in long-term follow-up? *International urology and nephrology* 2014; 46(7):1295-300.

Üçüncü Basamak Sağlık Merkezinde Genç İskemik İnme Hastalarında Etiyolojik İnceleme

Etiological Investigation of Young Ischemic Stroke Patients in the Tertiary Health Centre

Rahşan Advıye İNAN, Duygu ÖZER, Banu Özen BARUT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı genç inme hastalarında inme etiolojisinin ve risk faktörlerinin yaş ve cinsiyet ile ilişkisinin araştırılması ve tekrarlayan inme geçiren hastalarda inme tekrarına neden olabilecek olası risk faktörlerinin saptanmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemizde akut iskemik inme tanısıyla yatırılmış 55 yaş ve altı 150 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların demografik özellikleri, vasküler risk faktörleri, inme etiolojisine yönelik biyokimyasal tetkikleri ve görüntüleme bulguları kaydedilmiştir. İnme alt tipleri TOAST sınıflaması kullanılarak belirlenmiştir. İlk kez ve tekrarlayan inme geçiren hastaların risk faktörleri ve inme alt tipleri cinsiyet ve yaşa göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların 111'i erkek (%74), 39'u kadındı (%26). 83'ü (%55.3) 45 yaş ve altındaydı. En sık izlenen risk faktörleri hipertansiyon (HT) (%46), sigara içmek (%45.3) ve dislipidemi (%32.7) idi. Sigara içme oranı erkeklerde anlamlı bir şekilde yüksekti ($p<0.0001$). Hipertansiyon ve diabetes mellitus 45 yaş üstü hasta grubunda daha fazlaydı ($p=0.009$, $p=0.022$). Erkeklerde yaş grubu ve hipertansiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.003$). Küçük damar hastalığı her iki yaş grubunda en sık izlenen inme alt tipi idi. 19 hastada (%12.6) tekrarlayan inme saptandı. Risk faktörleri ve inme alt tipi açısından ilk kez ve tekrarlayıcı inme geçiren hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç: Hipertansiyon, sigara içmek ve hiperlipidemi genç popülasyonda sık izlenen inme risk faktörleri olup, 45 yaş üstü hipertansif ve diyabetik erkeklerde inme riski daha fazladır. Genç hastalarda değiştirilebilir risk faktörlerinin saptanıp tedavi edilmesi inme tekrarının önlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Genç iskemik inme, İnme risk faktörleri, İnme etiyojisi, Tekrarlayıcı inme

Abstract

Objective: The aim of this study is to investigate the association of age and gender with stroke etiology and risk factors in young patients with ischemic stroke and to determine probable risk factors causing stroke recurrence in patients with recurrent stroke.

Material and Methods: Records of 150 patients under the age of 55 who were admitted with the diagnosis of acute ischemic stroke in our hospital were reviewed retrospectively. Patients' demographic data, vascular risk factors, biochemical tests and imaging findings for stroke etiology were recorded. Etiologic stroke subtypes were determined using TOAST classification. Risk factors and stroke subtypes of the patients with first-time stroke and recurrent stroke were evaluated according to gender and age.

Results: 111 (74%) of the patients were male, 39 (26%) were female. 83 patients (55.3%) were 45 years of age and younger. The most common risk factors were hypertension (46%), smoking (45.3%) and dyslipidemia (32.7%). The rate of smoking among the males were significantly high ($p<0.0001$). Hypertension and diabetes mellitus were more common in patients older than 45 years of age ($p=0.009$, $p=0.022$). A statistically significant relationship with age and hypertension in male patients was determined ($p=0.003$). Small vessel disease was the most common stroke subtype in both age groups. 19 patients (12.6%) had recurrent stroke. No statistically significant difference was detected between the patients' groups of first-time and recurrent stroke regarding to risk factors and stroke subtype.

Conclusion: Hypertension, smoking and hyperlipidemia are the most common risk factors in young population and stroke risk is higher in diabetic and hypertensive males aged 45 and older. To detect and treat the modifiable risk factors in young patients is important to prevent stroke recurrence.

Key words: Young ischemic stroke, Stroke risk factors, Stroke etiology, Recurrent stroke

Yazışma adresi: Rahşan Advıye İNAN, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye, Telefon: +905323239450, Mail: rahinan@yahoo.com

ORCID No (Sırasıyla):0000-0002-6084-055X,0000-0001-9234-895X,0000-0001-6299-1338

Geliş tarihi: 10.05.2020

Kabul tarihi: 22.07.2020

DOI:10.17517/ksutfd.735340

GİRİŞ

İnme, genel popülasyonda morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır (1-3). 49 yaş altındaki inmeler genç inme olarak adlandırılır ve tüm inmelerin yaklaşık % 5-20'sini oluşturmaktadır (3-8). Genç popülasyonda inme insidansı 2.5-40/100.000 arasında değişmekte olup (9-11), insidans 35 yaş üzerinde artmakta ve 18- 44 yaş arası kadınlarda erkeklere göre inme daha fazla görülmektedir (12).

Genç inme hastalarındaki risk faktörleri ve etiyolojik nedenler yaşlı hastalardan farklılık göstermektedir. Yaşlı popülasyonda hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM) ve kalp hastalıkları en sık rastlanan risk faktörleri (8) iken, gençlerde en sık görülen üç risk faktörü dislipidemi, sigara kullanımı ve hipertansiyon olarak bildirilmiştir (13-15).

Günümüzde görüntüleme yöntemleri, hematolojik ve genetik çalışmalar gibi tanısal araçların daha yaygın ve kapsamlı bir şekilde kullanılıyor olmasına karşın, genç inme hastalarının %20-30'unda bir etiyoloji saptanamamaktadır (8). Büyük damar aterosklerozu ve küçük damar hastalıkları genç inme hastalarının %3-%42.5 kadarında görülebilirken, kardiyoembolik inme %12.6'dan %54'e kadar değişen bir oranda etiyolojiden sorumlu tutulmaktadır (16).

Bu çalışmanın birincil amacı inme merkezimizde yatarak tedavi görmüş 45 yaş altı genç hastalar ile 45-55 yaş arası hastalarda inme etiyolojisinin ve risk faktörlerinin karşılaştırılmasıdır. İkincil olarak bu hasta popülasyonu içinde tekrarlayan inme geçiren grupta bu duruma neden olabilecek belirleyici risk faktörlerinin saptanmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Ocak 2017- Ocak 2019 tarihleri arasında hastanemizde akut iskemik inme tanısıyla yatarak tedavi gören 55 yaş altı 150 hasta dahil edilmiş olup, hastaların kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma yerel etik kurul tarafından onaylanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların tıbbi kayıtları aşağıda sırasıyla belirtilen serebrovasküler hastalık risk faktörleri açısından taranmıştır: Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, DM, dislipidemi, kardiyak hastalıklar (atrial fibrilasyon, kalp kapak hastalıkları, koroner arter hastalığı), sigara ve alkol kullanımı, migren, oral kontraseptif kullanımı (kadın hastalar için), inme açısından aile öyküsü, hastanın inme ve geçici iskemik atak (GİA) geçirme öyküsü. Ancak retrospektif bir çalışma olduğu için diğer risk faktörlerinden olan hastaların beslenme şekilleri, diyeti, obezite varlığı ve fiziksel aktivite durumu sorgulanamamıştır. HT için kan basıncı >140 / 90 mmHg yüksek olanlar, DM için diyabet öyküsü olanlar, oral antidiyabetik ya da insülin kullanmakta olanlar ya da açlık kan glukozu 126 mg/ dl üzerinde olanlar, hiperkolesterolemi için LDL serum düzeyi 125 mg/ dl üzerinde olanlar değerlendirilmeye alınmıştır. İnme tanısı, ani fokal nörolojik defisit ile beraber, enfarktın görüntüleme saptanması ile konmuştur. GİA tanısı ise 24 saat içinde düzelen ani fokal nörolojik defisit sorgulanarak hasta anamnezine dayanılarak konulmuştur.

Tüm hastalarda inme etiyolojisini belirlemeye yönelik olarak rutin biyokimyasal tetkikler, hiperkoagülabilité [protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, antifosfolipid antikorları, lupus antikoagülanı, homosistein, fibrinojen, protein C, protein S, aktive protein C direnci, antitrombin III, faktör V Leiden mutasyonu, metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) ve plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1) gen mutasyonu] ve vaskülit belirteçlerini (romatoid faktör, anti-nükleer antikor, antinötrofilsitoplazmik antikor, kompleman C3 ve C4, kriyoglobulinler) içeren laboratuvar testleri ile elektrokardiyografi incelenmiştir.

Hastalarda inme tipini belirlemek amacı ile vasküler değerlendirmeler bilgisayarlı beyin tomografileri (BBT), difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemeleri (MR), karotis vertebral doppler ultrasonografisi, beyin-boyun BT ve MR anjiyografi sonuçları ayrıntılı incelenerek yapıldı. Kardiyak kökenli emboli varlığının araştırılması için transtorasik ve/veya transözofageal ekokardiyografi, 24saatlik ritim holter monitorizasyonu sonuçları değerlendirilmeye alındı. Bu değerlendirmeler sonucunda the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) kriterleri kullanılarak hastalar 5 etiyolojik kategoriye ayrıldı: (1) Aterosklerotik büyük damar hastalığı, (2) Kardiyoembolik, (3) Küçük damar hastalığı, (4) Diğer nedenler ve (5) Sınıflandırılmayan (sebebi bilinmeyen, kriptojenik).

Hastaların ilk başvuru sırasındaki Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği 'National Institute of Health Stroke Scale' (NIH-SS) skorları [(0-6) hafif, (7-14) orta, (>15) ağır], tekrarlayıcı inme oranları, hastanedeki mortalite oranları ve hastaneden çıkış modifiye Rankin Skorları (mRS) 0- 6 puan arasında değerlendirilerek kaydedildi.

Tüm veriler kaydedildikten sonra hastalar önce cinsiyetlerine göre, daha sonra 45 yaş altı ve üstü olmak üzere yaş gruplarına ayrılarak vasküler risk faktörlerinin ve inme alt tiplerinin gruplar arasındaki dağılımı değerlendirildi. Ayrıca alt grup analizi olarak tekrarlayan inme geçiren hastalar aynı yöntemle tekrar değerlendirildi.

İstatistik analiz: Hastalara ait verilerin analizi SPSS 19.0 paket programında yapıldı. Çalışmada kategorik değişkenlerin bağımsız gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi, ortalamaların karşılaştırılmasında tek yönlü bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Tüm analizlerde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 150 hastanın 111'i erkek (%74),39'u kadındı (%26). Hastaların yaş ortalaması sırasıyla 43.9 ± 0.67 ve 44.05 ± 1.32 yıldı. Hastaların 83'ü (%55.3) 45 yaş ve altında iken, 67 hasta (%44.7) 45 yaş üstündeydi. Çalışmaya dahil edilen en genç hasta 17 yaşındaydı. Hastaların demografik özellikleri, risk faktörleri ve klinik özellikleri **Tablo 1'** de gösterilmiştir. Hastaların tümünde en sık izlenen risk faktörü HT (%46) idi. İkinci ve üçüncü sıklıkla sigara içmek (%45.3) ve dislipidemi (%32.7) saptandı.

Tablo 1. Grupların demografik ve klinik özellikleri

	Tümü (n:150)	Kadın (n:39)	Erkek (n:111)	P değeri	18-45 yaş (n:83)	46-55 yaş (n:67)	P değeri
Yaş (yıl, ort ± SS)	43,99 ± 0,6	44,05 ± 1,32	43,9 ± 0,67	0,002*	37,9 ± 0,66	49,46 ± 0,37	
HT,n,(%)	69 (46)	17 (43,6)	52 (46,8)	0,44	29 (35,2)	37 (55,7)	0,009*
DM, n, (%)	40 (26,7)	9 (23,1)	31 (27,9)	0,36	15 (18,3)	23 (34,2)	0,022*
Dislipidemi, n (%)	49 (32,7)	14 (35,9)	35 (31,5)	0,38	29 (35,2)	20 (30,4)	0,32
AF,n, (%)	5 (3,3)	0 (0)	5 (4,5)	0,22	4 (5,6)	1 (1,3)	0,15
KKH,n, (%)	6 (4)	1 (2,6)	5 (4,5)	0,51	4 (5,6)	2 (2,5)	0,29
KAH,n, (%)	10 (6,7)	2 (5,1)	8 (7,2)	0,49	6 (7)	4 (6,3)	0,56
GİÖ (n) (%)	17 (11,3)	5 (12,8)	12 (10,8)	0,47	7 (8,5)	10 (13,9)	0,21
GİA öyküsü n, (%)	2 (1,3)	1 (2,6)	1 (0,9)	0,45	1 (1,4)	1 (1,3)	0,94
Aile Öyküsü	11 (7,3)	3 (7,7)	8 (7,2)	0,58	6 (7)	5 (7,6)	0,57
Sigara	68 (45,3)	8 (20,5)	60 (54,1)	< 0,0001*	37 (45,1)	31 (45,6)	0,54
Alkol	5 (3,3)	0 (0)	5 (4,5)	0,22	1 (1,4)	4 (5,1)	0,22
Migren	6 (4)	3 (7,7)	3 (2,7)	0,17	5 (6,02)	1 (1,4)	0,08
OK Kul.,n (%)	-	6 (15,3)	-	-	-	-	
Giriş NIHSS, ort ± SS	3,59 ± 0,28	2,82 ± 0,4	3,86 ± 0,36	0,22	4 ± 0,47	3,23 ± 0,33	0,06
Çıkış MRS, ort ± SS	1,39 ± 0,09	1,28 ± 0,14	1,43 ± 0,11	0,06	1,46 ± 0,13	1,33 ± 0,13	0,61
Mortalite (n), (%)	1 (0,7)	0 (0)	1 (0,9)	0,74	0 (0)	1 (1,3)	0,53

Kısaltmalar

SS:standart sapma, HT:hipertansiyon, DM:diabetes mellitus, AF:atriyal fibrilasyon, KKH:kalp kapak hastalığı, KAH;koroner arter hastalığı, GİÖ; geçirilmiş inme öyküsü, GİA;geçici iskemik atak, OK;oral kontraseptif, NIHSS: ulusal sağlık enstitüsü inme ölçeği 'National Institutes of Health Stroke Scale, MRS:modifiye rankin skalası

Cinsiyet ve risk faktörleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sigara içme oranı erkeklerde kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ($p < 0.0001$). Diğer risk faktörleri ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sorgulanan risk faktörleri yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde HT ve DM sıklığında anlamlı farklılık görülmüş olup 45 yaş üzerindeki HT ve DM daha fazla idi ($p = 0.009$, $p = 0.022$). 45-55 yaş grubundaki hastaların %55.7'si HT, %34.2'si DM hastası iken, 45 yaş ve altı grupta bu oran %35.2 ve %18.3 olarak tespit edildi. Diğer vasküler risk faktörleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

Yaş grupları ve cinsiyet birlikte değerlendirildiğinde kadınlarda anlamlı bir fark bulunmazken, erkeklerde yaş grubu ve HT arasın-

da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p = .003$). 45-55 yaş aralığındaki erkeklerin %57'si HT hastasıyken bu oranın 45 yaş altı hastalarda %36 olduğu tespit edildi.

Tüm iskemik inmeli hastaların hastaneye giriş ortalama NIHSS skoru 3.59 ± 0.28 olup, %86'sında çıkış mRS skoru 0-2 arasında, %14'ünde 3- 5 arasındaydı. Kadın ve erkek cinsiyet ile, <45 yaş ve >45 yaş grupları arasında giriş NIHSS skoru ve hastaneden çıktığı ortalama mRS skoru oranları arasında anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 1**). Hastane yatışı sırasındaki mortalite oranı %0.7 ($n = 1$) idi. Taburculuktaki mRS skoru 0-2 arasında olan hastaların giriş NIHSS skoru ortalama 3 ± 3.48 iken, mRS skoru 3-5 arasında olan hastaların giriş NIHSS skoru 9.5 ± 3.44 idi.

96 hastada (%64) ön sistem, 54 hastada (%36) arka sistem sulama alanlarına uyan iskemik inme tespit edildi. Yaş

gruplarına göre inmenin topografik dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı. Hastaların inme etiyolojileri iTOAST sınıflamasına göre 61'inde (%40.7) küçük damar hastalığı, 29'unda (%19.3) sebebi bilinmeyen, 28'inde (%18.7) büyük damar hastalığı, 19'unda (%12.6) kardiyembolik ve 13'ünde (%8.6) diğer nedenler olarak belirlendi (**Tablo 2**). Kardiyembolik inme grubunda saptanan bulgular hipokinetik sol ventrikül (n:6),atrial fibrilasyon (n:5), patent foramen ovale (PFO) (n:4), romatizmal kapak hastalığı + PFO (n:1), dilate kardiyomyopati (n:1), akinetik sol ventrikül (n:1), ve konjestif kalp yetmezliği (n:1) idi. Diğer nedenlere bağlı inme grubunda saptanan etiyolojiler PAI homozigot mutasyonu (n:4), MTHFR homozigot mutasyonu (n:3), Fabry hastalığı (n:1), paraneoplastik (n:1), oral kontraseptif kullanımı (n:1), polisitemia vera (n:1), vertebral arter diseksiyonu (n:1), ve hiperhomosisteinemi (n:1)]olarak belirlendi. Küçük damar hastalığı 45 yaş altı ve üstü her iki grupta da en sık etiyolojik alt grubu oluştururken, inme alt tipleri açısından cinsiyet ve yaş grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Hastaların %11.3 (n:17)' ünde geçirilmiş inme; %1.3 (n:2)' ünde geçirilmiş GİA öyküsü mevcut olup, tüm hastalarda geçirilmiş atak sayısı 1'idi. İlk inme atağını ortalama 2.88 ± 2.54 yıl önce geçiren 19 hastanın 13'ü erkek (%68.4) 6'sı kadını (%31.6). Sekizi (%42.1) 45 yaş ve altı, 11'i (%57.9) 45 yaş üzerinde olup, tekrarlayıcı inme oranı açısından cinsiyet ve yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu grupta en sık izlenen risk faktörleri sırasıyla hipertansiyon (%57.9), sigara içme (%36.8), DM (%31.6) ve dislipidemi (%26.3) olarak tespit edildi. Hastaların inme etiyolojileri TOAST sınıflamasına göre 11'inde (%57.9) küçük damar hastalığı, 3'ünde(%15.8) sebebi bilinmeyen, 2'sinde (%10.5) diğer nedenler,2'sinde (%10.5) büyük damar hastalığı, 1'inde (%5.3) kardiyembolik olarak belirlendi. Vasküler risk faktörleri ve etiyolojik inme alt tipi açısından ilk kez ve tekrarlayıcı inme geçiren hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların 11'inin (%57.89) geçirdikleri ilk atak sonrası başlanan antiagregan tedaviyi yarım bıraktığı ya da düzensiz kullandıkları öğrenildi.

Tablo 2. Gruplardaki Etiyolojik İnme Alt tipleri

	Tümü (n:150)	Kadın (n:39)	Erkek (n:111)	P değeri	18-45 yaş (n:83)	46-55 yaş (n:67)	P değeri
Aterosklerotik büyük damar hastalığı, n, (%)	28 (18,7)	5 (12,8)	23 (20,7)	0,2	14 (16,9)	14 (20,3)	0,38
Kardiyembolik n, (%)	19 (12,6)	5 (12,8)	14 (12,6)	0,58	14 (16,9)	5 (8,9)	0,11
Küçük damar hastalığı, n, (%)	61 (40,7)	18 (46,2)	43 (38,7)	0,42	31 (38)	30 (43)	0,32
Diğer nedenler, n, (%)	13 (8,6)	5 (12,8)	8 (7,2)	0,34	8 (9,6)	5 (7,4)	0,45
Sebebi bilinmeyen, n, (%)	29 (19,3)	6 (15,3)	23 (20,7)	0,32	16 (19,2)	13 (19,4)	0,48

TARTIŞMA

İnme etiyolojisinde tanısal değerlendirmelerde giderek artan gelişmeler sayesinde iskeminin spesifik nedenleri ortaya konabilen hasta grubu oranı artmaktadır. Bugün için hastaların % 80'ninde somut bir neden ortaya konulabilmektedir (6).

Değiştirilebilir risk faktörleri genç ve yaşlı hasta grupları için aynı olmakla birlikte bu risk faktörlerinin prevalansı her iki grupta aynı değildir. HT, kalp hastalıkları ve DM yaşlı popülasyonda en sık görülen risk faktörleridir (18). Ancak genç inmeli hastalarda yapılan çalışmalar arttıkça genel olarak kabul edilen bu durumun tersine sonuçlar bildirilmeye başlanmıştır. Putaala ve ark. tarafından Finlandiya'da 1008 genç inme hastasında yapılan bir çalışmada en sık izlenen vasküler risk faktörleri dislipidemi (%60), sigara içmek (%44) ve HT

(%39) olarak bildirilmiştir (10). Aynı yazar tarafından Avrupa'nın üç farklı coğrafik bölgesinde 3944 genç inme hastasında yapılan çalışmada vasküler risk faktörlerinin dağılımı sigara içmek (%49), dislipidemi (%46) ve HT (%36) olarak saptanmıştır (14). Literatürde genç hastalarda risk faktör profiline yönelik yapılan çalışma sonuçları uyumlu olarak bizim çalışmamızda da erkek cinsiyet genç iskemik inmelerde dahası bulunmuş ve tüm hasta grubu içinde en sık rastlanan üç risk faktörü hipertansiyon (%46), sigara kullanımı (%45.3) ve dislipidemi (%32.7) olarak saptanmıştır (10,13-15,19-23). Takip eden risk faktörleri DM (%26.7), kardiyak nedenler (%14) ve geçirilmiş inme ya da GİA öyküsü (%12.6) idi. Gençlerde inme etiyolojisi çeşitlilik gösterir; yaş ve cinsiyete göre değişebilir (19). İnme risk faktörlerinin dağılımında yaş ve cinsiyetin etkisini değerlendirdiğimizde sigara içmek erkek hastalar arasında anlamlı şekilde daha fazlaydı;

46- 55 yaş grubunda ise HT ve DM öne çıkan risk faktörleriydi.45 yaş üstüve altı yaş gruplarının karşılaştırıldığı bir çalışmada ise HT, DM, AF ve koroner arter hastalığı sıklığı 45 yaş üstü grupta daha fazlaydı (24). Ailede inme öyküsünün varlığı 29-39 yaş arası genç inme hastalarında 40-49 yaş grubuna göre belirgin bir risk faktörü olduğu ve özellikle diğer nedenlere bağlı etiyolojik alt grupta aile öyküsü olma oranının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcut olsa da çalışmamızda aile öyküsü ve etiyolojik inme tipleri yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (25).

Literatürde, genç hastalarda, iskemik inme alt gruplarının belirlenmesinde TOAST kriterlerinin kullanıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Kardiyembolik, aterosklerotik, sebebi bilinmeyen inmeler ile diğer nedenlere bağlı inmenin sık neden olarak gösterildiği çalışmaların aksine bu çalışmada hem 45 yaş altı hem de 45 yaş üstü iskemik inme hastalarımızda en sık görülen etiyolojik neden küçük damar hastalığıdır (%40.7) (5-7,13,18,20,22,23,26-29). Bunu sırasıyla sebebi bilinmeyen, büyük damar ateroskleroza, kardiyembolik ve diğer etiyolojilere bağlı nedenler takip etmektedir. Çalışmamızda inme alt grubunun cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımında gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi. 18- 55 yaş arası 4467 hastadan oluşan çok uluslu geniş Avrupakohortunda (sifap1 çalışması) küçük damar hastalığı oranını %29.2 olarak bildirilmiştir (30). Tancredi ve ark.'nın324 hastayı retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmada küçük damar hastalığı; diğer nedenler, sebebi bilinmeyen ve kardiyembolik nedenlerden sonra dördüncü sırada olup hastaların %15.7'sinde etiyolojik neden olarak saptanmıştır. Vasküler risk faktörlerinin inme alt tipleriyle ilişkisinin değerlendirildiği alt grup analizlerinde ise HT, dislipidemi ve sigara içme oranlarının küçük damar hastalığı grubunda en yüksek olduğunu bildirmişlerdir (28). Bizim çalışmamızda da küçük damar hastalığının en sık olmasının sebebi sigara içme oranının yüksek olması olabilir. Arboix A. ve ark.sigara içmenin (> 20 adet/gün) genç yaşta görülen laküner enfarktılar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (31).

Bizim çalışmamızda küçük damar hastalığından sonra ikinci en sıklıkta (%19.3) saptanan inme alt tipi sebebi belirlenemeyen grup idi. Hastaların % 20-30'unda kapsamlı bir etiyolojik araştırmaya rağmen inme nedeni tespit edilemeyebilir. Bu hastalarda klasik vasküler risk faktörleri olsa bile, aterosklerotik ya da küçük damar hastalığına işaret eden bulgulara rastlanmaz (8,16). Bununla birlikte sebebi bilinmeyen (kriptojenik) inmelerin % 43'ünün kardiyojenik nedenlere bağlı olduğu öne sürülmüştür (32). Bazı çalışmalarda kriptojenik inmenin 45- 54 yaş arasında daha sık görüldüğü bildirilmesine karşın, bizim çalışmamızda her iki yaş grubu arasında anlamlı fark saptamadık (21). Yazarların önerdiği gibi sonuçlar değişkenlik gösterebileceğinden biyokimyasal test sonuçlarının tekrarlanmasına ve hastaların çoğunda Holter ve TEE çekilmesine rağmen bu hastalarda bir etiyoloji sap-

tayamadık. Ancak bu hastalarda özellikle reverzibl serebral vazokonstriksiyon, intrakranial ateroskleroz, vaskülit ya da diğer vaskülopatilerin dışlanabilmesi için serebral anjiyografi yapılması ve gereğinde tekrarlanması önerilmektedir (16). Kriptojenik inme oranının yüksek bulunmasının nedeni etiyolojik sınıflandırma için TOAST kriterlerinin kullanılması da olabilir. CSS (causative classification of stroke system) ve ASCO (atherosclerosis, small vessel disease, cardiac source, other cause) sınıflamalarının kullanılmasının genç inmeli hastalarda TOAST sınıflamasına göre nedeni belirlenemeyen hasta oranını düşürdüğü bildirilmiştir (33).

Bazı çalışmalarda 45 yaş altı hastalarda arka sistem enfarktılarının yaşlı gruba göre daha yüksek oranda (%25-46) görüldüğü bildirilmiş,bazı çalışmalarda ise 19-45 yaş arası inme grubunda ön sistem enfarktıları daha yüksek oranda bulunmuştur (23,34). Bizim çalışmamızda yaş grupları ile inmenin topografik dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tekrarlayıcı inme sıklığı gençlerde yaşlı popülasyona göre daha az sıklıkta görülmekte olup,18- 45 yaş arası ilk inmesini geçiren hastalarda 10. yılda kümülatif risk %14.7 olarak saptanmıştır (35,36). Literatürde birçok çalışmada vasküler olayın tekrarı ile ilişkili olabilecek risk faktörleri aterotrombotik inme tipi, 35 yaş üzerinde olmak, ailede inme öyküsü olması, auralı migren varlığı, ikincil koruma nedeniyle kullanılmakta olan antiagregan ve antihipertansif tedavilerin kesilmesi, antifosfolipid antikor varlığı ve klasik vasküler risk faktörlerinin varlığı (hipertansiyon, DM, sigara içme, hiperkolesterolemi) olarak bildirilmiştir (5,6,35,36). Bizim hasta grubumuzda tekrarlayan inme geçiren hasta oranı %12.6 bulunmuş olup, literatürden farklı olarak en sık izlenen etiyolojik küçük damar hastalığı idi. Ayrıca, demografik özellikler, vasküler risk faktörleri ve inme etiyolojisi açısından ilk kez inme geçiren hasta grubuna göre farklılık saptanmadı. Ancak hastaların %57.89 'unun ikincil koruma amaçlı başlanan antiagregan tedavilerini düzensiz kullanmaları ya da hiç kullanmamış olmaları inmenin tekrarlanmasında önemli bir risk faktörü olduğu şeklinde yorumlandı.

Genç hastalarda inme prognozu yaşlı popülasyona göre genellikle daha iyidir. 18- 50 yaş arası inme geçiren hastaların ortalama 11 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada mortalite oranı %20 olarak bildirilmiştir (37). Genç inme geçiren hastalarda uzun süreli takiplerin yapıldığı çalışmalarda mortalite nedenlerinin kardiyembolik inme tipi, erkek cinsiyet, ileri yaş ve hastaneye yatış sırasındaki yüksek NIHSS olarak saptanmıştır (5,13,35,37). Hastane mortalite oranları ise %0-4.1 bildirilmiş olup, bu çalışmada %0.7 olarak saptanmıştır (5,20). Çalışmaya alınan hastaların hastane giriş ortalama NIHSS skoru hafif düzeyde (3.59 ± 0.2 olup, çıkış mRS skoru 1.39 ± 0.09 bulundu. NIHSS skorlarının düşük olması bu hastaların çıkış mRS skorlarının da düşük olmasına neden olmuştur. Hastaların %14'ünde taburculuktaki mRS skoru >3 olup, mRS skorlarında cinsiyet ve yaş gruplarına göre yapılan değerlendirmelerde bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif ve tek merkezli çalışma olması, hasta sayısının nispeten az olması, hastaların uzun süreli takiplerinin yapılamamış olması ve sayıca az olmasına karşın bazı hastalarda etiyolojik nedene yönelik araştırmalarda özellikle TEE ve Holter tetkiklerinin eksik kalmasıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda gösterildiği gibi HT, sigara içmek ve hiperlipidemi yaşlı popülasyonda olduğu gibi genç popülasyonda da inmeye yol açan en önemli risk faktörleri olup, 45 yaş üstü hipertansif ve diyabetik erkeklerde bu durum daha belirgin hale gelmektedir. Genç hastalarda inme genellikle daha iyi seyretmekle birlikte değiştirilebilir risk faktörlerinin saptanıp tedavi edilmesi inme tekrarının önlenmesi açısından önemlidir.

Çıkar Çatışması ve Finans Durumu: Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilme-miştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8(4):355-69.
2. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):459-480.
3. Ekker MS, Verhoeven JI, Vaartjes I, Jolink WMT, Klijn CJM, de Leeuw FE. Association of Stroke Among Adults Aged 18 to 49 Years With Long-term Mortality. *JAMA*. 2019;321(21):2113-2123.
4. Leys D, Debette S. Epidemiology of ischemic stroke in young adults. In: Pezzini A, Padovani A, eds. *Cerebral Ischemia in Young Adults: Pathogenic and Clinical Perspectives*, New York: Noca Science Publishers; 2009.p.1-24.
5. Nedeltchev K, der Maur TA, Georgiadis D, Arnold M, Caso V, Mattle HP et. al. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(2):191-5.
6. Varona JF, Guerra JM, Bermejo F, Molina JA, Gomez de la Camara. Causes of ischemic stroke in young adults, and evolution of the etiological diagnosis over the long term. *Eur Neurol*. 2007;57:212-218.
7. Bogousslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurol Clin* 1992;10:113-124.
8. Smajlović D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:157-64.
9. Nawaz B, Eide GE, Fromm A, Øygarden H, Sand KM, Thomasen L et. al. Young ischaemic stroke incidence and demographic characteristics- The Norwegian stroke in the young study- A three-generation research program. *Eur Stroke J*. 2019;4(4):347-354.
10. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E et. al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke*. 2009;40:1195-1203.
11. Marini C, Russo T, Felzani G. Incidence of stroke in young adults: a review. *Stroke Res Treat*. 2011;2011:535672.
12. Ekker MS, Verhoeven JI, Vaartjes I, van Nieuwenhuizen KM, Klijn CJM, de Leeuw FE. Stroke incidence in young adults according to age, subtype, sex, and time trends. *Neurology*. 2019;21;92(21):e2444-e2454.
13. Putaala J, Curtze S, Hiltunen S, Tolppanen H, Kaste M, Tatlisu-mak T. Causes of death and predictors of 5-year mortality in young adults after first-ever ischemic stroke: the Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke*. 2009;40(8):2698-2703.
14. Putaala J, Yesilot N, Waje-Andreassen U, Pitkaniemi J, Vassilopoulos S, Nardi K et al. Demographic and geographic vascular risk factor differences in European young adults with ischemic stroke: the 15 Cities Young Stroke Study. *Stroke*. 2012;43: 2624-2630.
15. Zhang YN, He L. Risk factors study of ischemic stroke in young adults in Southwest China. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2012;43: 553-557.
16. Kes VB, Zavareo I, Demarin V. Etiology and diagnostic work-up in young stroke patients. *Period Biol*. 2012;114(3):355-359.
17. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993(1):35-41.
18. Smajlović DŽ, Salihović D, Ibrahimagić OĆ, Sinanović O. Characteristics of stroke in young adults in Tuzla Canton, Bosnia and Herzegovina. *Coll Antropol*. 2013;37:515-519.
19. Lasek-Bal A, Kopyta I, Warsz-Wianicka A, Puz P, Łabuz-Ros-zak B, Zaręba K. Risk factor profile in patients with stroke at a young age. *Neurol Res*. 2018;40(7):593-599.
20. Ji R, Schwamm LH, Pervez MA, Singhal AB. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis. *JAMA Neurol*. 2013;70:51-57.
21. Larrue V, Berhoune N, Massabuau P, Calviere L, Raposo N, Vi-guier A et. al. Etiologic investigation of ischemic stroke in young adults. *Neurology*. 2011;76:1983-1988.
22. Acar A, Uzar E, Çevik MU, Yücel Y, Cansever S, Arıkanoğlu A et. al. İskemik inmeli genç hastaların demografik, etyolojik ve risk faktörleri. *Düzce Tıp Dergisi* 2012; 14(3): 32-36 32.
23. Chatzikonstantinou A, Wolf ME, Hennerici MG. Ischemic stroke in young adults: classification and risk factors. *J Neurol*. 2012;259(4):653-9.
24. Özer İŞ, Sorgun MH, Rzayev S, Kuzu M, Tezcan S, Yılmaz V et. al. Genç İskemik İnme Hastalarında İnme Etiyolojisi, Risk Faktörleri ve Hastaların İzlemedeki Fonksiyonel Durumları. *Türk J Neurol* 2015;21:159-64.
25. Kivioja R, Pietilä A, Martinez-Majander N, Gordin D, Havulinna AS, Salomaa V et al. Risk Factors for Early-Onset Ischemic Stroke: A Case-Control Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;6(7(21):e009774.
26. Kwon SU, Kim JS, Lee JH, Lee MC. Ischemic stroke in Korean young adults. *Acta Neurol Scand*. 2000;101:19-24.
27. Kittner SJ, Stern BJ, Wozniak M, Buchholz DW, Early CJ, Feeser BR et al. Cerebral infarction in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology* 1998; 50: 890-894.
28. Tancredi L, Martinelli Boneschi F, Braga M, Santilli I, Scaccabarozzi C, Lattuada P et al. Stroke care in young patients. *Stroke Res Treat*. 2013;2013:715380.
29. Fan H, Hao X, Yang S, Li Y, Qin W, Yang L, Yuan J, Hu W. Study on the incidence and risk factor of silent cerebrovascular disease.

- se in young adults with first-ever stroke. *Medicine(Baltimore)*. 2018;97(48):e13311.
30. Wolf ME, Grittner U, Bottcher T, Norrving B, Rolfs A, Hennerici MG et al. Phenotypic ASCO characterisation of young patients with ischemic stroke in the prospective multicentre observational sifap1 study. *Cerebrovasc Dis* 2015;40:129–35.
 31. Arboix A, Jiménez C, Massons J, Parra O, Besses C. Hematological disorders: a commonly unrecognized cause of acute stroke. *Expert Rev Hematol*. 2016;9:891–901.
 32. Moubarak G, Tamazyán R, Garçon P, Join Lambert C, Bruandet M, Cazeau S et al. Detection of occult atrial fibrillation by pacemaker interrogation in cryptogenic stroke. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;39:261–265.
 33. Crespo Pimentel B, Willeit J, Töll T, Kiechl S, Pinho E Melo T, Canhão P et al. Etiologic Evaluation of Ischemic Stroke in Young Adults: A Comparative Study between Two European Centers. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(5):1261-1266.
 34. Piechowski-Jóźwiak B, Bogousslavski J. Posterior circulation strokes. In: Fisher M, ed. *Handbook of Clinical Neurology. Stroke Part II: Clinical Manifestations and Pathogenesis*. 1st ed. Elsevier; 2008.p.537-558.
 35. Varona JF, Bermejo F, Guerra JM, Molina JA. Longterm prognosis of ischemic stroke in young adults: study of 272 cases. *J Neurol*. 2004;251(12):1507-1514.
 36. Pezzini A, Grassi M, Lodigiani C, Patella R, Gandolfo C, Zini A et al. Predictors of long-term recurrent vascular events after ischemic stroke at young age: the Italian Project on Stroke in Young Adults. *Circulation*. 2014;22;129(16):1668-76.
 37. Rutten- Jacobs LC, Arntz RM, Maaijwee NA, Schoonderwaldt HC, Dorresteijn LD, van Dijk EJ et al. Long – term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years. *JAMA*. 2013;20;309(11):1136-44.

Toraks Travması Nedeniyle Acil Servise Başvuran Hastaların Başvuru Süreleri ve Travma Şekli ile Morbidite ve Mortalite Arasındaki İlişki

Chest Injury To Emergency Department of Applications Time and Trauma Patients with Type of Relationship Between Morbidity and Mortality

Ahmet ACIPAYAM¹, Hasan TÜRÜT²

¹ Kahramanmaraş Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

² Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmamızda, toraks travmalı hastaların acil servise başvuru süresi ve maruz kaldıkları travma şekilleri ile mortalite ve morbiditeleri arasındaki ilişki irdelenmiştir. Böylece, optimal tedavi stratejisinin en kısa ve en etkin biçimde uygulanması ve bu hastaların yönetimindeki temel unsurların belirlenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Aralık 2012 ile Ağustos 2013 tarihleri arasında T.C Sağlık Bakanlığı Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne toraks travması nedeniyle başvuran 248 hasta dahil edilmiştir. Hastaların anamnez, laboratuvar bulguları, görüntüleme yöntemleri, takip ve tedavi çizelgeleri gözden geçirilerek; yaş, cinsiyet, travma etiyojisi, travmanın hastaneye geliş zamanı ve geliş şekli, toraks travması, eşlik eden travmalar, tedavi yaklaşımı, komplikasyonlar hastanede yatış süresi, morbidite ve mortalite oranları analiz edilmiştir.

Bulgular: Yaşın artması ile kot fraktürü sayısındaki artış ve kot fraktürü sayısı arttıkça hastanede yatış süresindeki artma arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı (p değerleri sırasıyla <0.01; <0.01).

Sonuç: Toraks travmalı hastalar acil servisteki ilk bakı sonrasında hayatı tehdit edebilecek olası patolojiler nedeniyle ve özellikle multi-travma açısından deneyimli bir ekip tarafından değerlendirilmeli, toraks patolojileri ile birlikte diğer organ yaralanmaları da eş zamanlı olarak etkin ve hızlı bir şekilde yönetilmelidir. Hastaların stabilizasyonundan sonra hastaların takip edileceği koşullar sağlanmalı ve gelişebilecek olası komplikasyonlar açısından tetikte olunmalıdır.

Anahtar kelimeler: Toraks travması, Künt travma, Morbidite

Abstract

Objective: In this study, the relationship between thoracic trauma patients to the emergency room, the type of trauma they are exposed to, and the relationship between mortality and morbidity are examined. Thus, it is aimed to implement the optimal treatment strategy in the shortest and most effective way and to determine the basic elements in the management of these patients.

Material and Methods: 248 patients who were admitted to the Ministry of Health Recep Tayyip Erdoğan University Training and Research Hospital Emergency Department between December 2012 and August 2013 due to thoracic trauma were included in the study. The anamnesis, laboratory findings, imaging methods, follow-up and treatment charts of the patients were reviewed; age, gender, trauma etiology, time and duration of trauma to the hospital, thoracic trauma, accompanying traumas, treatment approach, complications, length of hospital stay, morbidity and mortality rates were analyzed.

Results: A statistically significant difference was found between the increase in age and the increase in the number of rib fractures and the increase in the length of hospitalization as the number of rib fractures increased (p values <0.01; <0.0, respectively).

Conclusion: Patients with thoracic trauma should be evaluated by an experienced team, especially in terms of multi-trauma, due to possible life-threatening pathologies after the first visit in the emergency room, and other organ emergencies should be managed simultaneously effectively and quickly. Following the stabilization of the patients, the conditions under which the patients will be followed should be provided and they should be alert for possible complications.

Key words: Thoracic trauma, Blunt trauma, Morbidity

Yazışma Adresi: Ahmet ACIPAYAM, KSÜ SUA Hastanesi, Göğüs Cerrahi ABD, Onikişubat/Kahramanmaraş, Türkiye, Telefon:+905072870857, Mail: ahmetacipayam@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-3896-1694, 0000-0002-9940-3787

Geliş tarihi: 24.03.2020

Kabul tarihi: 13.07.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.708522

GİRİŞ

Toraks travmaları künt ve penetran olmak üzere ikiye ayrılır. Penetran toraks travmalarında özellikle hastanın görüntüsü nedeniyle acil tıbbi girişim çabuk olmakta iken künt toraks travmalarında fizyopatolojik değişiklikler gözden kaçabilmektedir. Bu nedenle, özellikle künt toraks travmalarında mortalite ve morbidite artmaktadır.

Travma nedeni ile hastaneye yatırılan olguların 1/3'ünü toraks travmaları oluşturur ve travmaya bağlı ölümlerin yaklaşık %20-25'ini toraks travmalarına bağlı olduğu bildirilmektedir (1). Toraks travmalarında mortalite, major vasküler yapıların ve visseral yapıların hasarına bağlı olarak gelişir.

Bu retrospektif çalışmada, 1 Aralık 2012 ile 30 Ağustos 2013 tarihleri arasında acil servise toraks travması nedeniyle başvuran hastaların dosya kayıtları incelenerek, travma şekilleri ve başvuru süreleri ile hastaların morbidite ve mortaliteleri arasındaki ilişki, eşlik eden diğer yaralanmalar ve uygulanan tedavi yöntemleri analiz edilerek literatür verileri eşliğinde irdelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Etik Kurulu'nda onay alındıktan sonra (21.11.2014 tarih, 2014/147 karar no) 1 Aralık 2012 ile 31 Ağustos 2013 tarihleri arasında T.C Sağlık Bakanlığı Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Acil servis kliniğinde retrospektif olarak 1975 Helsinki Deklerasyonuna uygun şekilde gerçekleştirildi. Acil servise başvuran izole toraks travması olguları ile diğer yaralanmalara eşlik eden toraks travması mevcudiyeti dahil edilme kriterlerini oluştururken, acil servise başvurup travması olmayan hastalar ile acil ser-

vice başvurup toraks travması içermeyen diğer yaralanmalar ise dışlanma kriteri olarak kabul edilmiştir. Olguların anamnez, laboratuvar bulguları, görüntüleme yöntemleri, takip ve tedavi çizelgeleri incelenerek; yaş, cinsiyet, travma etiyojisi, travmanın hastaneye geliş zamanı ve geliş şekli, toraks travması, eşlik eden travmalar, tedavi yaklaşımı, komplikasyonlar, hastanede yatış süresi, morbidite ve mortalite oranları incelendi.

İstatistik Analiz: Çalışmada elde edilen bilgiler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows v19 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma) kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı.

BULGULAR

Toplam 248 hastanın 54'ü (%21,8) kadın, 194'ü (%78,2) erkek; ortalama yaş 53 (14-92) idi. Olguların travmadan ortalama 6,5 saat sonra acil servise başvurduğu tespit edildi. Toraks travması nedeniyle acil servisimize başvuran hastaların %59,3'ü (n=147) ambulans, %40,7si (n=101) ise özel araçları ile başvurmuşlardı. Yatırılan hastaların %15'ü (n=39) yoğun bakımlarda, %63,7'si (n=158) göğüs cerrahisi servisinde, %10,9'u (n=27) dış servislerde takip edilmiş olup %9,3 (n=23) hasta ise ayaktan takip edildi. Bir (%0,4) hasta ise yoğun bakımlarda yer olmadığı için ilk müdahalesinin ardından dış merkeze sevk edildi.

Olguların %81'i (n=201) travmadan tek taraflı (sağ veya sol), %18,9'sinin (n=47) ise bilateral olarak etkilendiği saptanmış olup en sık görülen travma şekilleri **Tablo 1**'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Olguların travma etyolojilerine göre dağılımı

Travma Şekli	n	%
Düşme	151	60,9
Trafik Kazası	78	31,5
Penetran	15	6
Hayvan Tepmesi	3	1,2
Darp	1	0,4
Toplam	248	100

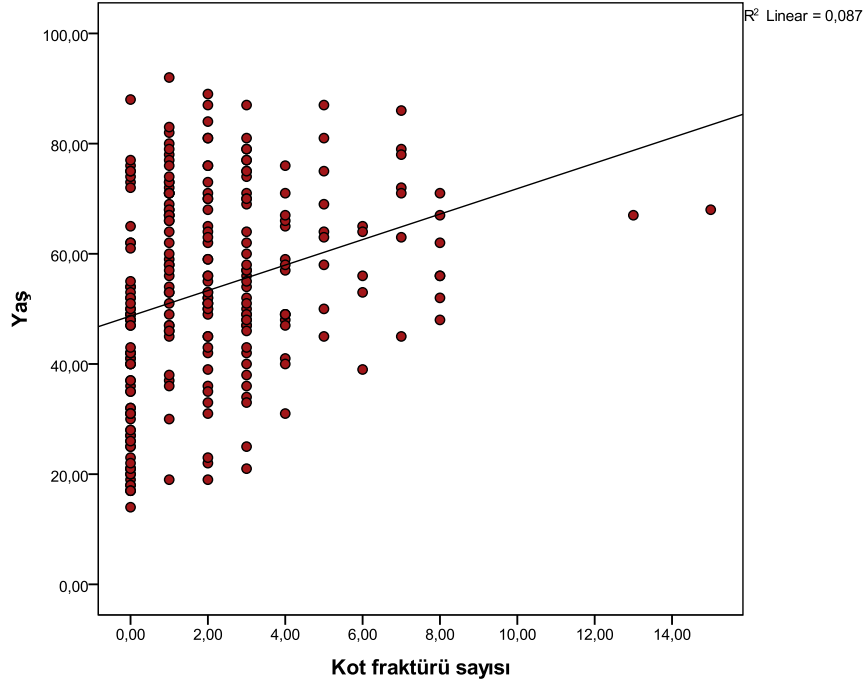
Tablo 2. Toraksa ait gelişen kemik patolojileri

Tespit edilen kemik patolojileri	n	%
Kosta fraktürü	178	71,8
Klavikula fraktürü	16	6,5
Sternum fraktürü	13	4,5
Skapula fraktürü	11	5,2
Fraktür tespit edilmeyen	30	12

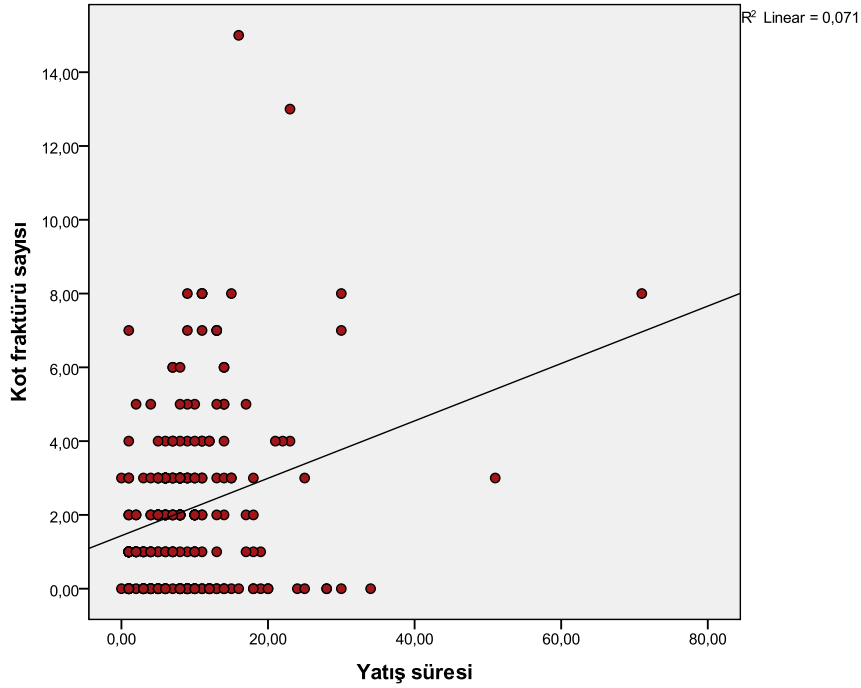
Travma nedeniyle değerlendirilmiş olan 248 hastanın 218'inde (%87,9) toraksa ait kemik yapılarında fraktür tespit edilmiş olup toraksa ait gelişen kemik patolojileri **Tablo 2'**de belirtilmiştir.

Kosta fraktürü tespit edilen hastalarda yaşın artmasına paralel olarak kosta fraktürü sayısındaki artış istatistiksel ola-

rak anlamlı bulunmuş ($p < 0.01$) olup özellikle 60 yaş üstü hastalarda 3'den fazla sayıda kosta fraktürü tespit edilmiştir (**Şekil 1**). Yelken göğüs tespit edilen 5 (%2) hasta ilk müdahalelerinin ardından yoğun bakıma alınmış ve internal stabilizasyon amacıyla mekanik ventilasyon uygulanmıştır.



Şekil 1. Kot fraktürü sayısı ve yaş arasındaki ilişki



Şekil 2. Kot fraktürü sayısı ve hastanede yatış süresi arasındaki ilişki

Travma sonrası en sık tespit edilen intratorasik patoloji 78 (%31,5) hastada gözlenen toraks kontüzyonu idi. Diğer intratorasik patolojiler ise 75 (%30,5) hastada pnömotoraks, 59 (%24) hastada hemotoraks, 33 (%14) hastada ise hemopnömotoraks idi.

Hastanede yatış süreleri incelendiğinde kosta fraktürü sayısı arttığı zaman yatış süresinin de anlamlı arttığı tespit edilmiştir ($p<0.01$) (**Şekil 2**).

Toraks travmasına maruz kalan olgulardaki ekstratorasik organ hasarları olarak, hastaların 13 (%5,2)'ünde karaciğer laserasyonu, 12'sinde (%4,8) subaraknoid kanama, 9'unda (%3,6) beyin ödemi, 9'unda (%3,6) dalak laserasyonu, 3'ünde (%1,2) renal hematoma ve 1'inde (%0,4) kalp yaralanması saptanmıştır. Ayrıca 13 (%5,2) hastada pelvis fraktürü ve 46 (%18,5) hastada ekstremitte fraktürleri mevcuttur.

Hastalara uygulanan tedaviler incelendiğinde; 58 (%23,3) olguya tüp torakostomi ve 3 (%1,2) olguya major toraks cerrahisi uygulanmıştır. Kalp yaralanması ve hemotoraks nedeniyle 1 hastaya sternotomi, hemotoraks nedeniyle 1 hastaya sol torakotomi ve bilateral pnömotoraks olan 1 hastaya ise masif hava kaçağı ve ekspansiyon kusuru nedeniyle bilateral torakotomi yapılmıştır. İki hastada pnömotoraks perkütan aspirasyon yöntemiyle tedavi edilmiştir. 177 (%71,4) hastada ise konservatif tedavi yeterli olmuştur. 10 (%4) hastaya tedavi olarak mekanik ventilasyon uygulandığını tespit edilmiştir. Mekanik ventilasyon endikasyonları olarak; 5 hastada yelken

göğüs, 2 hastada kafa travması, 3 hastada intraabdominal patolojiler ve pelvik fraktürleri tespit edilmiştir.

Toraks travması ile başvuran ve tetkiklerinde ekstratorasik organ hasarı saptanan 26 hastaya cerrahi müdahale uygulanmıştır. 5 hastada intraabdominal hemoraji ön tanısıyla laparotomi yapılarak 4 hastaya splenektomi uygulanmış olup bu hastalardan birinde diyafram rüptürü de eşlik ettiğinden splenektomi sonrası primer diyafragma tamiri yapılmıştır. 8 hastaya pelvik stabilizasyon, kafa travması bulunan 10 hastaya kraniyotomi, mandibula fraktürü olan 3 hastaya ise stabilizasyon uygulanmıştır.

Travmalı hastaların takip ve tedavi süreçlerinde en sık karşılaşılan komplikasyon olarak ateletazi saptanmıştır (21 olgu; %8,5). Bu olgulara nazotrakeal ve fiberoptik bronkoskopi yapılarak sekresyonları temizlenmiş ve solunum fizyoterapisi uygulanmıştır. Diğer sık görülen komplikasyonlar ise; 8 (%3,2) hastada pnömoni, 3 (%1,2) hastada akut böbrek yetmezliği, 1 (%0,4) hastada deliryum, 1 (%0,4) hastada ileus, 1 (%0,4) hastada uzamış hava kaçağı, 1 (%0,4) hastada ampiyem ve 1 (%0,4) hastada ise takip süresinde gelişen hemotoraks olarak saptanmıştır.

Toraks travması nedeniyle başvuran hastalarda ortalama yatış süresi 8 (1-71) gün olarak saptanmıştır. 248 hastanın %97,5'i (n=242) şifa ile taburcu olurken 6 hasta değişik nedenlerle kaybedildi. Hastaların ölüm nedenleri ve travma şekli **Tablo 3**'de belirtilmiştir.

Tablo 3. Hastaların ölüm nedenleri ve travma şekli

Ölüm nedenleri	Travma şekli		
	AİTK	Düşme	ASY
Karaciğer laserasyonu		-	-1
Subaraknoid kanama	0	1	-
Pelvis fraktürü	0	2	-
karaciğer ve dalak laserasyonu	-	1	-
Yelken göğüs, hemotoraks	-1	-	

(AİTK:Araç içi Trafik Kazası, ASY:Ateşli Silah Yaralanması)

TARTIŞMA

Göğüs travmaları, genellikle izole organ yaralanmaları olmayıp diğer organ yaralanmalarının eşlik ettiği çoklu travmalar şeklinde gerçekleşmektedir. Bu nedenle mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek seyreden vakalar olduğundan göğüs patolojilerine fikse olup diğer sistemler ihmal edilmemelidir (2). Uluslararası ve ulusal literatürde toraks travmalarına sıklık sırasına göre ekstremitte fraktürleri, kafa travmaları ve batin içi organ yaralanmalarının eşlik ettiği bildirilmektedir (3-6). Toraks dışı patolojilerin rastlanma sıklığı %30-35 arasında değişmektedir (7,8). Çalışmamızda toraks travmalarına %30,5 ile en sık ekstremitte fraktürlerinin eşlik ettiği gözlemlendi. 46 hastada ekstremitte fraktürleri, 29 hastada

vertebra fraktürü, 22 hastada karaciğer ve dalak laserasyonu, 21 hastada intrakranial patoloji, 16 hastada klavikula fraktürü, 11 hastada skapula fraktürü, 13 hastada pelvis patolojisi, 3 hastada renal hematoma, 1 hastada kalp yaralanması mevcuttu. 21 hastaya ise ek patolojiler nedeniyle genel cerrahi, beyin cerrahi, ortopedi ve kalp damar cerrahisi bölümleri tarafından cerrahi tedavi uygulandı.

Kosta kırıkları, künt göğüs travmasını takiben en sık görülen yaralanmadır ve hastaların üçte ikisini etkiler. Tek kosta kırığından hayatı tehdit edebilen ve ventilatör desteği gerektiren ciddi yelken göğüse kadar değişebilen klinik bir tablo oluştururlar (9). Kot fraktürü mevcut olan hastalarda göğüs ağrısı mevcuttur. Buna bağlı ventilasyon azalır, ök-

sürük ve derin inspiriyum engellenir, sekresyonlar birikir, pnömoni ve ağır hipoksi gelişir (10). Hastaya etkin analjezik tedavi uygulanarak hipoventilasyon önlenmelidir. Solunum fizyoterapisi yapılmalı hasta erken mobilize edilmelidir. Kosta kırıklarında tedavinin temeli, ağrı kontrolü ve gelişebilecek komplikasyonların önlenmesidir. Kırık immobilizasyonu için bandaj yapılmamalı, ayrıca hastaya erken mobilizasyon, derin inspiratuvar efor ve sık sık öksürme öğütlenmelidir. Kliniğimizizin tercihi bir veya birkaç kot fraktüründe intravenoz analjezi, multipl kot fraktüründe ise epidural analjezi veya hasta kontrollü analjezi uygulamasıdır.

Kosta fraktürlerinden sonra ise en sık görülen diğer toraks duvarı patolojileri klavikula, sternum ve skapula fraktürleridir. Klavikula kırığı, künt toraks travmalarında siktir ve genelde orta bölümden kırılır. Nadir görülen bir patoloji olan skapula kırıkları ise şiddetli travmanın göstergesidir (11). Künt göğüs travmalı olguların %3-8'inde sternum fraktürü izlenmektedir (12). Trafik kazaları nedeniyle, sıklıkla ön koltuklarda oturan kişilerde meydana gelen bu fraktürlerin sıklığı, emniyet kemeri kullanımının zorunlu hale getirilmesiyle son yıllarda artmıştır (13,14). Bizim çalışmamızda literatür ile benzer şekilde 16 (%6,5) hastada klavikula, 11 (%4,4) hastada skapula ve 13 hastada (%5,2) sternum fraktürü tespit edilmiştir. Özellikle skapula ve sternum fraktürü gelişen vakalar ciddi travma göstergesi olduğundan nadir de olsa brachial plexus ve subklavian damar yaralanması olabileceğinden; hastalar bu yönde araştırılmalıdır.

Toraks travmalarında en sık görülen intratoraksik patolojiler pnömotoraks, hemotoraks ve hemopnömotorakstur (15). Travmatik gelişen hemotoraks ve/veya pnömotoraks varlığında tüp torakostomi hastaların büyük bir çoğunluğunda yeterli tedaviyi sağlamaktadır (3,16,17).

Çalışmamızda hastalarımızın %30,2'sinde pnömotoraks, %23,8'inde hemotoraks ve %13,3'ünde görülen hemopnömotoraks oranları literatür ile benzerlik göstermektedir. Bu hastaların sadece dört tanesinde tüp torakostomiye ilave olarak torakotomi veya VATS gereksinimi ortaya çıkmış olup torakotomi endikasyonları olarak ekspansiyon kusuru ve damar yaralanması saptandı. Çalışmamızdaki torakotomi oranının literatürden düşük çıkmış olmasının bir nedeni de %6 olarak saptadığımız penetran toraks travması oranımızın düşük olmasıdır.

Çalışmamızda kontüzyonlu hasta oranı %31,5 olup ülkemizde özellikle acil hastalarda tetkik yöntemlerinin ve imkanlarının yüksek ivme ile artması ve kaliteli görüntüleme yöntemlerinin sıkça kullanılması daha önceki dönemlerde tespit edilemeyen kontüzyonların daha yüksek oranda tespit edilmesine yol açtığını düşünmekteyiz. Bu hastaların tedavisinde büyük oranda konservatif tedavi ile etkili sonuçlar elde edilmiş olup, en etkin tedavi yönteminin yakın takip, oksijenizasyonun tesis edilmesi ve etkili analjezi olduğu kanaatindeyiz. Pulmoner kontüzyonlu hastalar süratle kritik hale gelebilir. Bu nedenle hastalar hastanede takip edilmelidir. Tedavinin esasını solunumsal destek oluşturmakla birlikte klinik ve laboratuvar bulguları dikkatle takip edilmelidir. Birlikte

olan göğüs duvarı, plevra ve akciğer yaralanmaları tespit edilip tedavi edilmelidir. Mutlak oksijen desteği gerekmektedir. Bu nedenle hastanın aldığı çıkardığı, hemodinamik durumu yakın takip edilmelidir. Yeterli doku oksijenasyonu için hemoglobin düzeyi 10 gr/dl'nin üzerinde tutulmalıdır. Ateletazi gelişmesini önlemek için aktif göğüs fizyoterapisi, etkili ağrı kontrolü yapılmalıdır. Sınırlı kontüzyonlarda destekleyici tedavi yeterli olmaktadır. Hemotoraks pnömotoraks varsa uygun tüp drenaj yapılmalıdır. Eğer ventilasyon iyi değilse, entübasyon ve mekanik ventilatör desteği gerekir.

Toraks travmasına bağlı çoklu kot fraktürleri sık görülen bir patolojidir. Kostaların iki veya daha fazla yerinden fraktüre olması yelken göğüs gelişmesine neden olabilmektedir. Yelken göğüs, tek ya da iki taraflı çoklu kosta fraktürleriyle göğüs duvarının instabil olması ya da kostakondral bileşken ayrılması sonucunda, toraksın diğer kısımlardan bağımsız hareket eden alanının oluşmasıdır. Travmalı hastaların %5-15 arasında görülebilmekle birlikte hayati tehlikeye neden olabilen bir durumdur. Yelken göğüs mortalitesinin %15'lere kadar çıkabileceği bildirilmiştir (18). Bizim çalışmamızda 5 (%2) hastada yelken göğüs saptandı. 5 hastadan 1 (%20)'inde ölüm gelişti. Ölen hastada yelken göğüs dışında karaciğer laserasyonu ve pelvik fraktürde mevcuttu. 4 hasta ise mekanik ventilasyon uygulamasını takiben ortalama 7 gün sonra ekstübe edilerek göğüs cerrahisi servisine alındı. Etkin analjezi ve solunum fizyoterapisi ile 4 hasta eksterne edildi. Çalışmamızda yelken göğüslü hastalardaki %20 mortalite oranı literatürdeki oranlara yakındır.

Travmaların sıklığındaki artışa paralel olarak diyafram rüptürlerinin sıklığı da artmaktadır. Travmaya bağlı diyafram rüptürlerinin büyük bir kısmı künt toraks travması sonrası görülür. Diyafragmatik yaralanmalar çoğunlukla sol tarafta ve posterolateral bölgede oluşur (19). Künt travmada oluşan defekt çapı penetran travmadakinden daha fazladır. Cerrahi tedavi akut dönemde ise laparotomi yapılacaksa intraabdominal ileri dönemde ise torakotomi ile yaklaşım daha uygundur (19,20). Çalışmamızda 1 hastada penetran travmaya bağlı diyafram rüptürü tespit edilmiş olup; intraabdominal organ hasarı da mevcut olduğundan laparotomi sonrası primer diyafragma tamiri yapıldı.

Ölen vakalar incelendiğinde; 6 olgunun 5'inde kısa sürede acil servise getirilerek müdahalelerinin yapılmasına rağmen ölümün gerçekleştiği saptanmış olup; toraks travmalarında mortalitede başvuru süresinin tek bir kriter olmadığını göstermektedir. Bunu etkileyen diğer bir faktör de travmanın oluşturduğu toraks içi ve eşlik eden diğer travmaların şiddeti ve birlikteliğidir. Travmaya hızlı ve doğru bir şekilde müdahale yanında eşlik eden patolojiler multidisipliner şekilde yönetilerek mortalite oranı önemli şekilde aşağılara çekilebilir.

Sonuç olarak, Toraks travmalı hasta mutlaka deneyimli bir ekip tarafından değerlendirilmeli, multidisipliner yaklaşımla gelişen patolojilere etkin ve hızlı bir şekilde müdahale edilmelidir. Bu durumun morbidite ve mortalitenin önemli ölçüde azalmasına fayda sağlayacağı kanaatindeyiz.

Çıkar Çatışması ve Finans Durumu: Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilme-miştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

- Battistella FD, Benfield JR. Blunt and penetrating injuries of the chest wall,pleura, and lungs. In: Shields TW. General Thoracic Surgery.2000; 815-863.
- Mizushima Y, Hiraide A, Shimazu T, Yoshioka T, and Sugimoto H. Changes in contused lung volume and oxygenation in patients with pulmonary parenchymal injury. After blunt chest trauma. Am J Emerg Med. 2000;18(4):385-9.
- Er M, Işık AF, Kurnaz M, Çobanoğlu U, Sağay S ve Yalçinkaya İ. Clinical results of four hundred and twenty-four cases with chest trauma. Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery. 2003;9(4):267-74.
- Thomas P, Moutardier V, Ragni J, Giudicelli R, Fuentes P. Video-assisted repair of a ruptured right hemidiaphragm. Eur J Cardiothorac Surg. 1994;8:157-9.
- Ikeya T, Sugiyama S, Koyama S, Hara H, Doki Y, Misaki T.Traumatic diaphragmatic hernia repaired by video-assisted thoracic surgery; report of two cases. Kyobu Geka. 2003; 56:415-8.
- Graeber MG, Prabhakar G, Shields TW. Blunt and penetrating injuries of the chest wall, pleura, and lungs. In Shields TW, Lopicero J, Ponn RB, Ruch VW, ed. General Thoracic Surgery, vol 1, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005: 951-71.
- İmamoğlu OU, Öncel M, Erginel T, Tunçay E, Dalkılıç G,Acar H ve ark. Toraks travmalarında yaklaşım: 110 olgunun değerlendirilmesi. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg. 1999;7:450-3.
- Shorr RM, Crittenden M, Indeck M, Hartunian SL, Rodriguez A. Blunt thoracic trauma. Analysis of 515 patients. Ann Surg. 1987;206:200-5.
- Clark GC, Schechter WP, Trunkey DD. Variables affecting outcome in blunt chest trauma: flail chest vs. pulmonary contusion. J Trauma. 1988;28:298-304.
- Yalçinkaya İ, Kurnaz M, Çobanoğlu U. Göğüs travması: 126 olgunun analizi. Ulusal Travma Dergisi. 2000;6:288-91.
- Langenbach A, Krinner S, Hennig FF, Ekkernkamp A, Schulz-Drost S. Injuries of the Posterior and Lateral Chest Wall-Importance of an Additional Clavicular Fracture. Unfalchirurg. 2018;121(8):615-623.
- Klei DS, de Jong MB, Öner FC, Leenen LPH, van Wessem KJP. Current treatment and outcomes of traumatic sternal fractures-a systematic review. Int Orthop. 2019;43(6):1455-1464.
- Budunelli T. Künt göğüs travmalarında IPPV tedavisi. İzmir Devlet Hastanesi Mecmuası. 1976;14:677-81.
- Regel G, Lobenhoffer P, Grotz M, Pape HC, Lehmann U, Tscherner H. Treatment results of patients with multiple trauma: an analysis of 3406 cases treated between 1972 and 1991 at a German Level I Trauma Center. J Trauma. 1995;38:70-8.
- Kahraman C, Akçalı Y, Emiroğulları N, Emiroğulları N, Bilgin M, Sahin A Künt toraks travması: 1200 olgunun analizi. Erciyes Tıp Dergisi. 1995;17:318-24.
- Schellenberg M, Inaba K. Critical Decisions in the management of Thoracic Trauma. Emerg Med Clin North Am. 2018;36(1):135-147.
- Mühling B. Blunt and Penetrating Thoracic Trauma. Chirurg. 2017;88(9):807-816.
- Schuermans J, Goslings JC, Schepers T. Operative Management Versus Non-Operative Management of Rib Fractures in Flail Chest Injuries: A Systematic Review. Eur J Trauma Emerg Surg. 2017;43(2):163-168.
- Thiam O, Konate I, Gueye ML, Toure AO, Seck M, Cisse M et al. Traumatic diaphragmatic injuries: epidemiological, diagnostic and therapeutic aspects. SpringerPlus. 2016;5:1614.
- Schützner J, Šimonek J, Stolz A, Kolařík J, Pozniak J, Bobek V et al. Ruptures of the Diaphragm. Rozhl Chir. 2017;96(12):493-497.

Ankilozan Spondilitli Hastalarda Nöropatik Bel Ağrısı ve Hastalık Aktivitesi, Fonksiyonel Kapasite ve Yaşam Kalitesi ile İlişkisi

Neuropathic Low Back Pain in Patients with Ankylosing Spondylitis and its Relationship with Activity, Functional Capacity and Quality of Life

Tülay YILDIRIM

İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Malatya, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada Ankilozan spondilit (AS)'li hastalarda bel ağrısının nöropatik komponentinin değerlendirilmesi ve nöropatik ağrının; hastalık aktivitesi, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi ile ilişkisini araştırması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, The Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) tanı kriterlerini karşılayan 15 AS tanılı hasta dahil edildi. Olgulara ait demografik özellikler kaydedildi. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI), fonksiyonel durumu değerlendirmek için Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), ve yaşam kalitesini değerlendirmek için Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) ölçeği, bel ağrısının şiddetinin değerlendirmek için visual analog scale (VAS), nöropatik ağrıyı değerlendirmek için ise painDETECT anketi kullanıldı.

Bulgular: PainDETECT skoru hastaların % 13'ünde kesin nöropatik ağrı, % 33'ünde ise olası nöropatik ağrı saptandı. PainDETECT skorları ile bel ağrısı VAS değerleri, BASFI ve CRP düzeyleri arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($p<0.05$). Yine painDETECT skorları ile BASDAI ve ASQoL değerleri arasında da pozitif yönde ilişki olduğu görüldü ($p<0.001$).

Sonuç: AS'li hastalarda bel ağrısının nöropatik bileşeninin olduğu bulundu. Buna bağlı olarak hastaların yaşam kalitesinde ve fonksiyonel kapasitelerinde azalma gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, Nöropatik ağrı, PainDETECT

Abstract

Objective: In this study, it was aimed that to evaluate of neuropathic component of low back pain and neuropathic pain in patients with ankylosing spondylitis (AS) and investigate its relationship with disease activity, functional capacity and quality of life.

Material and Methods: Fifteen patients diagnosed with AS who met the diagnostic criteria of The Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) were included in the study. The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) was used to evaluate the disease activity, the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) to evaluate the functional status, and the Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) questionnaire to evaluate the quality of life, Visual analog scale (VAS) to evaluate the severity of low back pain, and the painDETECT questionnaire was used to evaluate neuropathic pain.

Results: The PainDETECT score was definite neuropathic pain in 13% of the patients, and possible neuropathic pain in 33%. There was a significant positive correlation between PainDETECT scores and low back pain VAS values, BASFI and CRP levels ($p<0.05$). Also, a positive correlation was observed between painDETECT scores and BASDAI and ASQoL values ($p<0.001$).

Conclusion: It was found that there is a neuropathic component of low back pain in patients with AS. Consequently, a decrease was observed in the patients' quality of life and functional capacity.

Keywords: Ankylosing spondylitis, Neuropathic pain, PainDETECT

Yazışma Adresi: Tülay YILDIRIM, İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD, Malatya, Türkiye, Telefon: 0 422 3410660-3603/ 0 5055034084, Mail: drtulayoner@hotmail.com

ORCID No: 0000-0002-3443-8102

Geliş tarihi: 27.10.2020

Kabul tarihi: 24.11.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.817325

GİRİŞ

Ankilozan spondilit (AS), sakroiliak eklem ve omurga tutulumuyla karakterize, kronik inflamatuvar bir hastalıktır ve erişkin dönem kronik bel ağrısının en önemli nedenlerinden biridir (1). Bel ağrısı inflamatuvar karakterde olup, nosiseptif bir ağrıdır (2). Son yıllarda nosiseptif ağrıya yol açan pek çok hastalıkta ağrının nöropatik bileşenin de olduğu gösterilmiştir (3).

“Sinir sistemindeki bir lezyon ya da disfonksiyon sonucu ortaya çıkan ağrı” olarak tanımlanan ama bugün için “soma-tosensoriyel sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyon sonucu ortaya çıkan ağrı” şeklinde kabul edilen nöropatik ağrı, hasta üzerinde son derece rahatsızlık verici etkileri olabilen, zamanında ve doğru tedavi edilmediğinde kronikleşme olasılığını da taşıyan bir durumdur (3,4).

AS'in neden olduğu ağrının, nöropatik komponentinin varlığı konusunda az sayıda çalışma mevcuttur (4). Yine AS'li hastalarda nöropatik ağrının hastalık şiddeti, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi ile ilişkisine dair verilerde sınırlıdır (5). Bu çalışmada AS'li hastalarda bel ağrısının nöropatik komponentini değerlendirilmesi ve nöropatik ağrının hastalık aktivitesi, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi ile ilişkisinin araştırması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğinde The Assesment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) kriterlerini göre AS tanısı almış, ve son 3 ay boyunca stabil olan 15 AS'li hasta dahil edildi. Hastalar rutin klinik randevuları sırasında görüldü ve klinik kayıtlardan tanımlandı. Olgulara ait demografik özellikler kaydedildi, kas-iskelet sistemi muayeneleri yapıldı. Nöropsikiyatrik rahatsızlıkları olan hastalar (örn. radikülopati, polinöropati, nöropati, depresyon, fibromiyalji) ve / veya kas-iskelet bozuklukları (örn., cerrahi, kırık) ve / veya endokrin hastalıkları (örn., diabetes mellitus) ve / veya malignite, öyküleri olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalık aktivitesini değerlendirmek için Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI), fonksiyonel durumu değerlendirmek için Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) ve yaşam kalitesini değerlendirmek için Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) ölçeği, bel ağrısının şiddetinin değerlendirmek için visual analog scale (VAS) kullanıldı. Nöropatik ağrıyı değerlendirmek için ise painDETECT anketi kullanıldı. Hasta grubunun sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein (CRP) ölçümleri yapıldı.

BASDAI, AS'li hastalarda yorgunluk, spinal ve periferik eklem ağrısı, lokal hassasiyet ve sabah tutukluğunun şiddetini ölçmek için 0-10 arası puana sahiptir. Nihai BASDAI skoru 0-10 aralığına sahiptir ve daha düşük sayılar daha az şiddetli hastalık aktivitesini temsil etmektedir. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için BASDAI kesme değeri olarak 4 puan belirlenmiştir; yani 4'ten büyük BASDAI değerleri, aktif hastalığın varlığını gösterir (6).

BASFI, AS'li hastalarda fiziksel işleyişin değerlendirilmesi için kullanılır. Hastaların 100 mm yatay bir çizgi üzerinde dikey bir çizgi işaretleyerek kendi yeteneklerini değerlendirdiği görevleri içerir. BASFI'yi oluşturan on görev şu şekildedir: 1) çorap giymek, 2) bir kalem almak için öne doğru eğilmek, 3) yüksek bir rafa ulaşmak, 4) kolsuz bir sandalyeden kalkmak, 5) sırtüstü yatarak yerden kalkmak, 6) desteksiz ayakta durmak, 7) trabzansız merdiven çıkmak, 8) omuzlarının üzerinden bakmak, 9) fiziksel olarak zorlu aktiviteler yapmak ve 10) tam bir günlük aktiviteler yapmak. Toplam BASFI puanı, on puanın tümü eklenerek ve 10'a bölünerek hesaplanır (7).

ASQoL, AS'li hastaların yaşam kalitesini değerlendiren 18 hastalığa özgü evet / hayır sorusundan oluşmaktadır. Hastalıkla ilgili semptomları, işlevleri ve endişeleri değerlendirir. “Evet” yanıtına 1 puan verilir ve “hayır” yanıtına 0 puan verilir; toplam puan 0 ile 18 arasındadır. Daha yüksek puanlar daha kötü bir yaşam kalitesini gösterir (8).

PainDETECT anketi ilk olarak bel ağrılı hastalarda ağrının nöropatik komponentini saptayabilmek amacı ile geliştirilmiştir. Toplam anket skoru 12 ve altında olan hastalarda nöropatik ağrı bileşenin olmadığı kabul edilir. Toplam skorun 13-18 aralığında olması durumunda sonuç belirsiz olmakla birlikte nöropatik bileşenin bulunabileceği yani olası nöropatik ağrı, 19 ve üzerindeki skorlarda ise nöropatik ağrı bileşenin kesin olduğu kabul edilmektedir (9). Anketin Türkçe geçerlilik, güvenilirlik çalışması Alkan ve ark. tarafından yapılmıştır (10). Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Klinik araştırmalar yerel etik kurulundan onam alındı ve katılımcılara aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

İstatistik Analiz:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 19.0 programı kullanıldı. Kategorik veriler yüzde (oran) olarak; sayısal veriler oran, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Çalışma verileri değerlendirilirken normal dağılım gösteren niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırmaları için Student-T Testi, normal dağılım göstermeyen niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırmaları için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. PainDETECT skorları ve diğer parametreler arasındaki ilişkiler spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi. Klinik araştırmalar ve yerel etik kurulundan onam alındı ve katılımcılara aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

BULGULAR

Çalışma verilerine ait klinik ve laboratuvar özellikler **Tablo1**'de gösterilmiştir.

PainDETECT skoru hastaların 2'sinde 19 ve üzerinde (% 13), 5'inde ise 13 ve üzerinde (%33) olarak saptandı. PainDETECT skorları ile bel ağrısı VAS değerleri, BASFI ve CRP dü-

Tablo 1. Klinik ve Laboratuvar Özellikler

	AS (n=15) ortalama±std/ortanca (min-max)
Yaş, yıl	39.1 ± 7.9
Cinsiyet (% erkek)	11 (%73.3)
Hastalık süresi, yıl	9 (2-17)
ESH, mm/h	15(10-35)
CRP, mg/L	0.2 (0.1-3.7)
Ağrı VAS (0-10 cm)	4 (2-10)
PainDETECT	8 (1-23)
BASDAI	4.01 (0-7)
BASFI	2.91 (0.3-6.0)
ASQoL	4.5(0-13)

Tablo 2. PainDETECT skorları ve ilgili parametrelerin korelasyon analizleri

		BASDAI	ASQOL	BASFI	AĞRI(VAS)	CRP
K. Katsayısı	,487	,550	,306	,340	,446	,470
P değeri	,001	,000	,024	,011	,005	0.02

zeyleri arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($p<0.05$). Yine painDETECT skorları ile BASDAI ve ASQoL değerleri arasında da pozitif yönde ilişki olduğu görüldü ($p<0.001$) (**Tablo 2**).

TARTIŞMA

Bu çalışmada PainDETECT skoru hastaların 2'sinde 19 ve üzerinde, 5'inde ise 13 ve üzerinde olarak saptandı. Yani PainDETECT anketine göre, tüm hastaların% 13'ünde kesin nöropatik ağrı varken, % 33'ünün bel ağısı olası nöropatik ağrı özelliklerine sahipti.

Garip ve ark. painDETECT anketi kullandıkları çalışmalarında AS'de nöropatik ağrı sıklığını % 18 olarak bildirmişlerdir (5). Wu ve ark. 17 AS'li hastanın 11'inde painDETECT anketi skorunu 13 ve üzerinde; AS'li hastaların yarısından

fazlasında sırt ağrısının nöropatik ağrı bileşeni içerdiğini saptadıklarını bildirmişlerdir (11).

Yine yapılan bir çalışmada BASDAI skorlarına göre hastaların çoğu remisyonda olmasına rağmen % 65'i hala klinik olarak önemli bel ağrısı ve % 53'ü periferik ağrı bildirilmiştir. PainDETECT anketine göre, tüm hastaların % 14'ünde kesin nöropatik ağrı varlığı, % 11'inde olası nöropatik ağrı tesbit edilmiştir (12). Romatizmal hastalıklarda nöropatik ağrıyı değerlendiren çalışmalar Romatoid artrit'li hastalarda benzer sonuçlar bulmuşlardır. Anketlerinde % 17 olası nöropatik ağrı saptamışlardır (13).

Meirinhos ve ark. (14) tarafından yapılan başka bir çalışmada, Romatoid artrit'li (RA) hastalarının % 19'unun muhtemel nöropatik ağrı prevalansına sahip olduğunu bildirmiştir. Ahmed ve ark. Romatoid artrit'li vakaların büyük bir kısmının

painDETECT skorlarına dayalı olarak nöropatik ağrı özelliklerine sahip olduğunu göstermişlerdir (9). Bu çalışmada PainDETECT skorları ile Bel ağrısı VAS değerleri, BASFI ve CRP düzeyleri arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Yine painDETECT skorları ile BASDAI ve ASQOAL değerleri arasında da pozitif yönde ilişki olduğu görüldü.

AS'li hastalarda nöropatik ağrı semptomlarının hastalık aktivitesi, fonksiyonel seviye ve yaşam kalitesi ile korelasyonlarını inceleyen çok az çalışma mevcuttur. Tubach ve ark.nın çalışmasında nöropatik ağrısı olan hastaların; daha şiddetli ağrıya, daha düşük fonksiyonel seviyeye ve yaşam kalitesine ve daha yüksek hastalık aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir (12). Koop ve ark. RA'lı hastalarda ağrı şiddeti ile nöropatik ağrı skorları arasında pozitif ilişki olduğunu göstermişlerdir. Yine nöropatik özellikte ağrısı olanların yaşam kalitelerinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir (13). Külcü ve ark.nın çalışmasında nöropatik ağrı semptomları herhangi bir demografik özellik ile ilişkili bulunmamıştır. Bununla birlikte, painDETECT skorları, BASDAI, BASFI ve SF-36 skorları ile korelasyon saptanmıştır (15).

Wu ve ark.na göre nöropatik ağrısı olan AS'li hastaların fiziksel ve mental sağlıkları nöropatik ağrı saptanmayanlara göre daha kötü olarak bulunmuştur (11). Garip ve ark.nın bulguları da AS, RA ve osteoartrit'li hastalarda yüksek painDETECT skorları ile düşük yaşam kalitesi arasında ilişki olduğu yönündedir (5).

Bu çalışmanın güçlü yanı; painDETECT anketi ile klinik veriler, BASDAI ve BASFI skorları ve yaşam kalitesi arasındaki korelasyonu göstermesiydi. Çünkü bu durum, AS hastalarında ağrının kökeni ve ayrıca nöropatik ağrının günlük yaşam üzerindeki etkisi hakkında fikir verebilir. Çalışmanın bir diğer gücü, AS'de ağrıyı şiddetlendirebilecek fibromiyalji, diabetes mellitus, osteoartrit, radikulopati gibi komorbiditeleri olan hastaların dışlanmasıdır. Bu çalışmanın ana kısıtlılığı ise hasta sayısının az olmasıdır. Bir diğer kısıtlılık ise hastaların aldıkları tedaviye göre gruplandırılmamış olmasıdır. AS'li hastalarda nöropatik ağrı, daha büyük örneklem boyutlarıyla daha fazla çalışılmalıdır.

Sonuç olarak, AS'li hastalarda ağrının nöropatik bileşenin olduğu anlaşılmaktadır. Yüksek hastalık aktivitesi ve şiddetli ağrı varlığında, ağrının daha fazla nöropatik karakter taşıdığı söylenebilir. Buna bağlı olarak hastaların yaşam kalitelerinde ve fonksiyonel kapasitede azalma gözlenmektedir. AS'li hastalarda bel ağrısını değerlendirirken ,nöropatik ağrı komponenti de akılda tutulmalıdır. Nöropatik ağrının; hastalık aktivitesi, düşük fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi ile ilişkisi göz önüne alındığında; nöropatik ağrının saptanıp tedavi edilmesinin hastanın tedavisine katkı sağlayacağı öngörülebilir. Ayrıca AS'li hastaların aşırı tedavisini önlemek içinde nöropatik ağrı tedavisi mutlaka yapılmalı ve daha sonra hastalık aktivitesi yeniden değerlendirilmelidir.

Çıkar çatışması ve finansman beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003;23:61-6.
2. Baron R, Binder A. How neuropathic is sciatica? The mixed pain concept. *Orthopade* 2004; 33: 568-575
3. Freynhagen R, Baron R. The evaluation of neuropathic components in low back pain. *Curr Pain Headache Rep* 2009;13:185-90.
4. Wu Q, Inman RD, Davis KD. Neuropathic pain in ankylosing spondylitis. A psychophysics and brain imaging study. *Arth Rheum* 2013;65:1494-503.
5. Garip Y, Eser F, Kılıçarslan A, Bodur H. Prevalence of neuropathic pain in rheumatic disorders: Association with disease activity, functional status and quality of life. *Arch Rheumatol* 2015;30:i-vii. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2015.5295.
6. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazlı Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2005;25(4):280-4.
7. Yanık B, Gürsel YK, Kutlay S, Ay S, Elhan AH. Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. *Clin Rheumatol* 2005;24(1):41-7.
8. Duruöz MT, Doward L, Turan Y, Cerrahoglu L, Yurtkuran M, Calis M, et al. Translation and validation of the Turkish version of the Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQOL) questionnaire. *Rheumatol Int* 2013;33(11):2717-22.
9. Ahmed S, Magan T, Vargas M, Harrison A, Sofat N. Use of the painDETECT tool in rheumatoid arthritis suggests neuropathic and sensitization components in pain reporting. *Journal of Pain Research* 2014;7:579-88.
10. Alkan H, Ardic F, Erdogan C, Sahin F, Sarsan A, Findikoglu G. Turkish version of the painDETECT questionnaire in the assessment of neuropathic pain: a validity and reliability study. *Pain Med* 2013;14:1933-43.
11. Wu Q, Inman RD, Davis KD. Neuropathic pain in ankylosing spondylitis a psychophysics and brain imaging study. *Arthritis Rheum* 2013;65:1494-1503.
12. Tubach F, Ravaud P, Martin-Mola E, Awada H, Bellamy N, Bombardier C, et al. Minimum clinically important improvement and patient acceptable symptom state in pain and functioning rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, chronic back pain, hand osteoarthritis, and hip and knee osteoarthritis: results from a prospective multinational study. *Arthritis Care Res* 2012;64: 1699-1707.
13. Koop SM, ten Klooster PM, Vonkeman HE, Steunebrink LM, van de Laar MA. Neuropathic-like pain features and cross-sectional associations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2015;3:237.
14. Meirinhos T, Aguiar R, Ambrósio C, Barcelos A. Neuropathic pain in rheumatic diseases: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:76.
15. Geler-Külcü D, Batıbay S, Öztürk G, Mesci N. The association of neuropathic pain and disease activity, functional level, and quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Turk J Med Sci.* 2018;48(2):257-265.

Kronik Subakromiyal İmpingementli Hastalarda İntraoperatif Yapılan Steroidin Tedaviye Etkisi

Effect of Intra-Operative Steroid on Treatment in Chronic Subacromial Impingement Patients

Vahit YILDIZ¹, Kadri YILDIZ²

¹ Adnan Menderes University School of Medicine, Department of Orthopaedic and Traumatology, Aydın, Turkey

² Kafkas University School of Medicine, Department of Orthopaedic and Traumatology, Kars, Turkey

Özet:

Amaç: Bu çalışmamızda kronik subakromiyal impingement sendromlu (KSİS) hastalara operasyon esnasında subakromiyal bursaya yapılan steroidin operasyon sonrası tedaviye etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Yaş, cinsiyet ve Constant omuz skoru açısından aralarında fark bulunmayan toplam 116 hasta çalışmaya alındı. Operasyon sırasında subakromiyal bursaya steroid enjeksiyonu uygulananlar (N:60) ve uygulanmayanlar (N:56) olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun preoperatif ve postoperatif 1., 3. ve 6. ay kontrollerindeki postoperatif Constant skorları ölçüldü ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Steroid yapılan grupta preoperatif Constant omuz skoru ortalama 37.83 (± 8.14) iken steroid yapılmayan grupta 39.61 (± 8.08) idi ($P=0.231$). Postoperatif dönemde steroid yapılan grupta ortalama Constant skoru birinci ayda 76.88 (± 9.27) iken, steroid yapılmayan grupta 78.26 (± 10.52) ($P=0.447$) idi. Her iki grubun postoperatif dönem üçüncü ve altıncı ayda ki ortalama Constant skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. (Sırasıyla $P=0.101$, $P=0.173$).

Sonuç: KSİS'li hastalara intraoperatif yapılan steroidin postoperatif dönemde tedaviye herhangi bir katkısı bulunmamaktadır.

Anahtar kelime: Omuz subakromiyal impingement, İntraoperatif steroid, Artroskopisi

Abstract:

Aim: In this study, we aimed to investigate the effect of steroid applied to the subacromial bursa during the operation on the postoperative treatment of patients with chronic subacromial impingement syndrome (CSIS).

Materials and Methods: A total of 116 patients with no difference in terms of age, gender and Constant shoulder score were included in the study. During the operation, the group was divided into two groups as those who receive steroid injections into the subacromial bursa (N: 60) and those who did not (N: 56). The preoperative and postoperative Constant scores in the 1st, 3rd and 6th month controls were measured and compared statistically.

Results: The mean preoperative Constant shoulder score was 37.83 (± 8.14) in the steroid treated group, while it was 39.61 (± 8.08) in the steroid-free group ($P=0.231$). In the postoperative period, the mean Constant score was 76.88 (± 9.27) in the first month in the steroid group, while it was 78.26 (± 10.52) ($P=0.447$) in the steroid-free group. When the mean Constant scores of the two groups in the third and sixth months postoperatively were compared, no statistically significant difference was found. ($P=0.101$, $p=0.173$, respectively).

Conclusions: The steroid administered intraoperatively to patients with CSIS does not contribute to the treatment in the postoperative period.

Keywords: Shoulder subacromial impingement, Intraoperative steroid, Arthroscopy

Yazışma Adresi: Vahit YILDIZ, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji ABD, Aydın, Türkiye, Telefon: +90 5052932783, Mail: dr.vyildiz44@hotmail.com

Geliş Tarihi: 14.08.2020

Kabul Tarihi: 18.08.2020

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-3639-0912, 0000-0002-8164-7687

GİRİŞ

Omuzun kronik subakromiyal impingement sendromu (KSİS) yumuşak doku hastalıkları içerisinde ilk sıralarda yer almaktadır. İlk defa 1972 yılında Neer tarafından tariflenmiş ve evrelenmiştir. Bu evreleme günümüzde halen kısmen kullanılmaktadır. Subakromiyal aralığı daraltan yapısal ve fonksiyonel sebepler KSİS'e yol açmaktadır. Yapısal sebepler arasında; akromiyoklavikular eklem patolojileri, osteofitler, akut veya kronik bursa inflamasyonu, korakoakromiyal ligamentin kalınlaşması, akromiyoklavikular eklem patolojileri, proksimal humerus kırığı, akromiyonun yapısal değişikliği (özellikle Tip 3 –çengel akromiyon) sayılabilir (1-3). Son zamanlarda ağırlık kazanan görüş, vasküler, dejeneratif, travmatik, mekanik veya anatomik dört etkenin kombine bir etkileşimle KSİS oluşturduğu şeklindedir. Bu faktörler birbirleriyle ilişkilidir ve her biri tendonun zayıflamasına katkıda bulunur (4).

Neer tarafından 3 patolojik evre halinde sınıflandırılan KSİS, konservatif veya cerrahi metodlar ile tedavi edilir. Evre 1, ödem ve hemoraji ile karakterizedir. Tedavi konservatiftir ve normale dönme konusunda iyi bir prognoza sahiptir. Bu evrede hastalara uygulanan konservatif tedavi seçenekleri içinde steroid enjeksiyonu da yer alır. Evre 2, fibrozis ve tendinit ile karakterizedir. Tedavide ilk seçenek yine konservatiftir. Bu evrede konservatif tedaviye 18 ay cevap vermesi durumunda cerrahiye başvurulabilir. Evre 3 ise kemik

değişiklikleri ve tendon rüptürleri ile karakterizedir ve tedavi cerrahidir (5). Konservatif tedavi genel olarak istirahat, medikal tedavi ve steroid enjeksiyonu ile olmaktadır. KSİS'da subakromiyal alana lokal steroid enjeksiyonu yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle Evre 1 ve 2 subakromiyal sıkışma sendromunda ağrının azaltılmasında steroidin başarılı olduğu belirtilmektedir (6).

Bu çalışmamızda konservatif tedaviden yarar görmeyen KSİS'li hastalara intraoperatif steroid uygulamalarının postoperatif dönemde tedaviye herhangi bir etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

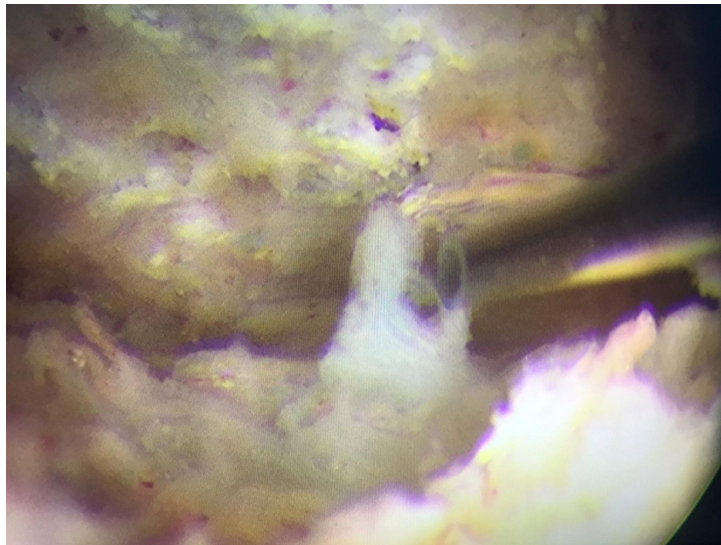
GEREÇ ve YÖNTEMLER

2016-2018 yılları arasında KSİS nedeniyle opere edilen toplam 116 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Tıp Fakültesi Etik kurulundan onam alındı (2020/167). Operasyon sırasında steroid enjeksiyonu yapılanlar (N:60) ve yapılmayanlar (N:56) olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların hepsi aynı cerrah (V.Y.) tarafından şezlong pozisyonunda artroskopik olarak ameliyat edildi. Hastaların tamamına subakromiyal dekompresyon yapıldı. Subakromiyal bursadaki sıvı boşaltılıp 60 hastaya subakromiyal bursaya steroid enjekte edilirken (**Resim 1**). 56 hastaya herhangi bir enjeksiyon yapılmadı. Hastaların preoperatif constant omuz skorları ve takiplerinin ortalama 1.,3. ve 6. ayında yapılmış olan postoperatif constant omuz skorları incelendi.

Tablo 1. Her iki grubun preoperatif- postoperatif Constant karşılaştırılması

	Steroid Yapılan Grup	Steroid Yapılmayan Grup	P
Hasta sayısı (N)	60	56	
Preoperatif Constant	37.83(±8.14)	39.61±(8.08)	0.231
Postoperatif 1.ay Constant	76.88(±9.27)	78.26(±10.52)	0.447
Postoperatif 3.ay Constant	82.45(±8.59)	79.80(±8.96)	0.101
Postoperatif 6.ay Constant	88.28(±6.02)	86.50(±8.06)	0.173

* P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık.



Resim 1. Operasyon esnasında subakromiyal bursaya steroid enjeksiyonu

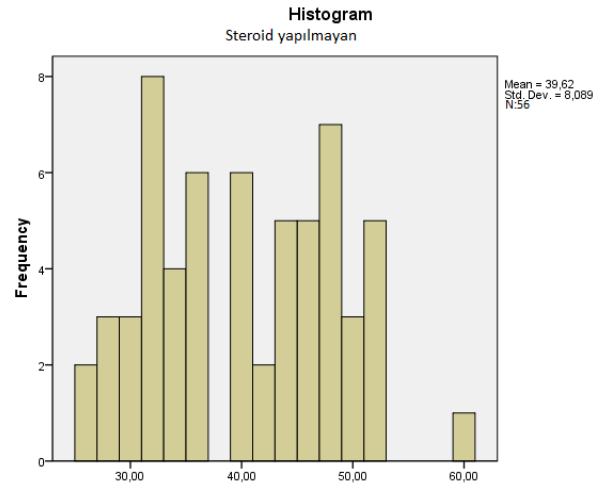
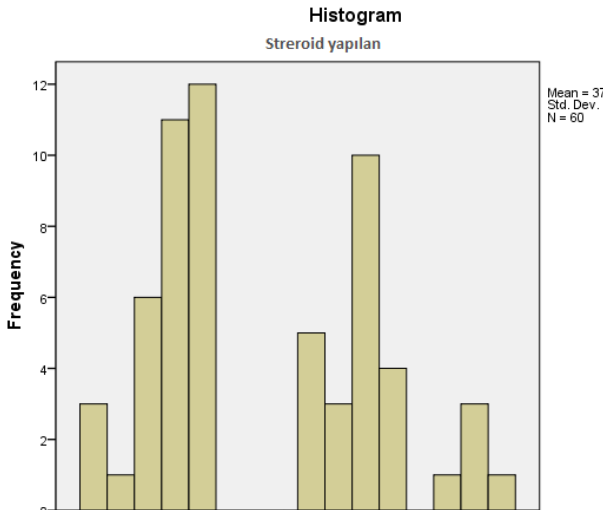
İstatistik Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programıyla yapıldı. Kategorik veriler yüzde (oran) olarak; sayısal veriler oran, ortalama ve standart sapma olarak verildi. İstatistiksel olarak normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogrov testi ile değerlendirildi. Tüm skorların normal dağılım gösterdiği tespit edildi ve paired-samples t testi ile karşılaştırma yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $P < 0.005$ olarak kabul edildi.

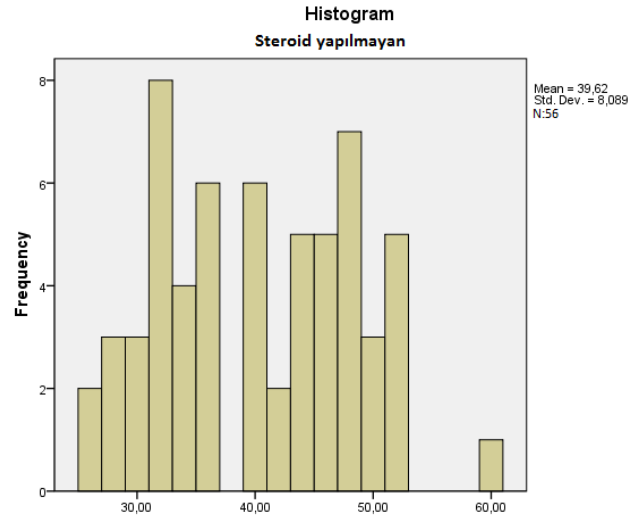
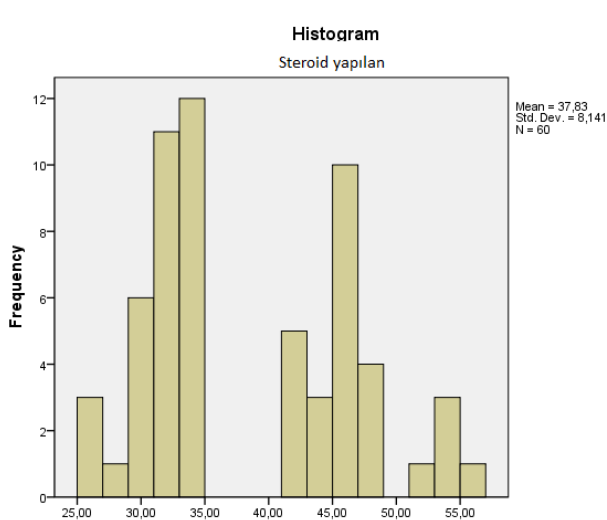
BULGULAR

Steroid yapılan grupta hastaların 41'i erkek, 19'u bayandı ve ortalama yaş 59.3 yıl (min 38-max 74) idi. Steroid yapılmayan grupta ise hastaların 34'ü erkek, 22'si bayandı ve

ortalama yaş 61.6 yıl (min 40-max 71) idi. Hastalar yaş ve cinsiyet açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P=1.65$). Steroid yapılan grupta preoperatif Constant omuz skoru ortalama $37.83 (\pm 8.14)$ iken steroid yapılmayan grupta 39.61 ± 8.08 idi ($P=0.231$). Postoperatif dönemde steroid yapılan grupta ortalama Constant skoru birinci ayda 76.88 ± 9.27 iken, steroid yapılmayan grupta 78.26 ± 10.52 ($P=0.447$) idi. Postoperatif dönemde steroid yapılan grupta ortalama Constant skoru üçüncü ayda $82.45 (\pm 88.59)$ iken, steroid yapılmayan grupta 79.80 ± 8.96 ($P=0.101$) idi. Postoperatif dönemde steroid yapılan grupta ortalama Constant skoru altıncı ayda 88.28 ± 6.02 iken, steroid yapılmayan grupta 86.50 ± 8.06 ($P=0.173$) idi. Hastaların hiç birinde enfeksiyon gözlemlenmedi.



Grafik 1. Her iki grubun preoperatif Constant dağılımı



Grafik 2. Her iki grubun postoperatif Constant dağılımı

TARTIŞMA

Kronik omuz impingement sendromu konservatif tedavisi içinde steroid enjeksiyonu sıkça kullanılan bir yöntemdir. Lokal tedavide ilaç direkt olarak eklem içine ya da bursaya veya tendon kılıfına yapılır. Lokal tedavi için uzun etkili depo glukokortikoidlerin mikrokristal solüsyonları kullanılır. Günümüzde intraartiküler enjeksiyonda en uygun seçenek olarak Triamcinolone hexasetonid gösterilmektedir (7-9). Steroid enjeksiyonu; belirgin sistemik enfeksiyon, kanama diyatezi, ciddi eklem destrüksiyonu, anstabil eklem, kontrol altına alınamamış diyabet, hipertansiyon, eklem protezi ile enjeksiyon uygulanacak eklemde veya yakınında yumuşak doku ya da kemik tümörlerinin varlığında kontrendikedir (10).

İmpingement sendromunda konservatif tedavide steroid kullanılmasının tedaviyi olumlu etkilediğini bildiren birçok çalışma mevcuttur (11,12). Ancak lokal steroid enjeksiyonundan sonra bazı yan etkiler bildirilmiştir. Bunlar; posten-jeksiyon ağrısı (%2-5), ağırlık binen eklemlerde steroid artropatisi (% 0.8), tendon rüptürü (% 1'den az), yüzde kızarma (% 1' den az), benign fakat kozmetik olarak kötü görülen deri değişiklikleri (% 1) ve enfeksiyon (% 0.1'den az) şeklindedir. Çalışmalar, lokal steroid enjeksiyondan sonra omuz rotator manşet kaslarında en az 14 gün süreyle kayda değer bir zayıflık ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Ek incinmeleri önlemek için, enjeksiyonu takiben en az iki hafta boyunca ilgili güçlendirme programlarının uygulanmasından kaçınılması gerekir. Her bir enjeksiyon en az iki ya da üç ay ara ile gerçekleştirilmek kaydıyla, maksimum üç enjeksiyon tavsiye edilmektedir (13).

Konservatif tedavi için steroid kullanımı halen çok yaygın olmakla beraber son zamanlarda cerrahi operasyon sonrasında da steroid kullanımı tercih edilmektedir. Kim ve ark. yaptıkları çalışmada rotator manşet nedeniyle opere edilen hastalara postop 6. haftada yapılan steroidin omuz sertliğini azalttığı ve hasta memnuniyetini arttırdığını bildirmişlerdir (14). Hagiwara ve ark. artroskopik bir pan-kapsüler gevşetmeden hemen önce ve refrakter donmuş omuzlu tüm hastalarda eklem içi steroid enjeksiyonunun, son takipte ağrıyı iyileştirdiğini bildirmişlerdir (15). Bunun yanında Kew ve ark. yaptıkları çalışmada ameliyat sonrası bir ay uygulanan intraartiküler kortikosteroid ile postoperatif enfeksiyonlar arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (16).

Dolkart ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ratlara ankor sütür uygulayıp steroid enjekte etmişler ve ankor sütürlerdeki gerilme kuvvetlerini incelemişler. Steroid enjekte edilen grupta maksimum mekanik çekme kuvvetinde azalma olduğunu tespit etmişler (17).

Kronik omuz impingement sendromunda konservatif tedavide ve postoperatif dönemde steroid kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcut olmasına rağmen intraoperatif dönemde kullanılan steroid ile ilgili çalışma neredeyse hiç yoktur. Cancienne ve ark. yaptıkları bir çalışmada intraoperatif steroid enjeksiyonundan kısmen bahsetmişler ve omuz artroskopisi

sonrası postoperatif enfeksiyon için anlamlı ve bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (18).

Biz bu çalışmamızda intraoperatif dönemde yapılan steroidin tedaviye olan etkisini araştırdık. İntraoperatif dönemde yapılan steroid enjeksiyonun kısa dönemde steroid enjeksiyonu yapılmayan hastalara göre olumlu ya da olumsuz bir etkisi olmadığını tespit ettik. Artroskopi esnasında subakromiyal bursanın yoğun bir sıvıya maruz kalmış olmasından dolayı uygulanan steroidin büyük bir kısmının sıvı ile beraber subakromiyal bursa dışına çıkması intraoperatif yapılan steroidin etkisiz olmasının nedeni olabilir.

Sonuç olarak, çalışmamıza göre her ne kadar kısa dönemde steroid kullanımının olumsuz bir etkisi olmasa da hem uzun dönem muhtemel olumsuz etkileri olabileceği hem de kısa dönemde olumlu bir etkisi olmadığı için intraoperatif steroidin yapılmaması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çıkar çatışması ve finansman beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Klaiman M D, Fink K. Upper extremity soft tissue injuries. In: Delisa J. Ed. Physical Medicine & Rehabilitation Principles and Practice. 4th Ed, Tokyo: Lippincot Williams, 2005:836-840
2. Magee DJ, Reid DC. Shoulder injuries. In: Zachesowski JE, Magee DJ, Eds. Athletic Injuries and Rehabilitatio, Philadelphia: WB Saunders, 1996:509-542.
3. Frieman BG, Ferlin JM. The differential diagnosis of common shoulder problem. In: Hunter JM, Machin EJ, Callahan AD, Eds. Rehabilitation of The Hand:Surgery and Therapy, New York: Mosby, 1995:1645-1654.
4. Akgün K. Omuz ağrıları. In: Tüzün F, Eryavuz M, Akırmak Ü. Hareket Sistemi Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, İstanbul, 193-210, 1997.
5. Neer, CS. Impingement lesions. Clin Orthop.1981;173:70-77
6. Atalay F, Babaoğlu I. Omuz bölgesi lokal enjeksiyon uygulamaları. Romatizmal hastalıkların tedavisinde lokal enjeksiyon uygulamaları Ankara: Kozan Ofset. 2003:13-31.
7. Bird HA. Intra-articular and intralesional therapy. In:Klippel J.H., Dieppe P.A.(Ed.)Rheumatology. Second Edition, Mosby-Year Book, 1998;1(3):7.1-7.4.
8. Merdol F. Subakromiyal sıkışma sendromunun konservatif tedavisinde subakromiyal aralığa kortikosteroid enjeksiyonu ile ultrasonun etkinliğinin karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 1999.
9. Wilder RL. Corticosteroids In: Koopman W.J.(Ed.) Arthritis and Allied Condition 13. edition ,Williams and Wilkins - Baltimore, 1996;1(3):731-750.
10. Sperber K. Joint and soft tissue injection. In: Tan JC, Ed. Practical Manual of Physical Medicine and Rehabilitation. 2nd Ed. Philadelphia: Mosby, 2006:413-427.
11. Blair B, Rokito AS. Efficacy of injections of corticosteroids for subacromial impingement syndrome. J.Bone and Joint Surg. 1996.78-A(11):1685-1689
12. Petri M, Dobrow R. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the treatment of the painful shoulder. Arth & Rheum 1987.30(9):1040-1045
13. Mantone JK, Burkhead WZ, Noonan J. Nonoperative Treat-

- ment of Rotator Cuff Tears. *Orthop. Clin. North America.* 2000;31(2):295-311
14. Kim IB, Jung DW. An Intra-articular Steroid Injection at 6 Weeks Postoperatively for Shoulder Stiffness After Arthroscopic Rotator Cuff Repair Does Not Affect Repair Integrity. *Am J Sports Med.* 2018;46(9):2192-2202.
 15. Hagiwara Y, Sugaya H, Takahashi N, Kawai N, Ando A, Hamada J, et al. Effects of intra-articular steroid injection before pan-capsular release in patients with refractory frozen shoulder. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23(5):1536-41
 16. Kew ME, Cancienne JM, Christensen JE, Werner BC. The Timing of Corticosteroid Injections After Arthroscopic Shoulder Procedures Affects Postoperative Infection Risk. *Am J Sports Med.* 2019;47(4):915-921.
 17. Dolkart O, Chechik O, Bivas A, Brosh T, Drexler M, Weinerman Z, et al. Subacromial corticosteroid injections transiently decrease suture anchor pullout strength: biomechanical studies in rats. *J Shoulder Elbow Surg.* 2017;26(10):1789-1793.
 18. Cancienne JM, Brockmeier SF, Carson EW, Werner BC. Risk Factors for Infection After Shoulder Arthroscopy in a Large Medicare Population. *Am J Sports Med.* 2018;46(4):809-814.

Pilonoidal Sinüs Tedavisinde Modifiye Limberg Flep Uygulaması Sonuçları

Modified Limberg Flap Application Results in The Treatment of Pilonidal Sinus

Nizamettin KUTLUER¹, Nurullah AKSOY²

Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Elazığ, Türkiye
Şanlıurfa Siverek Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

Özet

Amaç: Pilonidal sinüs daha çok genç erkekleri etkileyen kronik bir hastalıktır. Konservatif tedavi yöntemleri tarif edilmiş olsa da cerrahi tedavi halen popülerdir. Özellikle flep yöntemleri en çok uygulanan yöntemlerdendir. Bu yazıda kliniğimizde uyguladığımız Modifiye Limberg Yöntemi ile tedavi ettiğimiz hastaların bulgularını, literatür eşliğinde uzun dönem sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Nisan 2014 ile Ocak 2016 tarihleri arasında Modifiye Limberg Flep yöntemi ile tedavi edilen pilonidal sinüs hastaları retrospektif olarak incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet, ameliyat süresi, komplikasyonlar, nüks ve takip süresi açısından değerlendirildi.

Bulgular: Toplam 63 hastanın 51 tanesi erkek 12 tanesi kadındı. Hastaların yaş ortalaması 26.12 ± 5.45 idi. Yaş aralığı 18 ile 37 arasında değişmekteydi. Ortalama takip süresi 33.7 ± 3.2 (28-42) ay idi. İki olguda nüks saptandı. Bu oran %3,1 idi. Toplam 4 hastada komplikasyon gelişti (%6,3). Ameliyat süresi ortalama 44.3 ± 9.4 (36-68) dakika idi.

Sonuç: Modifiye Limberg metodu, pilonidal sinüs hastalığının cerrahi tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken önemli bir cerrahi metoddur. Kabul edilebilir nüks ve komplikasyon oranlarına sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Pilonidal sinüs, Limberg, Tedavi

Abstract

Objective: Pilonidal sinus is a chronic disease that mostly affects young men. Although conservative treatment methods have been described, surgical treatment is still popular. Flap methods are the most commonly used methods. In this article, we aimed to present the results of the patients treated in our clinic with the Modified Limberg Method and the long-term results in the light of the literature.

Material and Methods: Pilonidal sinus patients treated with Modified Limberg Flap between April 2014 and January 2016 were retrospectively analyzed. Patients were evaluated in terms of age, gender, duration of operation, complications, recurrence and duration of follow-up.

Results: Of the 63 patients, 51 were male and 12 were female. The mean age of the patients was 26.12 ± 5.45 years. The range ranged from 18 to 37 years. The mean follow-up period was 33.7 ± 3.2 (28-42) months. Two patients had recurrence. This rate was 3.1%. Complications occurred in 4 patients (6.3%). The mean operation time was 44.3 ± 9.4 (36-68) minutes.

Conclusion: Modified Limberg method is an important surgical method that should be considered in the surgical treatment of pilonidal sinus disease. It has acceptable relapse and complication rates.

Keywords: Pilonidal Sinus, Limberg, Treatment

Yazışma Adresi: Nizamettin KUTLUER, Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Elazığ, Türkiye, Telefon: 05066560882, Mail: nk440623@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-1092-2979, 0000-0002-6284-0684

Geliş tarihi: 6 Eylül 2020

Kabul tarihi: 10 Eylül 2020

DOI: 10.17517 /ksutfd.791147

GİRİŞ

Pilonidal Sinüs Hastalığı (PSH) özellikle genç erkeklerde görülen ve en sık sakrokoksigeal bölgede oluşan, kişinin yaşamını olumsuz etkileyen tedavi edilebilir bir hastalıktır. Tedavisinde şimdiye kadar birçok cerrahi ve cerrahi olmayan yöntemler tarif edilmiştir. Literatürde bu yöntemlerle ilgili birçok makale mevcut olup, birbirine avantajları ve dezavantajları irdelenmiştir (1,2).

Hastalığın tedavisinde esas önemli olan parametreler erken işe dönüş, nüks oranının düşük olması, postoperatif ağrının az olması, konforun yüksek olması, düşük komplikasyon oranı ile maliyetin düşük olmasıdır. Pilonidal sinüs hastalığının cerrahi tedavisinde flep yöntemleri, primer kapama ve unroofing küretaj gibi yöntemler vardır. Primer kapama yükselen nüks ve komplikasyon oranları dolayısı ile nerdeyse hiç uygulanmamaktadır. Flep yöntemleri özellikle orta hattın kaydırılması, derinlik mesafesinin azaltılması gibi avantajları ve düşük nüks oranları nedeni ile daha çok tercih edilmektedir (3-5). Flep teknikleri arasında Z-plasti, W-plasti, V-Y iletme flebi, Romboid flep, gluteus maksimus miyokutanöz flebi, fasyokutanöz rotasyon flepleri sayılabilir (6,7).

Biz de bu yazımızda kliniğimizde uyguladığımız Modifiye Limberg Yöntemi ile tedavi ettiğimiz hastaların bulgularını, literatür eşliğinde uzun dönem sonuçlarını sunmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

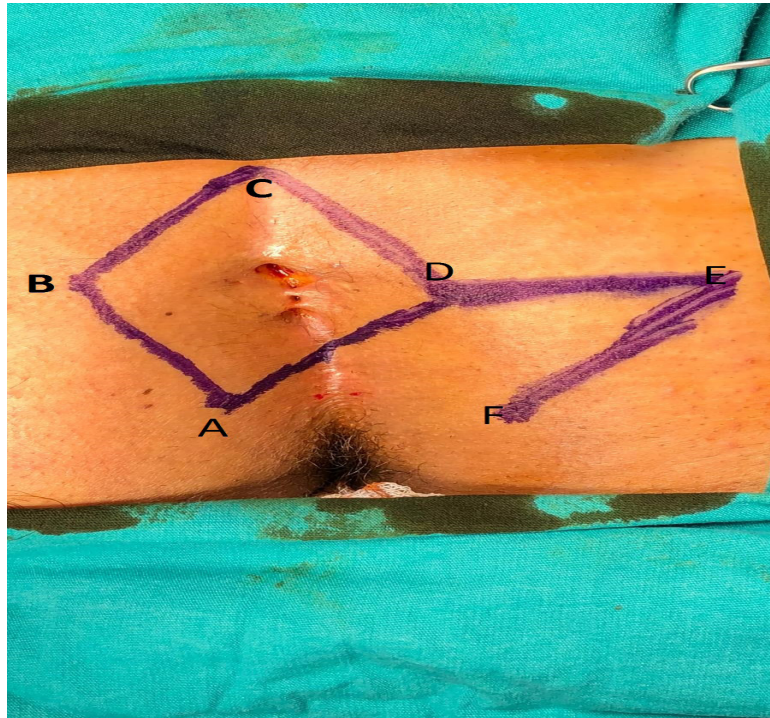
Nisan 2014 ile Ocak 2016 tarihleri arasında PSH nedeni ile Modifiye Limberg Flep yöntemi ile tedavi edilen hastalar retrospektif olarak incelendi. Veriler bilgisayar kayıtlarından

kişisel ameliyat defterinden, poliklinik kayıt sisteminden ve hasta epikrizlerinden yazıldı.

Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Ameliyat öncesi tüm hastalardan gerekli onam formları alındı ve arşiv incelemesi için hastane yönetiminden gerekli izinler alındı. Çalışmaya verilerine tam olarak ulaşamayan hastalar, 18 yaşından küçük olan hastalar, nüks olgular, daha önce herhangi bir cerrahi dışı tedavi uygulanmış hastalar ile akut apse ile başvuran hastalar dahil edilmedi.

Bu kriterlere uyan toplam 82 hasta bulundu. Ancak 19 hasta çalışma dışı bırakılan kriterlerine uyduğu için çalışma 63 hasta üzerinden yapıldı. Hastalar yaş, cinsiyet, ameliyat süresi, komplikasyonlar, nüks ve takip süresi açısından değerlendirildi. Anestezi yöntemi olarak tüm hastalarda ilk tercih rejyonel anestezi olup, tolere edemeyen, istemeyen ve başarılı olmadığı durumlarda genel anestezi tercih edildi. Tüm hastalar aynı pozisyonda ameliyat edildi. Ameliyat bölgesi temizliği ameliyathanede yapıldı ve hastalara profilaktik antibiyotik verildi.

Limberg Flep yöntemi Tardu ve arkadaşlarının tarif ettiği şekilde yapıldı (7). **(Resim 1,2 ve 3)** Modifiye edilen Limberg Flepte; flebin alt ucunun orta hatta gelmemesi için sinüs bölgesi eşkenar dörtgen şeklinde, alt köşesi orta hattın sol ya da sağ lateraline gelecek şekilde eksize edildi, ayrıca flep gerginliğini minimuma indirmek için flep hazırlanan bölgenin üst tarafında kalan cilt-cilt altı serbestleştirildi. **(Resim 1**’deki ‘D’ noktası ile gösterilen köşe). Tüm hastalarda rutin dren kullanıldı. Günlük drenaj 15 mL altına düşünce dren çekildi. Hastalar dren çekildikten sonra taburcu edildi. Dikişler 10-12. günlerde alındı. Postop. kanama ya da enfeksiyon gelişen hastalar gerektiğinde yara yeri ayrılarak drene edildi.



Resim 1. Eksize edilecek pilonidal sinüs bölgesi A, B, C, D harfleri ile köşeleri belirtilen eşkenar dörtgen olarak ve D, E, F ise eksize edilen kısmı kapatacak flep kısmını oluşturmaktadır.



Resim 2. Flep hazırlanmış ve D köşesinden de gerginlik azaltılması için E, D, F hattını içeren kısım serbestlenip kaydırma flebi oluşturulmuştur.



Resim 3. Flep hazırlığı bittikten sonra AB kenarı ile AD kenarı, BC kenarı ile DE kenarı, FE kenarı DE kenarı ile denk gelecek şekilde sütüre edilerek birleştirilmiştir.

BULGULAR

Toplam 63 hastanın 51 tanesi erkek 12 tanesi kadındı. Hastaların yaş ortalaması 26.12 ± 5.45 idi. Yaş aralığı 18 ile 37 arasında değişmekteydi. Ortalama takip süresi 33.7 ± 3.2 (28-42) ay idi. Toplam 4 hastada komplikasyon gelişti (%6,3). İki hastada seroma, iki hastada enfeksiyon gelişti. Enfeksiyon gelişen hastalar drenaj ve antibiyoterapi ile tedavi edildi.

İki (%3,1) olguda nüks saptandı. Nüks olan hastalardan birinde enfeksiyon gelişmişti. Diğer nüks olan hastanın erken komplikasyonu yoktu. Nükslerden biri 15. ayda diğeri ise 21. ayda tekrar başvurdu. Ameliyat süresi ortalama 44.3 ± 9.4 (36-68 dak.). Hastalara ait veriler **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastalara ait veriler.

Cinsiyet Dağılımı	51 E / 12 K
Yaş (yıl)	$26,12 \pm 5,45$
Komplikasyon	4 (%6,3)
Nüks	2 (%3,1)
Ameliyat Süresi (dakika)	$44,3 \pm 9,4$
Takip süresi (ay)	$33,7 \pm 3,2$

TARTIŞMA

Pilonidal Sinüs Hastalığı sıklıkla sakrokoksigeal bölgede görülen, kronik enfektif, hastanın konforunu olumsuz etkileyen ve özellikle genç erkeklerde görülen edinsel bir hastalıktır (8). İdeal cerrahi tedavi basit, hastanede kalış süresi kısa, nüks oranları düşük ve hasta uyumunu etkilememelidir. Ancak, tüm bu beklentilere cevap verebilecek bir cerrahi yöntem üzerinde tam bir uzlaşma sağlanmamıştır. Son yıllarda minimal invaziv yöntemler ile tedaviyi savunanlar giderek artmakta ise de cerrahi tedavi yöntemlerinden de vazgeçilecek gibi durmamaktadır (9,10).

Cerrahi tedavileri savunan otörler, orta hatta kalan insizyonlardan kaçınılması gerektiğini ve intergluteal sulcusun derinliğinin azaltılmasının amaçlanması gerektiğini vurgulamışlardır (7).

Literatürde cerrahi yöntemler içinden en çok uygulanan flep yöntemleri olarak Karydakıs ve Limberg flep yöntemleri ve bunların modifiye şekilleri ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Birbirine olan avantajları ve dezavantajları sürekli tartışma konusu olmuştur. Bu yazımızda sunulan Limberg Flep yöntemi ilk kez 1984 yılında Azab ve ark. tarafından uygulanmıştır (7,11). Klasik Limberg yönteminde flebin alt kenarı orta hattın üzerine gelmesi ve bu durumda yara yeri ayrışması, enfeksiyon gibi komplikasyonların artması nedeni ile modifiye yöntemler tarif edilmiştir. Modifiye yöntemlerde amaç flebin alt köşesinin orta hattan kurtarılmasıdır (9, 12). Otörler bu sayede nüks olasılığının ve yara ayrışmasının daha az olduğunu savunmaktadırlar. Bu çalışmada da nüks oranı %3,1 olup kabul edilebilir bir seviyededir. Yine de bize göre ideal tedavi yönteminde nüks oranları daha düşük ol-

malıdır. Limberg flep için hiç nüks bildirmeyen yazılar olduğu gibi %10'lara ulaşan nüks oranları da bildirilmiştir (9,17).

Yakın tarihte yapılan bazı çalışmalarda Limberg Flep yönteminin Karydakıs yöntemine tercih edilmesi vurgulanmıştır (13). Ancak Gavriilidis ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde ise iki yöntem arasında önemli bir farklılık olmadığı belirtilmiştir. Sadece ameliyat süresinin Karydakıs de 7 dakika daha kısa olduğu ve seromanın daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Ancak analizler bunların önemli bir fark olmadığını göstermiştir (14). Diğer çalışmalar da Karydakıs yönteminin ameliyat süresinin daha kısa olduğu bildirilmiştir. Limberg Flep yönteminde ortalama ameliyat süresi 37-52 dakika arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda ortalama ameliyat süresi 44.3 dakika olup literatür ile uyumludur. Ancak yine de literatürde Karydakıs yönteminin süresi daha kısadır (15,16).

Biz hastalarımızın hepsine dren kullanıyoruz. Ancak literatürde bu konu da tartışmalıdır. Dadacı ve ark. yapmış oldukları çalışmada dren kullanımının gerekli olmadığı kanaatine varmışlardır. (17) Rutin dren kullanımının nüks üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Dren kullanımının istatistiksel olarak, hastanede kalma ve enfeksiyon, hematoma gibi komplikasyonlarda anlamlı olmadığı da savunulmuştur. Gerektiğinde dren kullanımının ise komplikasyonları azaltabileceğini de savunanlar vardır (5, 18).

Flep yöntemlerinde çeşitli komplikasyonlar tarif edilmiştir. Genel olarak komplikasyon için %12-22 arasında oranlar verilmiştir. Çalışmalarda komplikasyon gelişimi açısından yaş etkili bir faktör olarak bulunmamıştır. Her ne kadar komplikasyon gelişiminin erkeklerde daha yüksek oranda

görölmekle birlikte istatistiksel bir fark saptamamışlardır (19). Olgu sayımız az olan bu çalışmada komplikasyon oranımız literatürden biraz aşağıda olup %6,3 olarak saptandı. Bu komplikasyonlar aslında minör komplikasyonlar olup enfeksiyon oluşan bir hastada takibinde nüks gelişti.

Limberg flep tekniğinin bize göre en önemli avantajlarından biri oluşan defekti tam anlamıyla ve gergin olmadan kapatabilmesidir. Literatüre göre bizim biraz daha farklı olarak flep kaydığımız bölgenin üst taraftaki kısmında cilt, cilt altı dekole edilip flebin gerginliğini azaltılması hedeflenmiştir. Bu işlem her ne kadar seroma oluşma ihtimalini arttıracak gibi görünse de flep köşelerinin gerilimsiz şekilde oturması sağlanmaktadır. Kar zarar oranı baz alındığında flebin tam oturması, gerginliğin minimuma indirilmesi daha önem arz etmektedir.

Sonuç olarak Modifiye Limberg metodu, pilonoidal sinüs hastalığının cerrahi tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken önemli bir cerrahi metoddur. Kabul edilebilir nüks ve komplikasyon oranlarına sahiptir.

Çıkar çatışması ve finansman beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Kanat BH, Sözen S. Disease that should be remembered: Sacrococcygeal pilonidal sinus disease and short history. *World J Clin Cases.* 2015;3(10):876-879.
2. Kober MM, Alapati U, Khachemoune A. Treatment options for pilonidal sinus. *Cutis.* 2018 Oct;102(4): E23-E29.
3. Kanat BH, Bozan MB, Yazar FM, Yur M, Erol F, Özkan Z et al. Comparison of early surgery (unroofing-curettage) and elective surgery (Karydakias flap technique) in pilonidal sinus abscess cases. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2014 Sep;20(5):366-70.
4. Karydakias GE. Easy and successful treatment of pilonidal sinus after explanation of its causative process. *Aust N Z J Surg* 1992; 62:385-9
5. Öztaş M, Sinan H, Saydam M, Sezer HK, Duran E, Yıldız M. Modifiye Limberg Flep Yöntemi ile Tedavi Edilen 162 Hastanın Erken Dönem Analizi. *Kolon Rektum Hast Derg* 2012; 22:147-150
6. Keighley MR. Pilonidal sinus in: Keighley MRB, Williams NS eds. *Surgery of the Anus, Rectum & Colon.* 2nd ed. WB Saunders Company, London; 1999. p.539-563
7. Tardu A, Haşlak A, Özçınar B, Başak F. Pilonidal sinüsün cerrahi tedavisinde Limberg flep ile Dufourmental flep yöntemlerinin karşılaştırılması. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2011; 27(1): 35-40
8. Bat O, Çelik K, Altun H, Karip A, Kaya B, Memişoğlu K. "Functional and cosmetic results of limberg flap procedure in pilonidal sinus surgery". *Journal of Surgical Arts* (2014): 7.(1)15-17
9. Aren A, Şağban AD, Gökçe AH. Pilonidal Sinüs'ün Cerrahi Tedavisinde Limberg Flep ile Modifiye Limberg Flep Karşılaştırılması. *İstanbul Tıp Derg- İstanbul Med J* 2010;11(4):149-153
10. Girgin M, Kanat BH, The results of a one-time crystallized phenol application for pilonidal sinus disease. *Indian J Surg.* 2014 Feb;76(1):17-20.
11. Azab AS, Kamal MS, Saad RA, Aboual Atta KA, Ali NA. Radical cure of pilonidal sinus by a transposition rhomboid flap. *Br J Surg* 1984; 71:154-5
12. Menteş BB, Leventoğlu S, Cihan A, et al. Modified Limberg transposition flap for sacrococcygeal pilonidal sinus. *Surg Today* 2004; 34:419-423.
13. Alvandipour M, Zamani MS, Ghorbani M, Charati JY, Karami MY. Comparison of Limberg Flap and Karydakias Flap Surgery for the Treatment of Patients With Pilonidal Sinus Disease: A Single-Blinded Parallel Randomized Study. *Ann Coloproctol.* 2019 May 22;35(6):313-318.
14. Gavriilidis P, Bota E. Limberg flap versus Karydakias flap for treating pilonidal sinus disease: a systematic review and meta-analysis *Can J Surg.* 2019 Apr 1;62(2):131-138.
15. Kober MM, Alapati U, Khachemoune A. Treatment options for pilonidal sinus. *Cutis.* 2018 Oct;102(4): E23-E29.
16. Bessa SS. Comparison of short-term results between the modified Karydakias flap and the modified Limberg flap in the management of pilonidal sinus disease: a randomized controlled study. *Dis Colon Rectum.* 2013 Apr;56(4):491-8.
17. Dadacı AH, Okuş A, Memişoğlu K, Yiğit E, Akalın NB, Peker M. Limberg Flep Tekniği Uygulanan Pilonidal Sinüs Hastalığında Dren Kullanımının Etkinliği *Turk J Colorectal Dis.* 2007; 17(3): 145-150
18. Kırkil C, Büyük A, Bülbüller N, Aygen E, Karabulut K, Coşkun S. The effects of drainage on the rates of early wound complications and recurrences after Limberg flap reconstruction in patients with pilonidal disease. *Tech Coloproctol.* 2011 Dec;15(4):425-9.
19. Çağlayan K, Güngör B, Topgül K, Polat C, Çınar H, Ulusoy AN. Pilonidal Sinüs Hastalığında Komplikasyon ve Nüks Açısından Hastaya Ait Faktörlerin İncelenmesi. *Kolon Rektum Hast Derg* 2011; 21:103-108

Kronik Böbrek Yetmezliğinde Serum Ürik Asit Düzeyleri ve İlişkili Faktörler

Serum Uric Acid Levels and Related Factors in Chronic Kidney Disease

Can SEVINC¹, Gulay YILMAZ², Ozge TIMUR³

¹Atatürk University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, Erzurum, Turkey

²Acibadem International Hospital, Department of Nephrology, Istanbul Turkey

³Health Sciences University, Erzurum Regional Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Erzurum, Turkey

Özet

Amaç: Pürin metabolizmasının son ürünü olan ürik asit (ÜA), hipertansiyon, iskemik kalp ve serebrovasküler hastalıklar, bazı metabolik sendromlar ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda, KBY tanısı alan hastalarda ÜA düzeylerini ölçmeyi ve sonuçların diğer faktörlerle ilişkisini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: KBY tanılı 270 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. Hastalar glomerular filtrasyon hızına (GFH) göre iki gruba ayrıldı. GFH ≥ 60 ml/dk grup 1, GFH < 60 ml/dk grup 2 olarak adlandırıldı. Değerlendirilen diğer parametreler; demografik veriler, sistolik-diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı, üre, kreatinin, ürik asit, lökosit, NLO, CRP, albumin, 24 saatlik idrarda protein ve mikroalbumin atılımıdır. İki grup arasında tüm bu parametreler ve bunların ÜA ile korelasyonunu karşılaştırdık.

Bulgular: Yaş ve cinsiyet gibi demografik verilerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Diyastolik kan basıncı iki grup arasında anlamlı olarak fark gösterdi ancak farklı ÜA değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi. ÜA değerleri iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulundu. Lökosit, NLO, CRP gibi inflamasyon göstergeleri, proteinüri ve mikroalbuminüri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Sonuç: KBY hastalarında artmış serum ÜA seviyeleri proteinüri, mikroalbuminüri, inflamasyon ve diyastolik kan basıncı ile doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle, serum ÜA düzeylerinin bu faktörler üzerindeki etkisi göz önüne alındığında, ana terapötik hedeflerimizden biri serum ÜA düzeylerini düşürmek olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, Ürik asit, İnflamasyon

Abstract

Objective: The end product of purine metabolism, uric acid (UA), excreted mainly by the kidneys through tubular transporters is associated with hypertension, ischemic heart disease, cerebrovascular disease, metabolic syndrome, gout, chronic and acute kidney disease (CKD). Accumulating evidence suggests that hyperuricemia is not only a result but also a risk factor for CKD. UA levels are increasing since the early stages of CKD and elevated UA levels are associated with cardiovascular morbidity and mortality. In this study, we aimed to quantify UA levels in patients diagnosed with CKD and to correlate results with the other associated factors.

Material and Methods: In this study 270 patients diagnosed with CKD was screened. Two groups assessed; these were the group-1 with the glomerular filtration rate (eGFR) 60 ml/min/1.73m² or below and the group-2 with the eGFR above 60 ml/min. Demographic characteristics, systolic-diastolic blood pressure (SBP, DBP), mean arterial pressure (MAP), urea, creatinine, UA, leukocyte count, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), C-reactive protein (CRP), albumin, proteinuria and microalbuminuria in 24-hour urine were determined. Between the two groups we compared all these parameters statistically and their correlation with the serum UA.

Results: Demographic data such as age and gender was found statistically insignificant. There was significant difference in means of DBP between the two groups. Mean serum UA showed statistically significant difference. NLR, CRP, albumin, proteinuria and microalbuminuria also showed statistically significant difference between the two groups.

Conclusion: Increased serum UA levels in CKD patients is directly associated with proteinuria, microalbuminuria, inflammation and DBP. Therefore, considering the effect of increased the serum UA levels on these factors, our one of the main therapeutic target should aim to decrease the serum UA levels.

Key words: Chronic kidney disease, Uric acid, Inflammation

Yazışma Adresi: Özge TİMUR, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye,

Telefon: +90 505 8574627, Mail: ozgetimur@yahoo.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-4069-9181, 0000-0001-6565-8063, 0000-0002-7296-5536

Geliş tarihi: 3.08.2020

Kabul tarihi: 23.12.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.775747

INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) is an important public health problem with high morbidity-mortality rate and high treatment costs. Hypertension, proteinuria and diabetes are well known risk factors for development and progression of CKD. Although chronic kidney disease is not reversible the progression of CKD can be preventable by well identifying and avoiding risk factors.

The end product of purine metabolism, uric acid (UA), excreted mainly by the kidneys through tubular transporters is associated with hypertension, ischemic heart disease, cerebrovascular disease, metabolic syndrome, gout, chronic and acute kidney disease. Decrease in the glomerular filtration rate is accompanied by retention of uric acid. Hyperuricemia has been considered to be associated with adverse outcomes in CKD due to reduced glomerular filtration rate. Accumulating evidence suggests that hyperuricemia is not only a result but also a risk factor for CKD. UA levels are increasing since the early stages of CKD and elevated UA levels are associated with cardiovascular morbidity and mortality (1). The leading cause of cardiovascular morbidity and mortality is the endothelial dysfunction as a result of inflammation which also accelerates atherosclerosis formation. Recently a close relationship between uric acid and oxidative stress has been highlighted. Several studies have shown the rapid formation of renal fibrosis in patients with high levels of UA which led to more common occurrence of end stage renal disease in return (2). In this study, we aimed to investigate the relationship between serum UA levels and other factors such as systolic-diastolic blood pressure (SBP, DBP), mean arterial pressure (MAP), urea, creatinine, uric acid (UA), leukocyte count, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), C-reactive protein (CRP), albumin causing adverse events and their contribution to morbidity and mortality in CKD patients.

MATERIAL and METHODS

In our study, 270 CKD patients were screened retrospectively. The study was planned according to the principles of the Helsinki Declaration. Ethics Committee of Erzurum Region Training and Research Hospital approved the study design. The study group consisted of patients aged 15-65 years, body mass index $<35 \text{ kg/m}^2$, eGFR $15-60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Patients do not have diabetes, malignancy, cerebrovascular disease and acute health problems. Control group was established from 91 patients with eGFR values above $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. The eGFR values were calculated by the MDRD formulation. Two groups were formed according to eGFR; these were Group I with an eGFR of 60 ml/min or less and Group II with an eGFR greater than 60 ml/min . Demographic parameters of the groups were determined. Demographic characteristics; systolic-diastolic blood pressure (SBP, DBP), mean arterial pressure (MAP), urea, creatinine, uric acid (UA), leukocyte count, neutrophil-lymphocyte ratio

(NLR), C-reactive protein (CRP), albumin in the serum and urine, microalbuminuria in 24-hour urine. Between the two groups compared each of the parameters previously mentioned. Additionally we investigated their correlation with the serum uric acid level. SPSS for Windows version 20 was used for statistical analysis. Descriptive statistics were summarized as mean \pm standard deviation or median for continuous variables. For comparison of collected data with a reference probability distribution and two groups with each other, we applied Kolmogorov - Smirnov testing, Student's t test was used to evaluate the differences between the two groups' data when the test statistic would follow a normal distribution. Mann Whitney u test was used for variables that did not show normal distribution. The chi-squared test was used to determine whether there is a significant difference between the expected frequencies and the observed frequencies in one or more categories. Pearson's chi-squared test analysed frequency distribution of variables consistent with a normal distribution. Spearman correlation test was chosen for abnormal distribution. $p < 0.05$ considered as statistically significant.

RESULTS

The mean age of patients in group-1 49.6 ± 10.3 years, the mean age of the patients in group-2 47.9 ± 13.0 years and there is no statistically significant difference between groups. 57.8% of patients in group-1 female, 58.2% of patients in group-2 were women and there was no statistically significant difference between groups. Demographic and biochemical values of the study groups are shown in **Table 1**.

There was no statistically significant difference between the mean SBP value of the patients in group-1 and group-2 ($p = 0.24$). Statistically significant difference in mean DBP values was observed between the two groups ($p = 0.024$). When group 1 with serum creatinine value of $2.5 \pm 1.3 \text{ mg/dl}$ and group 2 with creatinine value of $0.8 \pm 0.2 \text{ mg/dl}$ were compared, a statistically significant difference was found ($p < 0.001$).

Mean uric acid value of the patients in group-1 was 6.9 ± 1.3 , mean uric acid value of the patients in group-2 was 5.3 ± 1.5 and there was a statistically significant difference between both groups ($p < 0.001$). Leukocyte count, NLR, CRP, albumin, proteinuria and microalbuminuria also showed statistically significant difference between the two groups (p values respectively 0.004, < 0.001 , 0.04, < 0.001 , < 0.001 , < 0.001).

Multiple regression analysis was conducted to identify the factors significantly associated with the UA. Age ($p = 0.04$, $r = 0.16$), proteinuria ($p < 0.01$, $r = 0.4$), microalbuminuria ($p < 0.01$, $r = 0.62$), creatinine ($p < 0.01$, $r = 0.68$), CRP ($p < 0.01$, $r = 0.23$), NLR ($p < 0.01$, $r = 0.22$), SBP ($p < 0.01$, $r = 0.23$), DBP ($p < 0.01$, $r = 0.18$), BMI ($p < 0.01$, $r = 0.25$) showed a positive linear relationship between UA levels. Only eGFR ($p < 0.01$, $r = -0.57$) showed negative linear relationship. UA in multiple relationships with other parameters shown in **Table 2** and **Figure 1**.

Table 1. Demographic and biochemical values of the study groups

Values	Group-1 (eGFR<60 ml/min) (n=90)	Group-2 (eGFR>60 ml/min) (n=91)	p
Age (years)	49.6±10.3	47.9±13.0	0.06
Gender (% female)	57.8	58.2	0.95
SBP (mmHg)	130 [IQR:118.75-140]	120 [IQR:120-130]	0.24
DBP (mmHg)	80 [IQR:70-90]	80 [IQR:70-85]	0.024
Creatinine (mg/dl)	2.5±1.3	0.8±0.2	<0.001
Uric Acid (mg/dl)	6.9±1.3	5.3±1.5	<0.001
Leukocyte count (103/ μ l)	8±2.5	7±1.8	4
NLR *	2.3[IQR:1.7-3.3]	1.8[IQR:1.5-2.4]	<0.001
Albumin (g/dl) *	4.4[IQR:4.2-4.6]	4.6[IQR:4.2-4.8]	0.04
CRP *	0.4[IQR:0.3-0.9]	0.3[IQR:0.2-0.5]	<0.001
24 Hours UPE (mg/day) *	706.5 [IQR:148.9-1867]	93.5 [IQR:53.2-156.6]	<0.001
24 Hours UAE (mg/day) *	316.3 [IQR:13.7-1200.5]	9.6 [IQR:2.7-47.9]	<0.001

SBP; Systolic Blood Pressure, DBP; Diastolic Blood Pressure, leukocyte count; White Blood Cell, NLR; Neutrophil-Lymphocyte Ratio, CRP; C-Reactive Protein, UPE; Urinary Protein Excretion, UAE; Urinary Albumin Excretion
 *: Data were compared by Mann -Whitney U test. It is expressed as median and IQR.

Table 2. Uric acid in multiple relationships with other parameters

Values	p	r
Age (years)	0.04	0.16
eGFR (ml/min)	<0.01	-0.57
24 Hours UPE (mg/day)	<0.01	0.4
24 Hours UAE (mg/day)	<0.01	0.62
Creatinine (mg/dl)	<0.01	0.68
CRP	<0.01	0.23
NLR	<0.01	0.22
SBP (mmHg)	<0.01	0.23
DBP (mmHg)	<0.01	0.18
BMI (kg/m ²)	<0.01	0.25

eGFR; Glomerular Filtration Rate, SBP; Systolic Blood Pressure, DBP; Diastolic Blood Pressure, NLR; Neutrophil-Lymphocyte Ratio, CRP; C-Reactive Protein, UPE; Urinary Protein Excretion, UAE; Urinary Albumin Excretion, BMI; Body Mass Index

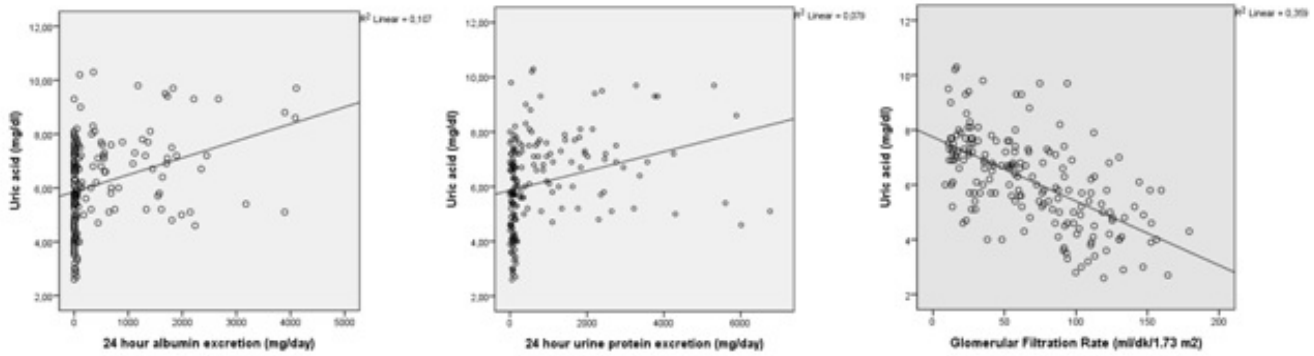


Figure 1. Uric acid in multiple relationships with other parameters

The patients were divided into two groups as those with UA >7.5 mg / dl and with UA <7.5 mg / dl. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age, gender, CRP, SBP and DBP ($p > 0.05$). A statistically

significant difference was detected between the two groups in terms of creatinine, leukocyte count, NLR, albumin, protein excretion in 24-hour urine and albumin excretion in 24-hour urine ($p < 0.05$).

Table 3. Comparison of variables according to uric acid value

	UA>7.5mg/dl) (n=44)	UA<7.5mg/dl) (n=135)	p
Age (years)	47.4±10.7	46.73±11.8	0.736
Gender (% female)	50	60	0.4
SBP (mmHg*)	130 [IQR:120-133.7]	120 [IQR:120-140]	0.459
DBP (mmHg*)	80 [IQR:71.2-90]	80 [IQR:70-90]	0.197
Creatinine* (mg/dl)	2[IQR:1.2-3.4]	1[IQR:1.5-0.7]	<0.001
Leukocyte count (103/μl)	7,04[IQR:5.97-9.86]	7.01[IQR:5.87-8.65]	<0.001
NLR*	253[IQR:1.8-3.3]	1.9[IQR:1.5-2.6]	<0.001
Albumin* (g/dL)	4.25[IQR:3.95-4.60]	4.4[IQR:4.2-4.7]	0.002
CRP*	0.4[IQR:0.3-0.9]	0.4[IQR:0.2-0.6]	226
24 Hours UPE* (mg/day)	746.4 [IQR:263.35-2116.66]	128.1 [IQR:69.0-621.0]	<0.001
24 Hours UAE* (mg/day)	509.05 [IQR:42.47-1714.05]	18.45 [IQR:4.1-176]	<0.001

*: Data were compared by Mann -Whitney U test. It is expressed as median and IQR.

DISCUSSION

The increased serum UA level which is also one of the risk factor for coronary artery disease is caused by decreased glomerular filtration rate as well as its reduced tubular secretion. The serum UA level rises as a result of renal function deficiency and it causes progression of disease itself. In our study, we found statistically significant difference of serum UA levels between the two groups categorized according to eGFR. In addition, a statistically significant difference was

observed in the results of leukocyte count, NLR, CRP, albumin, protein levels in the blood and micro albumin levels in 24-hour urine.

The oldest mechanism mentioned for kidney damage due to hyperuricemia is the accumulation of uric acid crystals in the renal interstitium and causing obstruction in the tubules. Until now other pathological mechanisms underlying hyperuricemia associated kidney damage has been high lightened in many studies (3).

In a study in the rat an association between high uric acid and cardiovascular disease has been reported. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat (4). Mazzali et al observed in a rat study, following oxonic acid application an increase in uric acid levels caused kidney damage which was regressed by enalapril, and L-arginine. This study also mentioned that increased juxtaglomerular renin secretion and decreased nitric oxide production cause hypertension (5). Okeahiala et al in a study with 840 patients reported that the UA levels were associated with SBP and DBP (6). Our study detected that serum UA level was associated with both SBP and DBP. However, no significant difference was found between blood pressure values in patients with UA > 7.5mg / dl and UA < 7.5mg / dl. Studies have shown that uric acid-lowering treatments have no effect on blood pressure. In a study carried out with hypertensive patients, Kaewput W. et al. found that high UA (> 7.5mg / dl) values were associated with increased CKD stage (7). In the light of these data, even though hypertensive patients do not have a direct effect on blood pressure regulation, it is possible to say that uric acid-lowering therapy prevents CKD progression and indirectly affects blood pressure control.

Also recent studies have shown that vascular changes happen in kidney in the presence of hyperuricemia. Ryu et al in a rat study observed that hyperuricemia resulted decreased expression of e-catherin which has a role in the production of NO (8). As a result of disrupted interactions between renal tubular cells; NO, which increases the renal blood flow, decreased so that renal damage has developed (9). Elevated serum uric acid level was associated with microalbuminuria among non-diabetic and non-hypertensive subjects without a history of cardiovascular disease or renal dysfunction (10). In our study, we detected a positive linear correlation between serum UA and the microalbuminuria ($p < 0.01$, $r = 0.62$). Our findings are compatible with the literature

In recent years, NLR, in addition to CRP, has been shown to be associated with inflammation and is considered an indicator of inflammation. Especially in the cardiovascular diseases there are studies showing that it may be used as a prognostic factor associated with inflammation (11). In a study with non-diabetic 53 patients and 30 healthy subjects, it was found statistically significant difference between patients and healthy control group considering factors such as uric acid, fibrinogen, CRP and NLR. Our study reported a positive relationship between proteinuria, microalbuminuria, serum uric acid levels and NLR. Spahić et al. observed increased amounts of CRP and NLR in acute coronary syndrome in a study of 116 patients, and both values correlated with serum uric acid level. (12) In our study, the serum uric acid level showed positive linear relationship with CRP and NLR levels, we observed statistically significant difference between two groups according to CRP, NLR and serum UA levels.

In our study, creatinine, 24 hours Urinary Protein Excretion (UAE); 24 hours Urinary Albumin Excretion (UAE) values were higher in patients with UA > 7.5mg / dl than pa-

tients with UA < 7.5mg / dl. In meta-analyses, uric acid-lowering therapy has been shown to decrease creatinine value and increase eGFR value (13). These results belong to a small number of small studies and larger clinical trials are needed. However, the protective effect of uric acid-lowering treatments on kidney function should not be overlooked.

In our study, we found that body mass index (BMI) was associated with the serum UA level. In the literature, it has been mentioned that the risk of developing metabolic syndrome is four times higher in patients with high serum UA levels. (14). Wang and colleagues evaluated the relationship between the BMI and serum UA levels and identified a positive linear correlation between the BMI and serum UA (15). In our study, patients with increased BMI had higher uric acid values. Our findings are consistent with the literature.

As a conclusion, In our study patients with low eGFR had significantly higher UA levels than those with high eGFR. A positive linear relationship has been detected in our study between uric acid levels and NLR and CRP levels, which have been shown to be associated with inflammation and atherosclerosis in recent years. In light of the knowledge about hyperuricemia and its consequences, it is necessary and useful to focus on treatment strategies to reduce or prevent serum uric acid increase in any situation that causes chronic kidney disease.

Conflicts of Interest Statement: None of the authors had any financial or personel relationships with other individuals or organizations that might inappropriately influence their work during the submission process.

Research Contribution Rate Statement Summary: The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

REFERENCES

- Lai S, Dimko M, Galani A, Coppola B, Innico G, Frasseti E, et al. Early markers of cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2015 Mar;37(2):254-61.
- Kim Y, Lee DW, Lee SB, Kwak IS. The Role of Uric Acid in Kidney Fibrosis: Experimental Evidences for the Causal Relationship. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 638732.
- Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, Fogo AB. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease and renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1999 Feb;33(2):225-34.
- Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, Kanellis J, Watanabe S, Sanchez-Lozada LG, et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. *Am J Nephrol.* 2003 Jan-Feb;23(1):2-7.
- Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension.* 2001 Nov;38(5):1101-6.
- Okeahialam BN, Ogbonna C, Joseph DE, Chuhwak EK, Isiguzoro IO. Relationship of blood pressure with some cardiovascular disease risk factors in a rural population of Plateau State, North Central Nigeria. *Niger Med J.* 2015 May-Jun;56(3):208-12.
- Kaewput W, Thongprayoon C, Rangsin R, Ruangkanhasetr P, Bathini T, Mao MA, et al. Association between serum uric

- acid and chronic kidney disease in patients with hypertension: A multicenter nationwide cross-sectional study. *J Evid Based Med.* 2019 Nov;12(4):235-242.
8. Ryu ES, Kim MJ, Shin HS, Jang YH, Choi HS, Jo I, Johnson RJ. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease. *American Journal of Physiology: Renal Physiology.* 2013; 304(5): F471–F480.
 9. Giordano C, Karasik O, King-Morris K, Asmar A. Uric acid as a marker of kidney disease: Review of the current literature. *Dis Markers.* 2015;2015:382918. doi: 10.1155/2015/382918.
 10. Lee JE, Kim YG, Choi YH, Huh W, Kim DJ, Oh HY. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension.* 2006 May;47(5):962-7.
 11. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2006 Apr 1;97(7):993-6.
 12. Spahić E, Hasić S, Kiseljaković E, Resić H, Kulić M. Positive correlation between uric acid and C-reactive protein serum level in healthy individuals and patients with acute coronary syndromes. *Med Glas (Zenica).* 2015 Aug;12(2):128-32. doi: 10.17392/821-15.
 13. Sampson AL, Singer RF, Walters GD. Uric acid lowering therapies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct; 2017(10): CD009460. Published online 2017 Oct 30. doi: 10.1002/14651858.CD009460.pub2
 14. Wei CY, Sun CC, Wei JC, Tai HC, Sun CA, Chung CF, et al. Association between Hyperuricemia and Metabolic Syndrome: An Epidemiological Study of a Labor Force Population in Taiwan. *Biomed Res Int.* 2015;2015:369179. doi: 10.1155/2015/369179. Epub 2015 Jul 26.
 15. Wang H, Wang L, Xie R, Dai W, Gao C, Shen P et al. Association of Serum Uric Acid with Body Mass Index: A Cross-Sectional Study from Jiangsu Province, China. *Iran J Public Health.* 2014 Nov;43(11):1503-9.

Çocuklarda Primer Enürezis Nocturna ile Alerjik ve Solunumsal Hastalıkların Birlikteliği

The Association of Primary Enuresis Nocturna with Allergic and Respiratory Diseases in Children

Gamze AYDIN¹, Sanem Nemmezi KARACA², Seda Aybüke SARI³, Yeltekin DEMİREL²

¹ Erzurum Uzundere Şehit İhsan Erdoğan İlçe Devlet Hastanesi Acil Servis Ünitesi, Uzundere/Erzurum, Türkiye

² Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

³ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

Özet

Amaç: Enürezis; çocukluk çağında alerjik hastalıklardan sonra en sık görülen kronik hastalık olup, ciddi psikososyal sorunlara yol açabilmektedir. Az sayıda çalışmada, alerjik hastalıklar ve uykuda solunum bozukluğu ile ilişkili olabileceğine dikkat çekilmiştir. Bu çalışmada; hastaneye başvuran enüretik çocuklarda, primerenürezisnocturna (PEN) ile alerjik hastalıklar ve uykuda solunum bozukluğu ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Vaka kontrol tipinde dizayn edilen bu çalışmada, PEN tanısı ile hastaneye girişi yapılmış 150 çocuk vaka grubuna dahil edildi. Ardından aile hekimi ile çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları polikliniklerine çeşitli nedenlerle başvuran ve herhangi bir üriner şikâyeti olmayan benzer yaşta 150 çocuk kontrol grubu olarak alındı. 'International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)', 'Uykuda Solunum Bozukluğu anketi' ve sosyodemografik verileri sorgulayan veri toplama formu araştırmacı tarafından aileler ve çocuklarla yüz yüze görüşülerek dolduruldu. Veriler SPSS 22.0 programına yüklendi ve yanılma düzeyi 0,05 kabul edildi.

Bulgular: Çalışmadaki çocukların %52,3'ü erkek, %47,7'si kızdı ve yaş ortalamaları $10,3 \pm 3,3$ yıldır. PEN'li olguların %28,0'ine astımın, %33,3'üne alerjik rinitinve %18,7'sine uykuda solunum bozukluğunun eşlik ettiği saptandı. Enüretik olmayan çocuklarda bu oranlar daha seyrek olup sırasıyla %12, %16,7 ve %1,3 idi ($p < 0,001$).

Sonuç: Bu çalışmada PEN'li çocuklarda, alerjik hastalıklar ve uykuda solunum bozuklukları, enüretik olmayanlara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha sık gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Primer enürezis nocturna, Alerjik hastalıklar, Uykuda solunum bozukluğu.

Abstract

Objective: Enuresis is the most common chronic disease after allergic diseases in childhood which can lead to serious psychosocial problems. In a small number of studies, it has been noted that it may be associated with allergic diseases and sleep-breathing disorder. The aim of this study was to investigate the relationship between Primary Enuresis Nocturna (PEN) and allergic diseases and sleep breathing disorder in enuretic children admitted to the hospital.

Material and Methods: In this case control study, 150 children who were admitted to the hospital and diagnosed as PEN were included in the case group. Then, 150 children of similar age who were admitted to Family Medicine and Child and Adolescent Psychiatry outpatient clinics for various reasons and did not have any urinary complaints were taken as a control group. The 'International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)', 'The Sleep Respiratory Disorder Questionnaire' and sociodemographic questionnaire form were filled out by the researcher in face-to-face interviews with children and parents. Data were uploaded to the SPSS 22.0 program and p value < 0.05 was considered as statistically significant.

Results: 52.3% of the children in the study were boys and 47.7% were girls and the average age was 10.3 ± 3.3 years. It was found that of children with PEN were accompanied by 28% asthma, 33.3% allergic rhinitis and 18.7% sleep-breathing disorder. These rates were sparse in non-enuretic children and were 12%, 16.7% and 1.3%, respectively ($p < 0.001$).

Conclusion: In this study, allergic diseases and sleep respiratory disorders were significantly more common in children with PEN compared to non-enuretic ones.

Keywords: Children, Primary enuresis nocturna, Allergic diseases, Sleep breathing disorder.

Yazışma Adresi: Sanem Nemmezi KARACA, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Aile Hekimliği AD. K:1 Merkez/Sivas, Türkiye, Telefon: 05534126255, Mail: drsnemmezi@yahoo.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-2708-5297, 0000-0002-4853-8366, 0000-0003-4793-0662

Geliş tarihi: 11.07.2020

Kabul tarihi: 28.09.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.767987

GİRİŞ

Enürezis nokturna (EN) çocukluk çağıının en sık karşılaşılan üriner sistem problemlerinden biridir (1). Amerikan Psikiyatri Topluluğu tarafından hazırlanan Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel Kılavuzu'nda (DSM-V) "beş yaşından büyük çocukların, uyku sırasında tekrarlayıcı nitelikte idrar kaçırmaları, bu davranışın en az haftada iki gece ortaya çıkması ya da önemli işlevsellik alanlarında (örneğin okulda) bozulmaya yol açması ve bu durumun medikal bir hastalığın (örneğin diabetes insipidus, konvülsiyon bozukluğu) fizyopatolojik etkilerine bağlı olmaması" şeklinde tanımlanmaktadır (2,3).

Beş yaşını bitirmiş bir çocuğun gece idrar kontrolünü hiçbir dönemde kazanamamış olması 'Primerenürezisnokturna (PEN)' olarak tanımlanırken; 'Sekonder EN' diyebilme için çocuğun en az 6 aylık bir kuru döneminin olması gerekmektedir. Gece altını ıslatma şikayetine gündüzleri ani sıkışma hissi, sık idrara gitme, gündüz idrar kaçırmaya, kronik kabızlık gibi bulguların eşlik etmesi halinde 'polisemptomatik EN', gün içinde herhangi bir belirtinin eşlik etmemesi durumunda ise 'monosemptomatik EN (MEN)' olarak isimlendirilmektedir (1).

EN gelişiminde genetik yatkınlık, uyanma bozuklukları, psikososyal ve gelişimsel faktörler, hormonal faktörler veya mesane ile ilişkili patolojiler gibi birçok faktör araştırılmış ve çeşitli teoriler öne sürülmüş olmasına karşın vakaların %97-98'inde organik bir neden olmadığı gözlenmiştir (1). Literatürde, uyku bozukluğu, obstruktif uyku apne sendromu, yiyecek alerjileri ve atopinin, enürezis ve diğer üriner sistem hastalıkları ile ilişkili olabileceğine dair sınırlı sayıda çalışma yer almaktadır ve bu konu halen üzerinde tartışılan bir konudur (4-7).

Bu çalışmada PEN ile astım, egzema, alerjik rinit ve uykuda solunum bozuklukları birlikteliğinin değerlendirilmesi ve PEN'li çocukların demografik verilerinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Vaka kontrol tipi kesitsel tarzındaki bu çalışma Türkiye'nin iç kesimlerinde Sivas'ta yürütüldü. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30.04.2018 tarih ve 2018-04/46 karar numarası ile gerekli etik kurul onayı alındı. Ayrıca Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) tarafından T-803 proje numarası ile desteklendi.

Çalışmada vaka grubunun evrenini; hastanemize 01 Ocak 2013 ve 30 Eylül 2018 tarihleri arasında ayaktan başvurarak primerenürezis tanısı alan 5-18 yaş grubu tüm çocuklar oluşturmaktaydı. Örneklem retrospektif kayıtlar aracılığıyla 01 Ocak 2013- 31 Mayıs 2018 tarihleri arasında 'Organik olmayan enürezis (ICD-10 kodu ile F 98.0)' tanılı hastalar ile prospektif olarak 01 Haziran- 30 Eylül 2018 tarihleri arasında aynı tanıyı alan çocuklar dahil edildi. Retrospektif olarak çalışmaya alınan çocukların isim listesi ve telefon numarala-

rına hastane bilgi işlem servisinden ulaşıldı. Hastalar telefon ile aranarak PEN tanıları teyit edilen 163 çocuk aile hekimliği polikliniğine davet edildi. Araştırmaya katılmayı kabul eden 82'si çalışmaya alındı. Prospektif olarak çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları ile aile hekimliği polikliniklerine başvuran ve PEN tanısı olan 68 çocuk da çalışmaya dahil edilerek toplam 150 çocuk vaka grubu olarak alındı.

Vaka grubunun belli olmasının ardından, aynı polikliniklere üriner sistem yakınması dışında herhangi bir nedenle başvuran benzer yaş vecinsiyetteki 150 çocuk kontrol grubu olarak belirlendi.

Sekonder enürezisli, EN etiyojisinde yer alabilen herhangi bir organik hastalığı (serebral palsi, diyabetes insipidus, nöromusküler hastalık, anatomik anormallik, mesane disfonksiyonu, sistemik hastalık vs.) olanlar, çalışmaya katılmaya gönüllü olmayanlar, anket sorularını cevaplamak istemeyen veya yarıda bırakan gönüllüler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm çocuklara ve ebeveynlerine çalışma hakkında bilgi verilerek, aydınlatılmış onam formları imzalatıldı. Üç bölümden oluşan toplam 70 soruluk veri formu aynı araştırmacı tarafından yüz yüze görüşme tekniği ile dolduruldu. İlk bölümde araştırmacılar tarafından literatür derlemesi sonucu oluşturulan, inkontinansı etkileyen faktörleri ve sosyodemografik verileri içeren 24 soru yer almaktaydı. Bu sorular ile çocuk ve aileyle ilgili genel bilgiler, çocuğun yaşı, cinsiyeti, medikal problem öyküsü, gece kabuslarının varlığı, enürezis açısından aile öyküsü, geçirilen operasyonlar, herhangi bir stres faktörünün olup olmadığı ve sosyodemografik veriler öğrenildi.

İkinci bölümde; farklı coğrafik bölgelerde astım, alerjik rinit ve egzema prevalansının, ağırlığının ve olası etiyojisinin araştırılması amacıyla uluslararası geçerliliği kanıtlanmış olan ISAAC anketi kullanıldı. Türkiye'de benzer amaçla yapılan çalışmalarda bu anket uygulanmış ve geçerliliği kabul edilmiştir (8,9). ISAAC anketinde;

- ✓ Yaşam boyu veya son 12 ayda wheezing mevcudiyeti ile birlikte ÜSYE ilişkisiz geceleri kuru öksürük,
- ✓ Son 12 ayda egzersiz ilişkili wheezing,
- ✓ Son 12 ayda rekürren wheezing tarifiyen olgular astım olarak tanımlandı.

Diğer atopik hastalıklar ise olguların ISAAC anket sorularına vermiş oldukları yanıtlara göre aşağıda gösterildiği gibi sınıflandırıldı:

- ✓ ÜSYE ilişkisiz hapşırık, burun akıntısı veya tıkanıklığı ifade eden olgular; alerjik rinit,
- ✓ Alerjik burun semptomlarına gözlerde kaşıntı-sulanma eşlik eden olgular; alerjik rinokonjonktivit,
- ✓ Vücudunda gelip geçici kaşıntılı, kızarıklık döküntü tanımlayan olgular; atopik dermatit olarak kabul edildi.

Üçüncü bölümde; yine uluslararası geçerliliği kanıtlanmış olan uykuda solunum bozukluğu anketi (USBT) yer almaktaydı. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2007 yılında Öner P. ve arkadaşları tarafından yapılan USBT an-

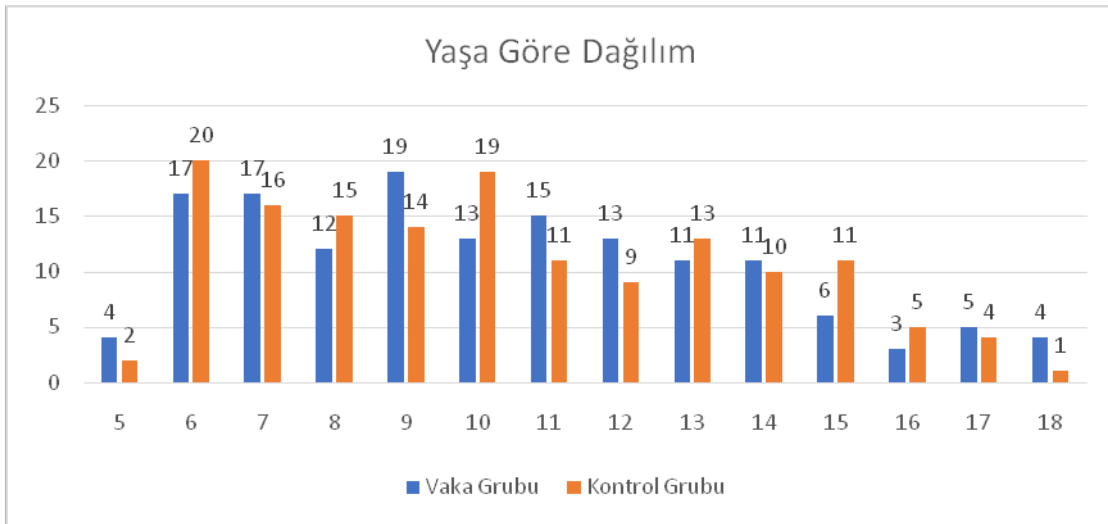
ketinde; çocuğun genel olarak uykusunu, uykudaki solunum hareketlerini ve dikkat eksikliği hiperaktivite semptomlarını sorgulayan 22 soru bulunmaktaydı. Ankete göre 8 ve üzerindeki soruya pozitif yanıt verilmesi uykuda solunum bozukluğu olarak kabul edildi (10).

İstatistik Analiz: Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 22.0 programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogorov Smirnov) bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sayımla elde edilmiş verilerin değerlendirilmesinde 2x2 ve çok gözlü düzenlerde ki kare testi, fisher kesin ki kare testleri kullanıldı. 2x2 düzenlerde önemlilik kararı verildiğinde ODSS oranı hesaplandı ve %95

güven aralığı içinde yer alan minimum- maksimum değerler verildi. Tüm analizlerde yanılma düzeyi 0,05 alındı.

BULGULAR

Çalışmaya PEN'li olan ve olmayan eşit sayıda toplam 300 çocuk alındı. Vaka grubundaki çocukların %57,3'ü (n:86) erkek iken; kontrol grubunun %47,3'ü (n:71) erkekti. Vaka ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları sırasıyla $10,3 \pm 3,4$ ve $10,3 \pm 3,3$ yıl olarak hesaplandı. Gruplar cinsiyet ve yaş dağılımları açısından benzerdi (sırasıyla $p_1=0,083$, $p_2=0,986$) (**Grafik 1**).



Grafik 1. Grupların yaşa göre dağılımları.

Her iki grupta PEN dışında ek bir tıbbi patolojinin eşlik etme sıklıkları benzerdi (sırasıyla $n_1: 132$, $n_2: 131$, $p=0,861$). Eşlik eden hastalıklar arasında ailevi akdeniz ateşi, epilepsi, hipotiroidi, IgA eksikliği ve idiopatik trombositopenik purpura yer almaktaydı.

Vaka ve kontrol gruplarında ebeveynlerin yaş ortalamalarının sırasıyla anneler için $35,8 \pm 5,9$, $36,8 \pm 6,3$ ve babalar için $39,5 \pm 6,1$ ile $41,1 \pm 7,0$ olduğu gözlemlendi. Anne yaş ortalamaları açısından gruplar benzer iken; babaların yaş ortalamaları açısından bakıldığında gruplar arasındaki farklılık önemli idi ve vaka grubundaki babaların daha genç yaşta oldukları tespit edildi (sırasıyla $p_1=0,145$, $p_2=0,038$).

Anne ve babaların çalışma durumları (sırasıyla $p_1=0,582$, $p_2=0,579$) ve eğitim seviyeleri (sırasıyla $p_1=0,626$, $p_2=0,143$) açısından gruplar benzerdi. Gruplar arasında gelir düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,325$).

Her iki grupta evde yaşayan toplam birey sayıları benzerdi. Ortalama hane halkı birey sayısı vaka grubunda $4,88 \pm 1,29$ iken; kontrol grubunda $4,87 \pm 1,34$ kişi idi ($p=0,930$).

PEN'li çocukların %49,0'u (n:73) ve kontrol grubunun %38,7'si (n:58) ilk çocuğu ve iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli değildi ($p=0,357$). Ayrıca PEN'li grubun %30,2'sinin (n:45) ikinci, %14,8'inin (n:22) üçüncü, %3,4'ünün (n:5) dördüncü ve %2,7'sinin (n:4) beşinci çocuk olduğu öğrenildi.

Kontrol grubundaki bireylerin %12,7'si (n:19) ailesinde enürezis öyküsü ifade ederken; vaka grubunda bu oran %58 (n:87) idi ($\chi^2=85,31$, $p=0,001$). Vaka grubunda enürezis öyküsü en sık çekirdek aile dışındaki bireylerde (%26); daha az sıklıkla babalarda (%18), annelerde (%10,7) ve kardeşlerde (%3,3) belirtilmiştir.

Vaka grubunda yer alan çocukların %74'ünün (n:111) ve kontrol grubundakilerin %77'sinin (n:116) herhangi bir operasyon öyküsünün olmadığı öğrenildi ($p=0,638$). Ancak geçirilen operasyonlar arasında sıklıkla tonsillektomi ve adenoidektomi yer almaktaydı.

Enüretik çocukların stresli yaşam olayları ile karşılaşmış olma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha fazla

gözlendi ($\chi^2=18,56$, $p=0,017$). Aile içi sorunlar, boşanma, taşınma ve okul değişimi öyküsü vaka grubunda daha sıklıkla görüldü.

Vaka grubunda EN sebebiyle alınan tedaviler sorgulandığında; %26'sının (n:39) desmopressin asetat (minirin*), %2'sinin (n:3) imipramin hidroklorür (tofranil*), %14'ünün (n:21) oksibutin (üropan*) kullandığı, %10,7'sinin (n:16)

davranışçı yöntemleri uyguladığı ve %47,3'ünün (n:71) herhangi bir tedavi almadığı belirlendi.

PEN'li çocuklarda USBT'nin pozitif olma oranı %18,7 iken; kontrol grubunda %1,3 saptandı. Vaka ve kontrol grupları arasında ölçek puanları açısından gözlenen farklılık anlamlı bulundu ($\chi^2=25,03$, $p=0,001$) (**Tablo 1**).

Tablo 1. Gruplar arasında Uykuda Solunum Bozukluğu Testi puan dağılımı.

USBT Puan	Gruplar		Sonuç
	Vaka Gr. n (%)	Kontrol Gr. n (%)	
≥ 8	28 (18,7)	2 (1,3)	$\chi^2=25,03$ $p=0,001^*$
< 8	122 (81,3)	148 (98,7)	
Toplam	150 (100)	150 (100)	

(* $p<0,05$ istatistiksel olarak önemli)

USBT ölçeğinde gruplar arasında anlamlı farklılık yaratan semptomlar **Tablo 2 ve 3'te** özetlendi. Anketin sonunda yer alan, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğundan şüphelendiren semptomlar açısından gruplar arasındaki farklılık anlamlı bulundu ($p<0,05$). ISAAC anketi kullanıla-

rak yapılan değerlendirmede; astım ve alerjik rinit gözlenmesi açısından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı iken (sırasıyla $p_1=0,001$, $p_2=0,001$); egzema ve alerjik rinokonjonktivit gözlenme sıklıkları benzerdi (sırasıyla $p_1=0,327$, $p_2=0,356$) (**Tablo 4**).

Tablo 2. Uykuda Solunum Bozukluğu Testi- 1.

USBT semptomları	Vaka Gr. n (%)	Kontrol Gr. n (%)	OR (%95 CI)	Sonuç
Genellikle Horlama				$\chi^2=7,09$ $p=0,008^*$
Evet	42 (28)	23 (15,3)	2,14	
Hayır	108 (72)	127 (84,7)	(1,21-3,79)	
Bilmiyorum	-	-		
Yüksek sesle horlama				$\chi^2=4,90$ $p=0,027^*$
Evet	16 (10,7)	6 (4)	2,86	
Hayır	134 (89,3)	144 (96)	(1,08-7,53)	
Bilmiyorum	-	-		
Nefes almakta zorluk çekme				$\chi^2=7,86$ $p=0,020^*$
Evet	17 (11,3)	8 (5,3)		
Hayır	129 (86,0)	142 (94,7)		
Bilmiyorum	4 (2,7)	-		
Sabah ağız kuruluğu				$\chi^2=18,72$ $p=0,001^*$
Evet	37 (24,7)	17 (11,3)		
Hayır	99 (66,0)	130 (86,7)		
Bilmiyorum	14 (9,3)	3 (2)		
Sabahları dinlenmemiş uyanma				$\chi^2=15,08$ $p=0,001^*$
Evet	32 (21,3)	10 (6,7)		
Hayır	118 (78,7)	138 (92)		
Bilmiyorum	-	2 (1,3)		
Gündüz uyuklama				$\chi^2=5,68$ $p=0,020^*$
Evet	12 (8)	3 (2)	4,26	
Hayır	138 (92)	147 (98)	(1,17-15,42)	
Bilmiyorum	-	-		
Sabahları uyandırmak güç mü?				$\chi^2=7,60$ $p=0,006^*$
Evet	44 (29,3)	24 (16)	2,17	
Hayır	106 (70,7)	126 (84)	(1,24-3,81)	
Bilmiyorum	-	-		

(* $p<0,05$ istatistiksel olarak önemli, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval)

Tablo 3. Uykuda Solunum Bozukluğu Testi- 2.

USBT semptomları	Vaka Gr. n (%)	Kontrol Gr. n (%)	OR	%95 CI	Sonuç
Kendisiyle konuşurken dinlemiyormuş gibi görünme Evet Hayır Bilmiyorum	32 (21,3) 118 (78,7) -	9 (6) 141 (94) -	4,24	1,95-9,25	$X^2=14,94$ p=0,001*
Görev ve etkinlikleri düzenlemekte zorlanma Evet Hayır Bilmiyorum	25 (16,7) 125 (83,3) -	3 (2) 146 (97,3) 1 (0,7)			$X^2=19,91$ p=0,001*
Dikkati kolayca dağılır Evet Hayır Bilmiyorum	46 (30,7) 103 (68,7) 1 (0,6)	24 (16) 126 (84) -			$X^2=10,22$ p=0,006*
Eli ayağı kıpır kıpır Evet Hayır Bilmiyorum	26 (17,3) 124 (82,7) -	9 (6) 141 (94) -	3,28	1,48-7,27	$X^2=8,31$ p=0,002*
Sürekli hareket etme Evet Hayır Bilmiyorum	23 (15,3) 127 (84,7) -	7 (4,7) 142 (94,7) 1 (0,7)			$X^2=10,37$ p=0,006*
Başkalarının sözünü kesme Evet Hayır Bilmiyorum	27(18) 123(82) -	5(3,3) 145(96,7) -	6,36	2,38-17,03	$X^2=16,93$ p=0,001*

*p<0.05 istatistiksel olarak önemli, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval)

ISAAC anketinde yer alan ve gruplar arasında farklılık yaratan alerjik rinit ile astım semptomları **Tablo 5'de** özetlendi. Egzema semptomları ile ilişkili olarak ankette yer alan sorular açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p> 0,05).

Yapılan lojistik regresyon analizinde; PEN ile astım, uykuda solunum bozukluğu ve enürezis aile öyküsü arasında anlamlı ilişki saptandı (**Tablo 6**).

Tablo 4. Grupların atopik hastalıklar açısından karşılaştırılması.

ISAAC anketi	Vaka Gr. %	Kontrol Gr. %	OR (%95 CI)	p değeri
Astım				
Var	28,0	12,0	2,85	0,001*
Yok	72,0	88,0	(1,55-5,23)	
Alerjik Rinit				
Var	33,3	16,7	2,5	0,001*
Yok	66,7	83,3	(1,44-4,32)	
Egzema				
Var	16,7	12,7		0,327
Yok	83,3	87,3		
Alerjik Rinokonjonktivit				
Var	12,7	9,3		0,356
Yok	87,3	90,7		

(*p<0.05 istatistiksel olarak önemli, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval)

Tablo 5. ISAAC anket

	Vaka Gr. n (%)	Kontrol Gr. n (%)	OR (%95 CI)	p değeri
<i>Astım semptomlarına göre grupların değerlendirilmesi.</i>				
Wheezing öyküsü				
Var	36 (24)	17 (11,3)	2,47	0,004*
Yok	114 (76)	133 (88,7)	(1,31-4,63)	
Son 12 ayda enfeksiyondan bağımsız geceleri kuru öksürük				
Var	13 (8,7)	4 (2,7)	3,46	0,025*
Yok	137 (91,3)	146 (97,3)	(1,10-10,88)	
Herhangi bir zamanda astım öyküsü				
Var	16 (10,7)	6 (4)	2,86	0,027*
Yok	134 (89,3)	144 (96)	(1,08-7,53)	
<i>Alerjik rinit semptomlarından</i>				
Grip olmadan gelişen hapşırma, burun akıntısı, burun tıkanıklığı				
Var	50 (33,3)	25 (16,7)	2,50	0,001*
Yok	100 (66,7)	125 (83,3)	(1,44-4,32)	

(*p<0.05 istatistiksel olarak önemli, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval)

Tablo 6. Enürezis nokturna'lı vakaların lojistik regresyon analizi sonuçları.

Değişken	B	p değeri	%95 CI
Astım	-0,855	0,001*	0,21-0,85
USB	-2,004	0,012*	0,28-0,64
Enürezis aile öyküsü	-0,952	0,016*	0,27-0,53

(*p<0,05 istatistiksel olarak önemli, CI: Confidence interval).

TARTIŞMA

EN; binlerce yıldan beri bilinmesine ve oldukça yaygın bir çocukluk çağı sorunu olmasına karşın etiopatogenezi halen tartışmalıdır. Bu çalışma ile etiopatogenezi de alerjik ve solunumsal hastalıklar ile PEN'in olası birlikteliği aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Literatürde EN ile cinsiyet ilişkisi incelendiğinde farklı sonuçlara rastlanmaktadır. (11-13). Serel ve arkadaşları Türkiye'de enürezis sıklığının, erkek çocuklarında (%14,3), kızlara (%7,6) oranla daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (14). Çalışmamızda ülke geneli ile uyumlu olarak vaka grubunda erkek çocukların çoğunlukta oldukları gözlemlendi. Enürezis sıklığının yaş ile birlikte arttığı; çocukların %14,0'ünün 7 yaşın altında, %41,3'ünün 7-10 yaş arasında ve %44,7'sinin 10 yaşın üzerinde olduğu gözlemlendi. Ülkemizde ve dünyada çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda yaş ile birlikte enürezis sıklığının azalma eğiliminde olduğu bildirilmektedir (15,16). Örneklemimizin hastaneye başvuran çocuklardan oluşması bu farklılığa yol açmış olabilir.

Enürezis etiolojisinde suçlanan etkenlerin başında pozitif aile hikayesi gelmektedir. Her iki ebeveynin öyküsünde enürezis olması durumunda insidans %77,0, tek bir ebeveynde olması durumunda insidans %44,0 ve her ikisinde de enürezis olmaması durumunda ise %15,0'tir (17-19). Anne, baba ya da kardeşlerin iki veya daha fazlasında enürezis öyküsü varsa idrar kontrolünün normal çocuklara göre bir buçuk yıl daha geç kazanıldığı gösterilmiştir (20). Bir başka çalışmada enüretik çocukların aile öyküsü değerlendirilmiş ve enürezisin aile bireyleri arasında en sık kardeşlerde (%30,0) pozitif olduğu, bunu babaların (%11,4) ve annelerin (%10,7) izlediği gözlemlenmiştir (14).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak PEN'li grupta annede %10,7, babada %18,0 ve diğer birinci derece akrabalarda %26,0 enürezis öyküsü bulunduğu saptandı ve kontrol grubu ile aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi. Yapılan lojistik regresyon analizinde de ailede EN öyküsünün PEN riskini artırdığı saptandı. Çalışmamızda diğer akrabalarda gözlenme sıklığının çekirdek aile üyelerinden fazla olması ebeveynlerin utandıkları, EN'yi gizleme eğiliminde oldukları şeklinde yorumlanabilir. Nitekim ülkemizde modern enürezis tedavisi için doktora başvurma oranı %17,2 ile %33,0 arasında değişmektedir (15,21,22). Bu oranlar Amerika Birleşik Devletleri ve İrlanda'da %28,0, Yeni Zelanda'da %48,0'lere ulaşmaktadır (23). Çalışmamızda enü-

retik çocukların %58,0'inin herhangi bir tedavi yöntemi kullanmadığını ifade etmesi bu durumu destekler nitelikteydi. Normal gelişimsel sürecin bir parçası olarak değerlendirildiği öğrenildi.

Çocuklarda uykuda solunum bozukluklarının prevalansı %1,2-5,7 arasında değişmekte olup, intermitan ve habitüel horlamadan şiddetli obstrüktif uyku apnesine kadar geniş spektrumdadır (24,25). Genellikle göz ardı edilir ve tanılanamayabilir. Ancak MENileobstrüktif uyku apnesi ve üst hava yolu tıkanıklığının şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (oddsratio: 5,29). Bu çalışmalarda obstrüktif uyku apnesinin uyarılma, mesane basıncı veya üriner hormon sekresyonu üzerindeki etkilerinden kaynaklanabileceği vurgulanmıştır(26,27).

Üst solunum yolu rahatsızlıkları ile enürezis arasındaki ilişkiyi araştıran 2018 yılına ait bir derlemede, 890 hastayı içeren toplam 18 çalışma incelenmiş; tonsillektomi yapılan ve uykuda solunum bozukluğu olan 2-19 yaş arası PEN'li çocukların %50,0'sinde ameliyat sonrasında 3. ayda PEN'de tam düzelmeye görülmüştür (28). Bir başka çalışmada; pediatrik nefroloji polikliniğine başvuran 5-15 yaş arasındaki EN tanılı 70 ve EN'si olmayan 30 çocuk kulak burun boğaz polikliniğinde aynı hekim tarafından değerlendirilmiş; EN ile adenoid vejetasyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (29). Uzun ve arkadaşları hem adenoid hipertrofisi bulunan hem de nokturnal enürezisi olan çocukların uyku bozukluklarını daha sık deneyimlediklerini göstermişlerdir (30).

Bizim çalışmamızda literatürdeki birçok çalışmanın aksine PEN'li grubun %7,4'ünde tonsillektomi ve/veya adenoidektomi öyküsü bulunurken; kontrol grubunda bu oran %9,4'tü. Ayrıca vaka grubunda operasyon sonrası enüreziste düzelmeye tarifleyen hastaya rastlanmadı.

Uyku derinliğinin çocuklarda EN için bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüş olmasına karşın son yıllarda yapılan çalışmalarda normal çocuklarla aralarında fark olmadığı saptanmıştır. Norgaard ve arkadaşları; EN'li çocukların uykularının enüretik olmayanlardan daha derin olmadığını, idrar kaçırmanın derin uykuda ya da uykunun bir evresinden diğerine geçiş fazında değil, rastlantısal bir şekilde gece boyunca herhangi bir aşamada ortaya çıktığını bildirmişlerdir (31). Cohen ve arkadaşları 32 EN'li ve 94 sağlıklı çocukta aktigrafi ve uyku günlüğü aracılığıyla uykuda solunum bozukluğunu araştırmış; kontrol grubuna kıyasla EN'li grupta uykuda solunum bozukluğunu daha sık bulmuşlardır (32). Yunanistan'da 5-14 yaş arası çocukları kapsayan bir çalışma-

da enürezis, horlamayan grupta %2,0 iken; habitüel horlayan grupta %7,4 oranında gözlenmiştir (33).

On yaş ve üzerindeki PEN'li çocukların önemli bir kısmında dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ile ilişkili semptomlar gözlenmiştir. DEHB tanısı alan 6 yaş ve üzerindeki çocukların ise yaklaşık %30,0'unda PEN saptanmıştır (20). Ertan ve arkadaşları MEN'li olgularda dikkat eksikliği puanlarını kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlar ancak hiperaktivite puanları açısından bir anlamlılık saptamamışlardır (34).

Bizim çalışmamızda da; uykuda solunum bozukluğunu sorgulayan anket puanları açısından gruplar arasındaki farklılık literatürle uyumlu bir şekilde anlamlı bulundu. Yapılan lojistik regresyon analizi de uykuda solunum bozukluğunun, PEN açısından anlamlı bir risk faktörü olabileceğini destekledi. Anketin son bölümünde yer alan DEHB'den şüphelendiren tüm semptomlar PEN'li grupta anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Genellikle ve yüksek sesle horlama, kontrol grubunda %19,3 iken; vaka grubunda %38,7 idi ve aradaki fark istatistiksel açıdan önemliydi. Bu sonuçlar ışığında EN'nin uykuda solunum bozukluğu olanlarda oksijen saturasyonunda düşme ile ilişkisini araştıran detaylı araştırmaların planlanması ve bu konunun netleştirilmesi önerilebilir.

Çalışmamızda enürezis ile astım ve atopik hastalıklar arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir. Bray 1931 yılında, astımlı çocuklarda alerjik inhalanlar ve gıdalardan kaçınmanın hem enürezis hem astımı iyileştirdiğini, bu nedenle enürezisin alerjik bir kökeni olabileceğini bildirmiştir (35). Solunum sistemi ile gastrointestinal sistemin, düz kasları aracılığıyla alerjenlerden daha fazla etkilenmiş olabileceği, mesane düz kasının da benzer şekilde etkilenebileceği ve spazmlar ile fonksiyonel kapasitesinin azalarak enürezise yol açabileceği belirtilmiştir (36,37).

Türkiye'de yapılan kesitsel tipteki bir vaka kontrol çalışmasında, EN açısından olası risk faktörlerini belirlemek amacıyla 6-14 yaş arasındaki 506 astım tanılı ve 380 astımı olmayan çocuk karşılaştırılmış; astımlı çocuklarda EN prevalansı daha yüksek bulunmuştur (astımlı çocuklarda %26, kontrol grubunda %11,5; p: 0,001). Lojistik regresyon analizinde, pozitif polen duyarlılığı (p: 0,027 OR: 1,94), alerjik rinit (p = 0,032 OR: 2,36) ve yüksek eozinofil sayısı (p = 0,004 OR: 1,40), astımlı çocuklarda EN için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir (38).

Danimarka'da üçüncü basamağa sevk edilen tedaviye dirençli 7-16 yaş arası 298 enüretik çocuk üzerinde yapılan bir incelemede, enüretik çocuklarda astım ve kanıtlanmış alerji öyküsünün kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha sık görüldüğü bildirilmiştir (39). Yüz beş enüretik çocuk üzerinde yapılan çalışmada; enüretik erkek çocuklarda saman nezlesi, ürtiker, yiyecek alerjisi, ilaç alerjisi ve süte karşı intoleransın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık görüldüğü saptanmıştır. Aynı çalışmada enüretik kız çocuklarda egzemanın kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha sık görüldüğü belirtilmiştir (36). Mungan ve arkadaşları enürezisli

hastalarda eozinofilik katyonik protein düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla 3-4 kat daha fazla olduğunu ve 10 farklı gıda türü arasında soya fasulyesi ile fındık alerjisinin daha sık gözlemlendiğini saptamışlardır. Çalışmada, izoflavonlardan zengin soya fasulyesi ile beslenmenin idrarda bu maddenin konsantrasyonunu arttırdığını, mesane duvarına yapıştığını, sonuç olarak mesanenin fonksiyonel kapasitesini azalttığını ve detrusor instabilitesine neden olduğunu öne sürmüşlerdir. Ayrıca, diyetteki alerjenlerin ortadan kaldırılmasıyla bu sorunların iyileştiğini bildirmişlerdir (5). Tayvan'da 5-18 yaş arası 8616 çocuk üzerinde yürütülen vaka kontrol tipi bir çalışmada, alerjik hastalıklar ve uykuda solunum bozukluklarının çocukluk çağı nokturnal enürezisi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (40).

Türkiye'de yürütülen PARFAIT (The Prevalence And Risk Factors of Allergies in Turkey) çalışmasında ortalama prevalans astım için %13,4 (%8,4- %18,4), alerjik rinit için % 17,3 (%-12,8-%26,7) olarak belirlenmiştir. PEN'li olan çocuklarda astım (%28,0) ve alerjik rinit (%33,0) prevalansının daha sık olduğu, lojistik regresyon analizi sonucunda ise atopik hastalıklardan sadece astımın PEN için bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (41). Çalışmamızda ISAAC anketi kullanılarak gruplar değerlendirildiğinde; astım ve alerjik rinitin PEN'li çocuklarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha sık olduğu görüldü. Ancak egzema ve alerjik rinokonjonktivit açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Sonuç olarak, Bu çalışmada PEN'li çocukların uykuda solunum bozukluğu, astım ve alerjik rinit açısından potansiyel olarak riskli oldukları sonucuna varılmıştır. Bu birlikteliğin altında yatan nedenlerin netleştirilebilmesi için patofizyolojik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Araştırmanın bir anket çalışması olarak dizayn edilmiş olması nedeniyle, sonuçların güvenilirliği ve netliği açısından klinik çalışmalar kadar güçlü kanıtlar ortaya konulamamıştır. Bu durum araştırmanın zayıf yönlerinden biri olarak değerlendirilebilir. Ancak elde edilen sonuçlar ve dikkat çekilmek istenen noktalar göze alındığında bireysel, toplumsal ve bilimsel katkısının önemli olduğu düşünülmektedir. Ailelerin ve çocuklarla ilgilenen hekimlerin bu konuda bilinçlendirilmesi, enüretik çocukların astım ve solunumsal hastalıklar açısından değerlendirilmesinin sağlanması ve alerjen gıdalardan uzak tutulması önerilebilir. Ailede EN öyküsünün ve stresli yaşam olaylarının önemi bu çalışma ile de desteklenmiştir. Ayrıca tüm dünyada çocuklarda sıklığı giderek artan alerjik ve solunumsal hastalıkların tek başına dahi biyomedikal yükü oldukça fazladır. Enürezisin eklenmesi bu çocukları psikolojik açıdan da hassas hale getirebilmekte ve gelecek nesillere görünenin ötesinde etki edebilmektedir. Bu nedenle stresli yaşam olayları ile karşılaşmış enüretik bireylerin, koruyucu hekimlik adına, ebeveyn olmadan önce bireysel psikoterapilerle desteklenmesinin, çocukların enüretik olmaları üzerine etkisi yapılacak prospektif çalışmalar aracılığıyla araştırılmalıdır.

Teşekkür: Değerli bilimsel ve teknik katkılarından dolayı Prof. Dr. Levent Cankorkmaz'a teşekkür ediyoruz.

Çıkar Çatışması ve Finans Durumu: Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) tarafından T-803 proje numarası ile desteklenmiştir. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Türkiye Enürezis Çalışma Grubu, 2. Baskı, Aralık 2010. (Erişim Tarihi: Mart 2019) (https://www.tuseb.gov.tr/enstitu/tacese/yuklemeler/ekitap/kilavuzlar/enuresis_kilavuzu.pdf).
2. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı'ndan, çev. yay. yön. Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2014; 479.
3. Birdal S, Dogangun B. Behavioural problems in children with enuresis. *Türk Pediatr Arşivi*. 2016;51(3):142-47.
4. Ramakrishnan K. Evaluation and Treatment of Enuresis. *Am Fam Physician*. 2008;78(4):489-96.
5. Mungan NA, Seckiner I, Yeşilli C, Akduman B, Tekin IO. Nocturnal enuresis and allergy. *Scand J UrolNephrol*. 2005;39(3):237-41.
6. Gür E, Turhan P, Can G, Akkus S, Sever L, Güzelöz S, et al. Enuresis: prevalence, risk factors and urinary pathology among school children in Istanbul, Turkey. *Pediatr Int*. 2004;46(1):58-63.
7. Abou-Khadra MK, Amin OR, Ahmed D. Association between sleep and behavioural problems among children with enuresis. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(2):E160-66. (doi: 10.1111/jpc.12017.)
8. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8:483-91.
9. Talay F, Kurt B, Tug T, Yılmaz F, Goksugur N. Prevalence and risk factors of asthma and allergic diseases among school children in Bolu, Turkey. *Acta Paediatr*. 2008;97(4):459-62.
10. Öner P, Barut Y, Öner Ö, Üneri ÖŞ, Bodur Ş, Turgut S, ve ark. Çocuklarda Uyku Ölçeği'nin Geçerlik ve Güvenirligi. *Klinik Psikofarmakol Bulteni*. 2009;19(4):382-95.
11. Goin RP. Nocturnal enuresis in children. *Child Care Health Dev*. 1998;24:277-88.
12. Lee SD, Sohn DW, Lee JZ, Park NC, Chung MK. An epidemiological study of enuresis in Korean children. *BJU Int*. 2000;85(7):869-73.
13. Safarinejad MR. Prevalence of nocturnal enuresis, risk factors, associated familial factors and urinary pathology among school children in Iran. *J Pediatr Urol*. 2007;3(6):443-52.
14. Serel TA, Akhan O, Koyuncuoğlu HR, Öztürk A, Doğruer K, Ünal S, ve ark. Epidemiology of enuresis in Turkish children. *Scand J Urol Nephrol*. 1997;31:537-39.
15. Ozden C, Ozdal OL, Altinova S, Oguzulgen I, Urgancioglu G, Memis A. Prevalence and Associated Factors of Enuresis in Turkish Children. *Int Braz J Urol*. 2007;33(2):216-22.
16. Mahmoodzadeh H, Amestjani M, Karamyar M, Nikibakhsh A. Prevalence of Nocturnal Enuresis in School Aged Children. The Role of Personal and Parents Related Socio-Economic and Educational Factors. *Iran J Pediatr*. 2013;23(1):59-64.
17. VonGontard A, Eilberg H, Hollmann E, Ritting S, Lehmkühl G. Molecular genetics of nocturnal enuresis; clinical genetic heterogeneity. *Acta Paediatr*. 1998;87:571-78.
18. Arnell H, Hjälmås K, Jägersvall M, Läckgren G, Stenberg A, Bengtsson B, et al. The genetics of primary nocturnal enuresis: inheritance and suggestion of a second major gene on chromosome 12q. *J Med Genet*. 1997;34(5):360-65.
19. Eilberg H. Total genome scan analysis in a single extended family for primary nocturnal enuresis: evidence for a new locus (ENUR3) for primary nocturnal enuresis on chromosome 22q11. *Eur Urol*. 1998;33(3):34-36.
20. Fergusson DM, Horwood LJ. Nocturnal enuresis and behavioral problems in adolescence: a 15 year longitudinal study. *Pediatrics*. 1994;94(5):662-68.
21. Çarman KB, Nuhoğlu Ç, Ceran Ö. İstanbul ili Ümraniye ilçesinde bir grup okul çocuğunun da enürezis nokturna prevalansı. *Türk Pediatr Arşivi*. 2003;38:153-59.
22. Bozlu M, Çayan S, Doruk E, Canpolat B, Akbay E. The Epidemiology of Nocturnal and Diurnal Enuresis in Childhood and Adolescence. *Türk Üroloji Dergisi*. 2002;28(1):70-75.
23. Devlin JB. Prevalence and risk factors for childhood nocturnal enuresis. *Ir Med J*. 1992;84:118-20.
24. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Liao D, Calhoun S, Vela-Bueno A, et al. Sleep disordered breathing in children in a general population sample: prevalence and risk factors. *Sleep*. 2009;32(6):731-36.
25. Li AM, So HK, Au CT, Ho C, Lau J, Ng SK, et al. Epidemiology of obstructive sleep apnoea syndrome in Chinese children: a two-phase community study. *Thorax*. 2010;65(11):991-97.
26. Barone JG, Hanson C, DaJusta DG, Gioia K, England SJ, Schneider D. Nocturnal enuresis and overweight are associated with obstructive sleep apnea. *Pediatrics*. 2009;124(1):e53-e59.
27. Brooks LJ, Topol H. Enuresis in children with sleep apnea. *J Pediatr*. 2003;142:515-18.
28. Lehmann KJ, Nelson R, Maclellan D, Anderson P, Romao RLP. The role of adenotonsillectomy in the treatment of primary nocturnal enuresis in children: A systematic review. *J Pediatr Urol*. 2018;14:53.
29. Sönmez F, Başak S, Tosun A, Ünüvar T, Yıldız M. The role of adenoid vegetations in the pathogenesis of in children with Enuresis Nocturna. *Ege Pediatr Bülteni*. 2006;13(2):79-83.
30. Uzun Çiçek A, Bora A, Altuntaş EE. Adenoid hypertrophy and nocturnal enuresis are associated with sleep disturbances. *ENT Updates*. 2020;10(2):311-20.
31. Norgaard JP, Djurhuus JC, Watanabe H, Lettberg B. Experience and current status of research in to pathophysiology of nocturnal enuresis. *Br J Urol*. 1997;79:825-35.
32. Cohen-Zrubavel V, Kushnir B, Kushnir J, Sadeh A. Sleep and sleepiness in children with nocturnal enuresis. *Sleep*. 2011;34(2):191-94.
33. Alexopoulos EI, Kostadima E, Pagonari I. Association between primary nocturnal enuresis and habitual snoring in children. *Urology*. 2006;68(2):406-9.
34. Ertan P, Gönülal D, Söğüt A, Yılmaz Ö, Bozgül A, Yüksel H. Monosemptomatik nokturnalenürezisi olan çocuklarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bulguları. *Türk Ped Arş*. 2010;45(1):37-40.
35. Bray GW. Enuresis of allergic origin. *Arch Dis Child*. 1931;6:251-53.
36. Zaleski A, Shokeir MK, Gerrard JW. Enuresis: familial incidence and relationship to allergic disorders. *Can Med Assoc J*. 1972;106(1):30-31.
37. Gerrard JW, Lubos MC, Hardy LW, Holmlund BA, Webster D. Milk allergy: clinical Picture and familial incidence. *Can Med Assoc J*. 1967;97(13):780-5.

38. Ozkaya E, Aydın SC, Yazıcı M, Dunderöz R. Enuresis Nocturna in children with asthma: prevalence and associated risk factors. *Ital J Pediatr.* 2016;42(1):59. (doi: 10.1186/s13052-016-0266-3).
39. Rawashdeh F, Hvistendahl GM, Kamperis K, Hansen MN, Djurhuus JC. Demographic of enuresis patients attending a referral centre. *Scand J Urol Nephrol.* 2002;36(5):348-53.
40. Tsai JD, Chen HJ, Ku MS, Chen SM, Hsu CC, Tung MC, et al. Association between allergic disease, sleep-disordered breathing, and childhood nocturna lenuresis: a population-based case-control study. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(12):2293-301. (<https://doi.org/10.1007/s00467-017-3750-0>).
41. Kurt E, Metintas S, Basyigit I, Bulut I, Coskun E, Dabak S, et al. PARFAIT Study of Turkish Thoracic Society Asthma-Allergy Working Group. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: Results of a multicentric cross-sectional study in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(7):566-74.

Erişkin Kalp Cerrahisinde, ABO ve Rh Kan Gruplarının İnotropik Ajan Kullanımı Üzerine Etkileri

Effects of ABO and Rh Blood Groups on Inotropic Agent Use in Adult Cardiac Surgery

Yavuz ORAK¹, Adem DOGANER²

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Kahramanmaraş, Turkey

² Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, Kahramanmaraş, Turkey

Amaç: Bu çalışmanın amacı, erişkin kalp cerrahisinde farklı kan gruplarında inotropik ajanların intraoperatif ve postoperatif kullanımının araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: 15 Haziran 2017 ve 15 Kasım 2019 tarihleri arasında kardiyopulmoner bypass (CPB) uygulanan hastaların hastane bilgi yönetim sistemi kayıtlarını ve dosyalarını retrospektif olarak inceledik. Hastaların yaşı, cinsiyeti, kan grubu, tanısı, induksiyonda fentanil ve demizolam kullanımı, CPB zamanı, kros klemp zamanı, ameliyat süresi, intraoperatif ve postoperatif inotropik ajan kullanımı, postoperatif entübasyon süresi ve yoğun bakım yatış gün süresini araştırdık.

Bulgular: ABO ve RH kan grupları arasında induksiyonda fentanil ve demizolam kullanımı, CPB zamanı, kros klemp zamanı, postoperatif entübasyon zamanı, yoğun bakım hastanede yatış günü ve ameliyat süresi açısından fark yoktu. Postoperatif dopamin kullanımı kan grubu A, B ve O'da intraoperatif kullanıma göre daha yüksekti ($p=0.001$, $p=0.014$, $p=0.001$). Postoperatif norepinefrin kullanımı A, B ve O kan grupları arasında intraoperatif kullanıma göre daha yüksekti ($p=0.001$, $p=0.025$, $p=0.002$). Postoperatif nitrogliserin kullanımı kan grubu O'da intraoperatif kullanıma göre daha yüksekti ($p=0.034$). Postoperatif dopamin, norepinefrin ve nitrogliserin kullanımı Rh (+) grubunda intraoperatif kullanıma göre daha yüksekti ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.011$). Rh (-) grubunda, postoperatif norepinefrin kullanımı intraoperatif kullanıma göre daha yüksekti ($p=0.004$). Rh (+) grubunda intraoperatif nitrogliserin kullanımı Rh (-) grubuna göre daha yüksekti ($p=0.042$).

Sonuç: Çalışmamızda ABO ve Rh kan gruplarında inotropik ajan kullanımı farklılık gösterdi.

Anahtar Kelimeler: ABO, Rh, İnotropik ajan, Erişkin kalp cerrahisi

Abstract

Objective: The objective of this study was to investigate the intraoperative and postoperative use of inotropic agents in different blood groups in adult cardiac surgery.

Material and Methods: We retrospectively analyzed the hospital information management system records and files of patients who underwent cardiopulmonary bypass (CPB) between June 15, 2017 and November 15, 2019. We evaluated the patients' age, sex, blood group, diagnosis, use of fentanyl and demazolam in induction, CPB time, cross-clamp time, operation time, use of intraoperative and postoperative inotropic agents, postoperative intubation period, and day of intensive care hospitalization.

Results: There was no difference between the ABO and Rh blood groups in terms of use of fentanyl and demazolam in induction, CPB time, cross-clamp time, postoperative intubation time, day of intensive care hospitalization and duration of surgery. Postoperative dopamine use was higher in blood groups A, B, and O than its intraoperative use ($p=0.001$, $p=0.014$, $p=0.001$). Postoperative norepinephrine use was higher among A, B, and O blood groups than its intraoperative use ($p=0.001$, $p=0.025$, $p=0.002$). Postoperative nitroglycerin use was higher in blood group O than its intraoperative use ($p=0.034$). The use of postoperative dopamine, norepinephrine, and nitroglycerin was higher in the Rh (+) group as compared to intraoperative use ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.011$). Postoperative norepinephrine use was higher in the Rh (-) group than in its intraoperative use ($p=0.004$). The use of intraoperative nitroglycerin in the Rh (+) group was higher as compared to the Rh (-) group ($p=0.042$).

Conclusion: Our study found that the use of inotropic agents was different in ABO and Rh blood groups.

Key words: ABO, Rh, inotropic agents, adult cardiac surgery

Yazışma Adresi: Yavuz ORAK, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD, Kahramanmaraş, Türkiye, Telefon: +90 (344) 300 3343, Mail: dryavuzorak@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-8356-6223, 0000-0002-0270-9350

Geliş tarihi: 18.08.2020

Kabul tarihi: 23.12.2010

DOI: 10.17517/ksutfd.782016

INTRODUCTION

There may be differences in ABO and Rh blood groups in people because of their ethnicity and geography (1). According to the presence of antigens on the surface of erythrocytes, blood groups are divided into different groups (2). The ABO system is characterized by complex carbohydrate molecules with A, B, and H antigens, whereas the O allele does not encode a transferase enzyme (3). The antigens belonging to the ABO blood groups are found on the surface of erythrocytes and platelets; vascular epithelium cells; intestinal, cervical, and mammary gland; epithelium cells; plasma; saliva; urine; milk; and feces. The presence of Rh D antigen on erythrocytes causes individuals to be classified 'Rh positive', whereas its absence causes the individuals to be classified as Rh negative (4). The prevalence of ABO alleles varies among different populations. Researchers have observed a relationship between some diseases and different genotypes of ABO blood groups (5). In addition, research works have most frequently reported cardiovascular diseases, gastro-duodenal diseases, tumors, and infections in different genotypes of ABO blood groups (6-8).

The first hours of patient care in the intensive care unit after cardiac surgery is a very crucial period because different hemodynamic changes may occur in this time. Therefore, hemodynamic monitoring, administration of inotropic drugs and vasopressors are critical check points during the assessment of perioperative cardiovascular function. Inotropes and vasopressors are the cornerstones of hemodynamic therapy. Inotropic agents are used in 30–50% of patients to improve their heart performance after open heart surgery and cardiopulmonary bypass (9-11).

The purpose of this study was to investigate the intraoperative and postoperative use of inotropic agents in different blood groups in adult cardiac surgery.

MATERIAL and METHODS

The study was planned according to the principles of the Helsinki Declaration. The Ethics Committee granted their approval for this study protocol on March 18, 2020 (2020/06-01). We performed our study on 192 patients who were extubated within 24 hours of cardiopulmonary bypass (CPB) surgery between June 15, 2017–November 15, 2019 in Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Kahramanmaraş Sutcu Imam University. Further, we retrospectively analyzed the hospital information management system records and files of these patients who underwent CPB. We evaluated the patients' age, sex, body mass index (BMI), blood group, diagnosis, use of fentanyl and demizolam in induction, CPB time, cross-clamp time, operation time, use of intraoperative and postoperative inotropic agents, postoperative intubation period, and day of intensive care hospitalization.

We aimed to investigate the effects of ABO and Rh blood groups on inotropic agent use in adult cardiac surgery.

Statistical Analysis

We employed the Shapiro–Wilk test to examine the suitability of the data for normal distribution. Further, we used the Kruskal–Wallis H test for analyzing the comparisons among the four blood groups in the non-normally distributed variables. We used Mann–Whitney *U* test for the comparison of two groups, and performed Wilcoxon test to compare the parameters before and after the surgery. $P < 0.05$ was considered statistically significant for this study. We used IBM SPSS version 22 program to evaluate the data of this study.

Table 1. Demographic structures of the patients and surgery

Age		Median (Q1–Q3)	62 (50–69)
BMI		Median (Q1–Q3)	26 (24.0–29.3)
Sex	Female	n (%)	79 (41.10)
	Male	n (%)	113 (58.9)
Surgery	Aortic aneurysm	n (%)	9 (4.7)
	Aortic stenosis	n (%)	1 (0.5)
	ASD	n (%)	15 (7.8)
	Atrial myxoma	n (%)	1 (0.5)
	AVR	n (%)	15 (7.8)
	AVR+MVR	n (%)	11 (5.8)
	AVR+TVR	n (%)	1 (0.5)
	CABG	n (%)	103 (53.6)
	CABG+AVR	n (%)	3 (2.0)
	CABG+MVR	n (%)	6 (3.1)
	CABG+TVR	n (%)	1 (0.5)
	MVR	n (%)	16 (8.3)
	MVR+TVR	n (%)	5 (2.6)
	TVR	n (%)	3 (1.6)
VSD	n (%)	2 (1.0)	

ASD, atrial septal defect; AVR, aortic valve replacement; MVR, mitral valve replacement; CABG, coroner artery bypass graft; TVR, tricuspid valve replacement; VSD, ventricular septal defect

RESULTS

The mean age of the patients was 62 years, and the mean BMI was 26. Our study had 79 (41.10%) female and 113 (58.90 %) male patients (**Table 1**).

Most of the patients had blood group A (84, 43.8 %). There were higher number of patients with RH (+) (174,

90.6 %) than RH (-) (**Table 2**). We found that there was no difference among the ABO blood groups in terms of use of fentanyl and demizolam, CPB duration, cross-clamp time, postoperative intubation time, intensive care hospitalization time, and operation time (**Table 3**).

Table 2. Distribution of blood groups

		N	%
Blood groups	A	84	43.8
	B	32	16.7
	AB	11	5.7
	O	65	33.9
RH	RH (+)	174	90.6
	RH (-)	18	9.4

Table 3. Clinical parameters according to ABO blood groups

	Blood groups												P
	A (n=84)			B (n=32)			AB (n=11)			O (n=65)			
	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	
Fentanyl induction (mcg)	250	200	350	250	200	350	250	200	300	300	250	362.5	0.48
Demizolam induction (mg)	4	3	5	4	3	5	4	3	5	400	3	4	0.64
CPB time (min)	104	82	138	109	84	150	93	66	148	99	83.5	130	0.59
CCT time (min)	65.5	43	104	60	44	95	50	32	73	60	44	83.5	0.44
ET (min)	390	300	600	360	300	600	360	285	720	390	300	480	0.91
ICDT	3	3	4.5	4	3	5	3	3	4	4	3	5	0.55
OT (min)	255	220	290	230	210	240	220	192	285	240	210	300	0.12

Kruskal-Wallis H test; a:0,05; CPB, cardio pulmonary bypass; CCT, cross-clamp time; ET, extubation time; ICDT, intensive care day time; OT, operation time.

Postoperative dopamine use was higher in blood groups A, B, and O than its intraoperative use ($p = 0.001$, $p = 0.014$, and $p = 0.001$, respectively). Postoperative norepinephrine use was higher in blood groups A, B, and O than its intraope-

rative use ($p = 0.001$, $p = 0.025$, and $p = 0.002$, respectively). Postoperative nitroglycerin use was higher in blood group O as compared to its intraoperative use ($p = 0.034$) (**Table 4**).

Table 4. Intraoperative and postoperative comparisons of inotropic agents (mg) used according to blood groups

	Blood groups												P
	A (n=84)			B (n=32)			AB (n=11)			O (n=65)			
	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	
Intraoperative dopamine	28.00	12.00	44.00	29.04	12.00	41.30	11.80	6.00	24.00	24.00	16.00	40.00	0.287 ^a
Postoperative dopamine	61.15	14.400	144.000	39.550	18.600	90.450	23.200	.00	111.000	42.150	20.900	92.250	0.273 ^a
p^b	0.001^{b*}			0.014^{b*}			0.327 ^b			0.001^{b*}			
Intraoperative norepinephrine	.300	.060	.720	.190	.054	.500	.225	.120	.480	.280	.080	.678	0.919 ^a
Postoperative norepinephrine	3.150	.000	24.000	.306	.000	12.700	1.560	.000	13.500	.240	.000	14.800	0.324 ^a
p	0.001^{b*}			0.025^{b*}			0,051 ^b			0.002^{b*}			
Intraoperative dobutamine	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	0.646 ^a
Postoperative dobutamine	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	0.097 ^a
p	0.181 ^b			0.500 ^b			0.317 ^b			0.484 ^b			
Intraoperative epinephrine	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	0.698 ^a
Postoperative epinephrine	.0	.0	.0	.0	.0	.0	.0	.0	.0	.0	.0	.0	0.270 ^a
p	1.00 ^b			1.00 ^b			0.317 ^b			0.715 ^b			
Intraoperative nitroglycerin	3.00	1.50	5.50	2.50	1.25	4.35	2.50	1.00	4.00	3.80	2.20	6.60	0.184 ^a
Postoperative nitroglycerin	1.00	.00	15.80	.00	.00	17.60	1.50	.00	7.80	4.55	.00	16.25	0.530 ^a
p	0.315 ^b			0.107 ^b			0.407 ^b			0.034^{b*}			

^aKruskal–Wallis H test; ^bWilcoxon test; a:0,05; * Statistically significant difference.

There was no difference among RH blood groups in terms of use of fentanyl and demizolam, CPB time, cross-clamp time, postoperative intubation time, intensive care hospitalization time, and operation time (**Table 5**).

The use of postoperative dopamine, norepinephrine, and nitroglycerine was higher in the Rh(+) group than their intraoperative use ($p = 0.001$, $p = 0.001$, and $p = 0.011$, respectively). Postoperative norepinephrine use was higher in the Rh (-) group than in its intraoperative use (0.004). The use of intraoperative nitroglycerin in the Rh (+) group was higher than in the Rh (-) group ($p = 0.042$) (**Table 6**).

DISCUSSION

Our study demonstrated that postoperative use of dopamine and norepinephrine was higher in blood groups A, B, and O than its intraoperative use. Postoperative use of nitroglycerin was higher in blood group O than its intraoperative use. Postoperative uses of dopamine, norepinephrine, and nitroglycerin was higher in the Rh (+) blood group than in intraoperative use. Postoperative norepinephrine use was higher in the Rh (-) blood group than in its intraoperative use.

Intraoperative nitroglycerin use was more in Rh (+) blood group than in Rh (-) blood group.

Although different studies have been conducted about the blood group, as far as we know, our study is the first one in the literature to demonstrate the use of intraoperative and postoperative inotropic agents of different blood groups in adult cardiac surgery. A study that was conducted to determine the anesthetic effects of propofol among blood groups demonstrated that the measured values of mean arterial pressure and heart rate were higher in the patients with blood group B. Moreover, the bispectral index values were higher in patients with blood group A (12). Another study showed that after the placement of left ventricular assist device, there was no significant difference in blood transfusions between blood group O and non-O blood group in the intraoperative and postoperative periods between 7 and 90 days. In addition, there was no significant difference in the hematocrit values during the implantation of chest tube in the first 24 hours or within the first 48 hours after surgery (3). A Nordic cohort study that was conducted on patients with acute type A aortic dissection demonstrated there was no association

Table 5. Clinical parameters according to Rh groups

	Rh						
	Rh (+) (n=174)			Rh (-) (n=18)			p
	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	
Fentanyl induction (mcg)	250.00	200.00	350.00	275.00	200.00	425.00	0.773
Demizolam induction (mg)	4.00	3.00	5.00	4.00	3.00	4.00	0.721
CPB time (min)	101.00	82.00	133.00	127.50	88.00	181.00	0.080
CCT (min)	60.00	43.00	90.00	74.00	49.00	147.00	0.095
ET (min)	390.00	300.00	540.00	360.00	300.00	420.00	0.399
ICDT	3.50	3.00	5.00	3.00	3.00	4.00	0.365
OT (min)	240	210	285	284	210	330	0,113

Mann–Whitney U test; CPB, cardio pulmonary bypass; CCT, cross-clamp time; ET, extubation time; ICDT, intensive care day time; OT, operation time

Table 6. Intraoperative and postoperative comparison of inotropic agents used according to Rh blood groups

	Rh						
	Rh (+) (n=174)			Rh (-) (n=18)			P
	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	
Intraoperative dopamine	24.00	12.00	40.00	34.00	21.00	43.50	0.215 ^a
Postoperative dopamine (mg)	43.400	14.400	126.000	48.150	21.900	140.000	0.750 ^a
p	0.001^{b*}			0.148 ^b			
Intraoperative norepinephrine (mg)	.280	.080	.645	.290	.090	.745	0.720 ^a
Postoperative norepinephrine (mg)	.800	.000	16.900	2.400	.360	13.500	0.334 ^a
p	0.001^{b*}			0.004^{b*}			
Intraoperative dobutamine	.00	.00	.00	.00	.00	.00	0.277 ^a
Postoperative dobutamine (mg)	.00	.00	.00	.00	.00	.00	0.904 ^a
p	0.249 ^b			0.180 ^b			
Intraoperative epinephrine	.00	.00	.00	.00	.00	.00	0.411 ^a
Postoperative epinephrine(mg)	.00	.00	.00	.00	.00	.00	0.263 ^a
p	0.735 ^b			0.317 ^b			
Intraoperative nitroglycerin (mg)	3.16	1.61	5.55	2.00	.00	3.39	0.042^{a*}
Postoperative nitroglycerin (mg)	2.15	.00	16.40	1.00	.00	9.00	0.558 ^a
p	0.011^{b*}			0.363 ^b			

^aMann–Whitney U test; ^bWilcoxon test; a:0,05;* Statistically significant difference.

among surgical incidence, postoperative complications, and survival among the ABO blood groups (13). Komatsu et al, showed that there was no increase in postoperative blood loss in blood group O, and less erythrocytes (RBC) transfusions were required intraoperatively in blood group O than the non-O blood group (14). Contrary to this study, Mazzeffi et al, showed that in 111 patients who underwent extracorporo-

real membrane oxygenation, erythrocytes (RBC) transfusion in individuals with blood group O needed a higher rate of transfusion than non-O blood group individuals (15). Patients with blood group O were more likely to develop bleeding complications (16).

It is known that dopaminergic and noradrenergic systems play vital roles in addiction, drug abuse, impulsivity,

and socially unacceptable behavior (17-18). Some studies have showed that subjects with blood group O have produced more norepinephrine than subjects with other ABO blood groups (17). A study that investigated the correlation between blood groups and opioid addiction revealed that there was a relationship between D2 receptors and psychoactive substance dependence. Moreover, this study showed that the frequency of the A1A1 genotype was significantly higher among people with opium addiction (19). Another study that investigated the relationship between psychiatric disorders and ABO blood groups showed an patients belonging the blood group AB have an increased tendency to develop psychiatric disorders (5). Rinieris *et al.*, pointed out that there is a negative relationship between blood group A and bipolar affective disorder (20). Another study found a relationship between blood group A and unipolar depression (21). A different study found difference in the incidence of cancer in different blood groups (22). A group of researchers found reduction in the risk of esophageal carcinoma (EC) in individuals with blood group O (23). Patients with blood group B had a higher risk of developing EC. However, there was no significant relationship between individuals with blood groups A and AB (24). Another study reported a positive relationship between blood group A and the risk of pancreatic cancer (25).

In December 2019, there was an outbreak of an unknown pneumonia epidemic in Wuhan, Hubei Province, China. Chinese scientists have confirmed that this outbreak was caused by a new virus. The World Health Organization named this disease as coronavirus disease 2019 (2019-nCoV or SARS-CoV-2 or COVID-19) (26). In this new COVID 19, blood group A was associated with an increased risk for infection, whereas blood group O was associated with a reduced risk (27).

Limitations of our study: The different number of cases in the blood groups and the retrospective nature of this study constitute the two major limitations of our study.

As a conclusion, It has been observed in studies that some diseases occur more frequently in different blood groups. The uses of blood transfusion and inotropic agents are very common in CPB surgeries. In our study, we observed a difference in the use of inotropic agents in ABO and Rh blood groups.

Acknowledgment

Included as a e-oral presentation at the 26 National E-Congress of Turkey's Chest Cardiovascular Anesthesia and Intensive Care Association. 17-18 September 17-18/2020.

The authors would like to thank Enago (www.enago.com) for the English language review.

Conflict of interest: None

Financial support: None

Research Contribution Rate Statement Summary:

The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

REFERENCES

- Guyton AC, Hall JE. Blood Types; Transfusion; Tissue and Organ Trans-plantation. In: Guyton AC, Hall JE, editors. Textbook of Medical Physiology. Philadelphia: W.B. Saunders. 2006;452-53.
- Storry JR, Castilho L, Daniels G, Flegel WA, Garratty G, de Haas M. International Society of Blood Group Terminology: Cancun Report (2012). *Vox Sang* 2013; 107: 90-6.
- Sun GH, Bruguera C, Saadat S, Moss D, Schumann R, Welsby IJ, *et al.* ABO Blood Group and Transfusions In the Intraoperative and Postoperative Period After LVAD Implantation. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2019; 000: 1-6.
- Bilgen H. Kan grup Antijenleri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Herkes için Transfüzyon Tıbbi Sempozyum Dizisi No: 44:55-65, 2005.
- Pisk SV, Vuk T, Ivezić E, Irena Jukić, Jasna Bingulac-Popović, Igor Filipčić. ABO blood groups and psychiatric disorders: a Croatian study. *Blood Transfus* 2019; 17: 66-71.
- Stamatakis M, Kontzoglou K, Safioleas C, Safioleas C, Manti C, Safioleas M. Breast cancer incidence in Greek women in relation to ABO blood groups and RH factor. *Int Semin Surg Oncol* 2009; 6: 14.
- Franchini M, Favaloro EJ, Targher G, Lippi G. ABO blood group, hypercoagulability, and cardiovascular and cancer risk. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2012; 49: 137-49.
- Jukic I, Bingulac-Popovic J, Dogic V, Hecimovic A, Babic I, Batarilo I. Evaluation of ABO blood groups as a risk factor for myocardial infarction. *Blood Transfus* 2012; 29: 1-2.
- St. Andre' AC, DelRossi A. Hemodynamic management of patients in the first 24 hours after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2005; 33: 2082-93.
- M. Müller, A. Junger, M. Brau, Kwapisz M.M, E. Schindler, H. Akintürk *et al.* Incidence and risk calculation of inotropic support in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass using an automated anaesthesia recordkeeping system. *Br J Anaesth* 2002; 89: 398-404.
- Ahmed I, House CM, Nelson WB. Predictors of inotrope use in patients undergoing concomitant coronary artery bypass graft (CABG) and aortic valve replacement (AVR) surgeries at separation from cardiopulmonary bypass (CPB). *J Cardiothorac Surg* 2009; 4: 24.
- Du Y, Shi H, Yu J. Comparison in anesthetic effects of propofol among patients with different ABO blood groups. *Medicine* 2017; 96: 20.
- Nozohoor S, Ahmad K, Bjurbom M, Hansson EC, Heimisdottir A, Jeppsson A, *et al.* ABO blood group does not impact incidence or outcomes of surgery for acute type A aortic dissection. *Scandinavian cardiovascular journal* 2019; 54:2, 124-129.
- Komatsu R, Dalton JE, Ghobrial M, Fu AY, Lee JH, Egan C, *et al.* Blood type O is not associated with increased blood loss in extensive spine surgery. *J Clin Anesth* 2014; 26: 432-7.
- Mazzeffi M, Gupta R, Lonergan T, Pasrija C, Kon Z, Tanaka K. ABO type and bleeding during adult ECMO. *Intensive Care Med* 2017; 43: 275-6.
- Horwich I, Evans DA, Mc Connell RB, W T Donohoe. ABO blood groups in gastric bleeding, *Gut* 1966; 7: 680-5.
- D'Adamo P, Whitney CH. Live Right 4 Your Type: 4 Blood Types, 4 Program—The Individualized Prescription for Maximizing Health, Metabolism, and Vitality in Every Stage of Your Life. Berkeley: GP Putnam & Sons, 2001.

18. McRae-Clark AL, Cason AM, Kohtz AS, Santa-Maria MM, Jones GA, Brady KT. Impact of Gender on Corticotropin-Releasing Factor and Noradrenergic Sensitivity in Cocaine Use Disorder. *J Neurosci Res* 2017; 95: 320-7.
19. Aflatoonian MR, Meymandi MS, Divsalar K, Mahmoudi M, Heravi G. Possible association between human blood types and opioid addiction. *Am J Addict* 2011; 20: 581-4.
20. Rinieris PM, Stefanis CN, Lykouras EP, Varsou EK. Affective disorders and blood types. *Acta Psychiatr Scand* 1979; 60: 272-8.
21. Shapiro W, Rafaelsen OJ, Ryder LP, Svejgaard A, Sorensen H. ABO blood groups in unipolar and bipolar manic-depressive patients. *Am J Psychiatr* 1977; 134: 197-200.
22. Aird I, Bentall HH, Roberts JA. A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *Br Med J* 1953; 1(4814): 799-801.
23. Le Pendu J, Marionneau S, Cailleau-Thomas A, Rocher J, Le Moullac-Vaidye B, Clement M. ABH and Lewis histoblood group antigens in cancer. *APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica* 2001;
24. Wang W, Liu L, Wang Z, Lu X, Wei M, Lin T, et al ABO blood group and esophageal carcinoma risk: from a case-control study in Chinese population to meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2014 25:1369-77.
25. Risch HA, Lu L, Wang J, Zhang W, Ni Q, Gao YT et al. ABO blood group and risk of pancreatic cancer: a study in shanghai and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 1326-37.
26. Peng PW, Ho PL, Hota SS. Outbreak of a new coronavirus: what anesthetists should know. *British Journal of Anaesthesia* 2020. doi.org/10.1016/j.bja.2020.02.008.
27. Zhao J, Yang Y, Huang HP, Li D, Gu DF, Lu XF, et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *BMJ Yale MedR xiv*. doi.org/10.1101/2020.03.11.20031096.

Postmenopozal Vulvovajinal Atrofi Saptanan Kadınlarda Fraksiyonel CO₂ Lazer (Femilift™) Tedavisinin Etkinliği: Türkiye’den Tek Bir Merkezin Ön Sonuçları

The Efficacy of Fractional CO₂ Laser (Femilift™) Treatment in Postmenopausal Females with Vulvovaginal Atrophy: Preliminary Results From A Single Center in Turkey

Zeyneb BAKACAK

Department of Obstetrics and Gynecology, Jinest Klinik, Kahramanmaraş, Turkey.

Özet

Amaç: Etiyolojisinde hipoöstrojenemi olan Vulvovajinal atrofiye (VVA) bağlı gelişen vajinal laksite, kuruluk, disparoni, kaşıntı, yanma, idrar kaçırma gibi semptomlar postmenopozal kadınlar arasında sık görülen ve yaşam kalitesini azaltan durumlardır. Bu çalışmamızda bu olgularda uyguladığımız CO₂ lazer tedavisinin etkinliğini ve bu tür tedaviyle ilgili olası yan etkileri değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: 48-72 yaşları arasında VVA şikayetleri olan ve buna yönelik 4-6 hafta ara ile toplam 3 seans CO₂ lazer tedavisi uyguladığımız 30 hastanın klinik muayene ve tedavi kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Tüm hastaların ilk lazer seansından önce ve son seanstan 4 hafta sonra VVA semptomları görsel analog skala (VAS) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Olguların VVA semptomları olarak kuruluk, ağrılı cinsel ilişki, vajinal yanma, kaşıntı ve vajinal introitus ağrısı açısından VAS skorları değerlendirildiğinde her 5 semptom için de tedavi sonrası skorlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüşler tespit edilmiştir.

Sonuç: VVA şikayetleri olan ileri yaş olgulara yönelik yapılan CO₂ lazer tedavisi şikayetlerde kayda değer oranda yan etki görülmeden anlamlı düzeyde azalma sağlar. Böylece uzun süreli lokal östrojen kremleri kullanmak istemeyen ve meme ve genital jinekolojik kanser geçmişi olup lokal östrojen kullanması kontrendike olan hastalarda güvenilir bir alternatif olabilir.

Anahtar Kelimeler: Vulvovajinal atrofi, CO₂ lazer tedavisi, Hipoöstrojenemi, Postmenopozal kadınlar

Abstract

Objective: Symptoms, such as vaginal laxity, dryness, dyspareunia, itching, burning, and urine leakage, associated with vulvovaginal atrophy (VVA) with hypo-osteogenesis etiology, are frequently seen in postmenopausal females, and they diminish quality of life. This study aimed to evaluate the efficacy of CO₂ laser treatment in these cases and to evaluate the potential side-effects related to this type of treatment.

Material and Methods: A retrospective examination was made of the clinical examination and treatment records of 30 patients, aged 48–72 years, who presented with VVA complaints and underwent CO₂ laser treatment for a total of three sessions at intervals of 4–6 weeks. The VVA symptoms of all the patients were evaluated using a Visual Analog Scale (VAS) before the first laser session and 4 weeks after the final session.

Results: The VVA symptoms of dryness, painful sexual relations, vaginal burning, itching, and vaginal introitus pain were evaluated with VAS scores; a statistically significant reduction was determined in all five symptoms after CO₂ laser treatment.

Conclusion: A significant reduction was obtained in the VVA complaints with no significant side-effects following the application of CO₂ laser treatment for VVA cases in the postmenopausal females. Thus, this treatment can be considered to a reliable alternative for patients who do not wish to use local estrogen creams long-term, those with a history of breast or gynecological cancer, and those with contra-indications for the use of local estrogen.

Keywords: Vulvovaginal atrophy, CO₂ laser treatment, Hypo-oestrogenemia, Postmenopausal females

Yazışma Adresi: Zeynep BAKACAK, Jinest Kliniği, Kahramanmaraş, Türkiye, Telefon: +90 532 5512142, Mail: zeynebbakacak46@gmail.com

ORCID No: 0000-0002-6746-0939

Geliş tarihi: 10 Eylül 2020

Kabul tarihi: 14 Eylül 2020

DOI:10.17517/ksutfd.793032

INTRODUCTION

Conditions, such as menopausal genitourinary syndrome and vulvovaginal atrophy (VVA), are frequently seen in menopausal females (1). Both structural and functional changes occur due to a decrease in estrogen in the vulva and vagina, including thinning of epithelial tissue, decreased elasticity of the vaginal walls, a significant increase in pH, proliferation of pathogenic bacteria, and an increased risk of infections. Women in this age group may present with one or more clinical symptoms, such as vaginal laxity (71%), dryness (83%), dyspareunia (42%), itching (26%), burning (14%), urine leakage (30%), infections (17%), vaginal introitus pain (11%), and recurrent bleeding (15%) (2).

Over time, vaginal atrophy can worsen and quality of life may be negatively affected, with 75% of women reporting a significant worsening in quality of life (3). Distancing from their social network has been reported by 13% of women with vaginal atrophy, loss of confidence has been reported by 26% of these women, and greater difficulty in sexual intercourse has been reported by 40% of these women (3, 4).

There are different treatments for urogenital syndrome and especially for VVA. Although vaginal estrogen is the gold standard treatment for atrophy, it is contraindicated in estrogen-sensitive women with a history of breast or gynecological cancer. Selective estrogen receptor modulators that have an effect on the vaginal wall, vaginal lubricants, and hyaluronic acid-based creams are other widely-used treatments (5).

In the past 10 years, CO₂ laser treatment has been used as a new, non-hormonal approach approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for the prevention and treatment of VVA. Fractional CO₂ laser treatment re-stimulates collagen and extracellular matrix synthesis. The micro-ablative effect of fractional CO₂ laser treatment stimulates the interaction of heat shock proteins that activate fibroblasts for the production of other extracellular matrix components, such as proteoglycans and glycosaminoglycans (6). Of the factors stimulating angiogenic activity with the effect of the CO₂ laser, there is an increase in transforming growth factor beta (TGF- β) and epidermal growth factor (EGF) (7).

The renewal process associated with the laser light begins within 48–72 hours (early phase) after laser treatment; in the progressive phase, which occurs in the next 30 days, collagen and extracellular matrix production begins. After approximately 40 days, collagen fibers and new elastic fibers are combined in the remodeling stage (8). Thus, repair and renewal occur in the vaginal mucosa and in the connective tissue surrounding the mucosa; consequently, the VVA symptoms can be decreased.

The present study aimed to determine the efficacy of CO₂ laser treatment in postmenopausal females with clinical findings and symptoms of VVA, and to evaluate the possible side-effects of this type of treatment.

MATERIAL and METHODS

The study was planned according to the principles of the Helsinki Declaration. Approval for the study was granted by the local Ethics Committee. A retrospective examination was made of the clinical examination and treatment records of 30 patients, aged 65–77 years, who presented with VVA complaints, such as vaginal burning, pain, itching, painful sexual intercourse, and vaginal dryness, and who underwent CO₂ laser treatment. If urinary or vaginal infections were determined, they were addressed with medical treatment before the CO₂ laser treatment began.

The VVA symptoms (dryness, painful sexual intercourse, vaginal burning, itching, and vaginal introitus pain) of all the patients were evaluated using a Visual Analog Scale (VAS) before the first laser session and 4 weeks after the final session. The patients were instructed to indicate the intensity of the symptoms with VAS scoring on a scale of 0 to 10, where 0=no discomfort and 10 = maximum discomfort.

Informed consent was obtained from all the patients. Three CO₂ laser treatment sessions were administered using a FemiLift CO₂ laser (Alma Laser, Caesarea, Israel) with micro-ablative CO₂ laser energy (30-Watt Dot power, 1000 μ m Dot spacing). The laser treatment was applied to the vagina three times during each treatment session. After each full rotation of the probe, it was turned and withdrawn 1 cm to ensure application of the treatment to the entire vaginal canal. No unbearable pain was reported by any patient. Each treatment session lasted approximately 15 mins. Following the procedures, the patients were advised to avoid sexual intercourse for 1 week. The same protocol was applied in the second and third sessions, which were administered at 4–6-week intervals. No creams or vaginal lubricants were recommended during or after the laser sessions. None of the patients required local anesthesia. The patients were instructed to report any bleeding, discharge, or pain in the period following the treatment.

Statistical Analysis: Data obtained in the study were analyzed statistically using IBM SPSS for Windows, v. 22.0 software (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Quantitative data were stated as median \pm standard deviation (SD) and median \pm interquartile range (IQR) values. In the variance analysis of repeated measurements, the Repeated Measures ANOVA with Bonferroni test was used, and in the comparisons of the paired groups, Tukey's Honestly Significant Difference (HSD) test was used. A value of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

RESULTS

The demographic data of the 30 patients in the study, such as age, age at menopause, and natural or surgical menopause, are shown in **Table 1**. In the evaluation of the VAS scores before the first laser session and 4 weeks after the final laser session, a statistically significant decrease was found in the

scores after treatment for all five VVA symptoms: dryness, painful sexual intercourse, vaginal burning, itching, and vaginal introitus pain ($p < 0.001$, for all) (**Table 2, Figure 1**). In the evaluation of side-effects, 10 patients reported vaginal discharge at a level giving discomfort starting a few days after the procedure.

Table 1. Demographic characteristics of the patients

Patients enrolled	30
Median age (Years)	57(54-67)
Median age of menopause (Years)	47.7 \pm 6.34
Parity	3.76 \pm 3.12
Patients with natural menopause (%)	27/30 (90 %)
Patients with surgically menopause (%)	3/30 (10 %)

Table 2. Symptoms pre- and post-treatment

	Pre-treatment VAS score	Post-treatment VAS score after two sessions	P value
Vaginal burning	6,1	1,3	<0.001
Pain at the vaginal orifice	8	2,9	<0.001
Itching	6,7	1,5	<0.001
Dyspareunia	8,7	3,5	<0.001
Dryness	8,1	2,9	<0.001

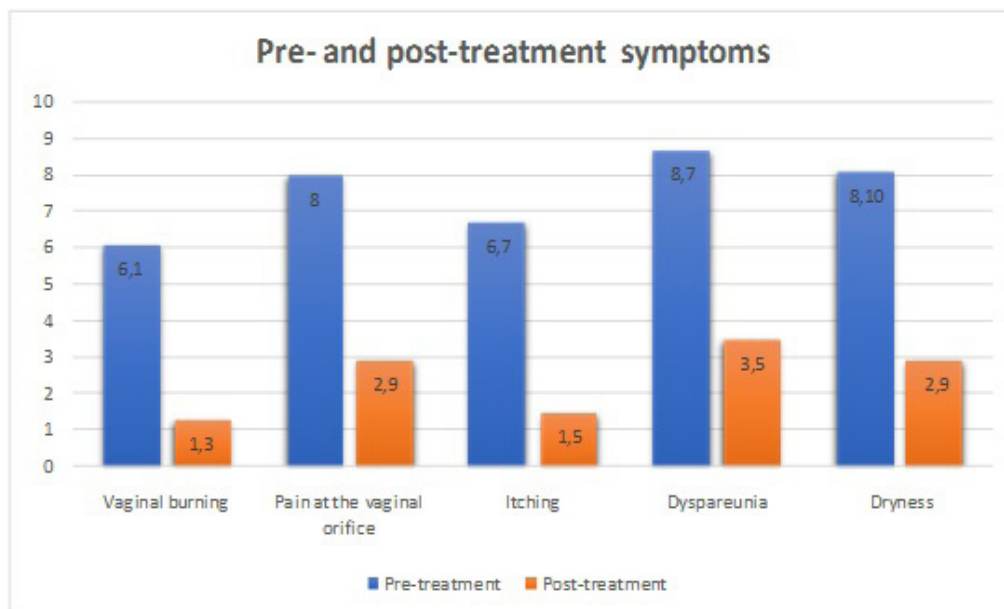


Figure 1. VVA symptoms before and after CO₂ laser treatment.

DISCUSSION

The results of this study showed CO₂ laser treatment significantly reduced all the VVA symptoms. The micro-ablative fraction CO₂ laser uses water in the tissue as a chromophore to create heat in the genital mucosa, and this heat induces the formation and remodeling of collagen and elastin. The heat also increases neovascularization in the vaginal wall and stimulates some tissue growth factors. Consequently, vaginal epithelial thickening starts in the first month of treatment, and in the connective tissue below the epithelium, formation of papillae entering the epithelium begins. The increasing angiogenesis in epithelial cells provides an increase in glyco-

gens. Increasing glycogen results in decreased pH and an increased number of *Lactobacillus vaginalis*. The increasing submucosal vascularity results in an increase in the collagen and elastin fibers in this region. All these changes eliminate clinically pale and friable mucosa, and vaginal laxity is replaced by a tightened vagina. The lost vaginal rugation is re-formed, lubrication increases, pH decreases, and the vaginal microbiota normalize. Thus, symptoms, such as vaginal dryness, dyspareunia, itching, burning, urine leakage, infections, and vaginal introitus pain, are relieved (9, 10).

Almost all the studies in the literature on CO₂ laser treatment for VVA complaints are case-control studies. To evaluate the efficacy of treatment, three different methods, histopathological examinations (11), physician assessments (12-14), and subjective patient reports (15, 16), have been applied in these studies. In a study by Samuels and Garcia, vaginal biopsies were obtained from postmenopausal women before treatment and 3 months and 6 months after three sessions of treatment for histopathological examination to evaluate treatment success. In the third month, increased collagen and elastin, thicker mucosal epithelium, and a better degree of surface maturation were observed in all patients. In the sixth month, an increase in submucosal vascularity and the amount of collagen and fibrin fibers in the submucosal tissue was seen (11).

We developed a task that assessed treatment success through physician assessments, Athanasiou et al. determined an increase in vaginal pH acidity and an increase from 30% to 79% in *Lactobacillus vaginalis* in the vaginal flora (12), whereas Sokol et al. reported no change in vaginal pH (13). Bercopi et al. examined the effect of vaginal CO₂ laser treatment on vaginal immunity; they reported an increase in vaginal cytokines and growth factors interleukin (IL)-18, leukemia inhibitory factor (LIF), and macrophage colony stimulating factor M-CSF and a decrease in pro-inflammatory and inflammatory factors IL-1ra, IL-2, IL-7, IL-9, IL-13, eotaxin, GM-CSF, and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES) after treatment (14).

As in the current study, subjective patient reports have most often been used to evaluate treatment success. To-var-Huamini et al. (15) and Behnia-Willison et al. (16) eva-

luated VVA-related genitourinary symptoms on a 10-point VAS, which was also used in the current study. Following three sessions of treatment, significant improvements were determined in both genitourinary symptoms and sexual functions. The only randomized, double-blinded, placebo-controlled study of VVA symptoms in the literature was published in 2018 by Cruz et al. (17). In that study, 45 patients were randomly separated into three groups (15 patients in each): a laser treatment only group, a laser+ local estrogen group, and a local estrogen only group. The Vaginal Health Index (VHI), VAS, Female Sexual Function Index, and Maturation Value of Meisels were used to evaluate the treatment results. Significant improvements in symptoms were determined in all three study groups in the evaluations conducted 8 weeks and 20 weeks after treatment. It was concluded that laser treatment is a reliable and effective treatment option in patients with these types of symptoms for whom estrogen use is contraindicated.

In the literature related to fractional CO₂ laser treatment, vaginal discharge (16), urinary system infections (14, 18), dysuria (11), burning sensation (18, 19), and adverse effects related to the placement and movement of the probe (14) have been reported. However, these adverse effects have been reported at very low rates, and some patients have recovered in a short time with medical treatment and some only required short-term follow-up. In the current series, the only adverse effect observed was vaginal discharge caused by the shedding of epithelial cells from the vaginal mucosa and the accompanying exudate, which was part of the regeneration process. This condition recovered spontaneously in all cases within approximately 1 week without application of any medical treatment.

This study had some limitations. The primary limitation was its retrospective design, as it was not a prospective study with a control group. Another limitation was that there was no histopathological examination of the histological changes in the vaginal walls to show vaginal improvement after treatment. Vaginal pH as another marker of response to treatment was not measured, and the change in the amount of *Lactobacillus vaginalis* was not investigated. Finally, no long-term results were reported for any of the patients. However, this study only aimed to present the preliminary results of VVA cases in which CO₂ laser treatment was used.

In conclusion, a significant reduction in the VVA complaints was achieved, with no significant side-effects, following the application of CO₂ laser treatment for VVA cases in the postmenopausal females. Therefore, laser treatment can be used as a reliable alternative for patients who do not wish to use local estrogen creams long-term, those with a history of breast or gynecological cancer, and those with contraindications for the use of local estrogen.

Conflict of interest: The authors of the current paper declare no conflict of interest.

Research Contribution Rate Statement Summary:
The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

REFERENCES

1. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc* 2010;85(1):87-94.
2. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal health: insights, views&attitudes (VIVA) results from an international survey. *Climacteric* 2012;15(1):36-44.
3. Nappi RE, Lachowsky M. Menopause and sexuality: prevalence of symptoms and impact on quality of life. *Maturitas* 2009;63(2):138-141.
4. Yoo C, Yun MR, Ahn J-H, Jung KH, Kim HJ, Kim JE, et al. Chemotherapy-induced amenorrhea, menopause-specific quality of life, and endocrine profiles in premenopausal women with breast cancer who received adjuvant anthracycline-based chemotherapy: a prospective cohort study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;72(3):565-575.
5. Santen RJ. Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels. *Climacteric* 2015;18(2):121-134.
6. Kaufmann R, Hibst R. Pulsed Erbium:YAG laser ablation in cutaneous surgery. *Lasers Surg Med.* 1996;19(3):324-330.
7. Prignano F, Campolmi P, Bonan P, Ricceri, F, Cannarozzo G, Troiano M, et al. Fractional CO₂ laser: a novel therapeutic device upon photobio modulation of tissue remodeling and cytokine pathway of tissue repair. *Dermatol Ther* 2009;22 Suppl 1:S8-15.
8. Salvatore S, Leone Roberti Maggiore U, Origoni, M, Candiani M, Calligaro A, et al. Histological study on the effects of microablative fractional CO₂ laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. *Menopause* 2015;22(8):845-849.
9. Portman DJ, Gass ML, Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference P. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Climacteric* 2014;17(5):557-563.
10. Tadir Y, Gaspar A, Lev-Sagie A, Alexiades M, Alinsod R, Bader A, et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: consensus and controversies. *Lasers Surg Med* 2017;49(2):137-159.
11. Samuels JB, Garcia MA. Treatment to external labia and vaginal canal with CO₂ laser for symptoms of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Aesthet Surg J* 2019;39(1):83-93.
12. Athanasiou S, Pitsouni E, Falagas ME, Salvatore S, Grigoriadis T. CO₂ laser for the genitourinary syndrome of menopause. How many laser sessions? *Maturitas* 2017;104:24-28.
13. Sokol ER, Karram MM. An assessment of the safety and efficacy of a fractional CO₂ laser system for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Menopause* 2016;23(10):1102-1107.
14. Becorpi A, Campisciano G, Zanotta N, Tredici Z, Guaschino S, Petraglia F et al. Fractional CO₂ laser for genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: clinical, immunological, and microbiological aspects. *Lasers Med Sci* 2018;33(5):1047-1054.
15. Tovar-Huamani J, Mercado-Olivares F, Grandez-Urbina JA, Pichardo-Rodriguez R, Tovar-Huamani M, Garcia-Perdomo H. Efficacy of fractional CO₂ laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause in Latin-American population: First Peruvian experience. *Lasers Surg Med* 2019;19(6):19.
16. Behnia-Willison F, Sarraf S, Miller J, Mohamadi B, Care AS, Lam A, et al. Safety and long-term efficacy of fractional CO₂ laser treatment in women suffering from genitourinary syndrome of menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;213:39-44.
17. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, Strufaldi R, Fonseca, F, Santiago, L et al. Randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO₂ laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2018;25(1):21-28.
18. Arroyo C. Fractional CO₂ laser treatment for vulvovaginal atrophy symptoms and vaginal rejuvenation in perimenopausal women. *Int J Women Health* 2017;9:591-595.
19. Salvatore S, Maggiore ULB, Origoni M et al. Microablative fractional CO₂ laser improves dyspareunia related to vulvovaginal atrophy: a pilot study. *J Endometr Pelvic Pain Disord* 2014;6:150-159.

Eğitim Düzeyi Kısırlıkta Destekleyici Tedavi Yöntemini Belirleyen ve Etkileyen Bir Faktördür

Education Level is a Factor That Determines and Affects The Supportive Treatment Method in Infertility

Abdullah TOK¹, Birsen YILDIZ², Sezai SAHMAY²

¹ Sütçü İmam University, Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology, Kahramanmaraş, Turkey

² Cerrahpaşa University, Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology, İstanbul, Turkey

Özet

Amaç: Bu çalışmada infertil hastaların destekleyici tedavi yöntemlerine bakışını, neler kullandıklarını ve bunların eğitim düzeylerine bilgiye nasıl eriştiklerini araştırmayı planladık. Literatürde bu konuda bilgi eksikliği olduğu, hastaların net bilgileri olmadan bu tedavileri kullandığını düşündük. Bu şekilde hastaları tedavi konusunda daha iyi aydınlatarak infertil hastalardaki başarı şansımızı arttırmayı planladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD tıp bebek ünitesine başvuran farklı yaş, sosyo-ekonomik düzey ve demografik özelliklere sahip 300 hastayı içeren yüzyüze yapılmış kesitsel bir anket çalışmasıdır.

Bulgular: Katılımcıların çoğu 20-30 yaşları arasında idi ve çoğunun destek tedavileri hakkında hiçbir bilgisi yoktu. Eğitim seviyesi arttıkça, doktordan öğrenme seviyesinin, internet, medya ve diğer iletişim araçları ile bilgiye ulaşımın arttığını soğan suyu zencefil, karabaş otu, kullanımının azaldığını, probiyotik, aloe vera kullanımının arttığını gözlemledik.

Sonuç: İnfertil hastaların çocuk istemi için aldıkları tedavilerde tıbbi tedavinin yanı sıra destek tedavileri arama ihtiyacı duydukları ve eğitim düzeyi düşük olanlarda hastanın yakın çevrelerinin etkili olduğu, eğitim seviyesi arttıkça kitle iletişim araçlarının bilgiye ulaşmada etkili olduklarını gözlemledik.

Anahtar Kelimeler: Fitoterapi, Bitkisel tedaviler, Tamamlayıcı tedaviler, İnfertilite

Abstract

Objective: In this study, we planned to investigate the view of infertile patients to supportive treatment methods and their use according to their education level and how they access information. We thought that there was a lack of information on this subject in the literature and that patients used these treatment without clear information.

Material and Methods: It is a cross-sectional survey survey involving 300 patients of different ages, socio-economic levels and demographics who applied to kahramanmaraş sütçüimam university IVF unit.

Results: Most of the participants were between the ages of 20-30 and the majority of the illiterates had no information on support treatment, but they received the most information from the doctors. We found that as the level of education increases, the level of knowledge increases, and the level of learning from doctors as well as the internet, media and communication tools increases. The use of onion juice, chaste grass, ginger, karabas grass decreased as the level of education increased, while the use of probiotics and aloe-vera increased as the level of education increased proportionally. Manipulative and body-based treatments (massage, etc.), body-mind therapy (hypnosis, relaxation, etc.) as supportive treatment methods were found to increase as the level of education increased proportionally.

Conclusion: We have concluded that infertile patients feel the need to seek support treatments as well as medical treatment and when deciding which treatment to choose, the near environment, relatives are effective in those with low education levels, and the internet and mass media are more used as education levels increase.

Keywords: Phytotherapy, Infertility, Herbal Medicine, Complementary Therapies

Yazışma Adresi: Abdullah TOK, Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Kahramanmaraş, Türkiye, Telefon: +90 532 2011112, Mail: abdullahtok@windowslive.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-0998-5531, 0000-0002-3418-726X, 0000-0001-9479-3432

Geliş tarihi: 7.12.2020

Kabul tarihi: 3.1.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.836406

INTRODUCTION

Infertility is a condition in which women under the age of 35 are unable to conceive for at least one year despite non-protective sexual intercourse (1). It is colloquially called 'infertility,' meaning inefficiency. The instinct to ensure the survival of the generation is the most basic instinct found in all living things, reproductive function gains great significance and infertility is a major health problem in all societies (2). In our country, the inability to have children is interpreted as a lack of women and therefore women are under more pressure (3).

Infertility is known to be caused by many anatomical, physiological and psychological reasons, but it affects partners equally regardless of the cause (1). For couples, infertility is a chronic stress factor, the extended diagnosis and treatment period also contributes to the stress is known (4). Couples remain under peer pressure, and are forced to share their special problems with their families and their close environment, and even they are beginning to move away from each other (5). It is known to cause mood disorders such as loss of self-confidence, feeling of guilt and deficiency, depression, anxiety, despair in spouses (6). Infertility is not actually a disease, but it is a serious social problem that directly affects partners and society (5).

Since infertility treatment is a very complex and long-term treatment, it is thought that individuals should be supported psychologically (5). Since it is so effective, spouses can refer to alternative treatment methods as well as medical treatment in order to find a solution (7). As alternative treatment method they are experimenting with supportive treatment methods where the plants are used (8).

It is known that the frequency of supportive treatment in infertility varies according between countries (9). However, in recent years it is known that in many developing and industrialised countries the frequency of use of supportive treatment aspects has increased (10). Our aim in this study is to determine the frequency of the use of supportive treatment methods of women admitted to our center due to infertility and its relationship with educational levels.

MATERIAL and METHODS

The study was planned according to the principles of the Helsinki Declaration. The study was approved by the Kahramanmaraş Sutcu Imam University Medical Faculty Faculty of Medicine Ethics Committee at 07.03.2018 with the approval number 89621. This study is a cross-sectional survey, was carried out Kahramanmaraş Sutcu Imam University Medical Faculty IVF unit, implemented on the infertility patients with different demographic characteristics and agree to participate the survey in which they answered a face to face questionnaire that was set by us. Patients were randomly selected.

During the research phase, 20 minutes is given to each participant to answer the questions prepared by us face to face. The study consisted of 300 patients randomly selected from different age group socio-demographic levels and educational levels. Patients who do not want to participate in the study were excluded from the study. The questionnaire was prepared to include 35 questions in a multiple choice style. The questions and the answers were read to the patients and they were asked that which answer was elegant.

Statistical Analysis: Statistical parameters of categorical variables were expressed with frequency (n) and ratio (%) in the evaluation of the data. The frequency distribution relationship of groups according to variables was examined by Chi-square test and the Fisher exact test. A p value of <0.05 was considered as statistically significant. Statistical analysis was performed using SPSS version 22.0 software (IBM SPSS for Windows version 22, IBM Corporation, Armonk, New York, United States).

RESULTS

The majority of applicants were found to be between 20 and 30 years old, university educated, the majority did not work and did not have children (**Table 1**).

It was found that while the majority of illiterates did not have information about the supportive treatment, they received the most information from doctors about this topic. (**Table 2**).

With 0.05 Chi-square value, this relationship is statistically significant.

We found that as the level of education increases, the level of knowledge increases, and the level of learning from doctors as well as the internet, media and communication tools increases. For the effectiveness of supportive treatment methods, it was found that while the majority of the illiterate had no idea, the number of those who thought useful and partially useful increased as education level increased (**Table 3**).

With 0.05 Chi-square value. This relationship is statistically significant

The difference in the distribution of thoughts on the effectiveness of supportive treatment methods according to the level of education was found statistically significant.

The use of onion juice, chaste grass, ginger, karabas grass decreased as the level of education increased, while the use of probiotics and aloe-vera increased as the level of education increased proportionally. Manipulative and body-based treatments (massage, etc.), body-mind therapy (hypnosis, relaxation, etc.) as supportive treatment methods were found to increase as the level of education increased proportionally (**Table 4**).

Table 1. Socio-demographic characteristics of the participants

		N	%
Age	under 20 years	18	5.5
	20-30 years	112	34.5
	30-40 years	96	29.5
	40-50 years	62	19.1
	over 50 years of age	37	11.4
Educational Level	Illiterate	6	1.8
	Primary school	78	24
	Secondary school	45	13.8
	High school	72	22.2
	University	102	31.2
	Postgraduate	22	6.8
Employment status	Employed	137	42.2
	Unemployed	188	57.8
Number of children	No	173	53.2
	1	57	17.5
	2	67	20.6
	3 and more	28	8.6

Table 2. The relationship between education level and where they get information about the supportive treatment.

Where did you get information about the supportive treatment?	Educational Level												P
	Illiterate		Primary school		Secondary school		High school		University		Postgraduate		
	n	%	N	%	n	%	N	%	n	%	n	%	
I have no information	3	50	15	19,2	9	20	10	13,9	21	20,6	3	13,6	0,084
Doctor	2	33,3	23	29,5	15	33,3	17	23,6	22	21,6	2	9,1	
Internet	0	0,0	3	3,8	4	8,9	15	20,8	21	20,6	6	27,3	
Media channel (TV, newspaper, internet)	0	0,0	14	17,9	3	6,7	12	16,7	12	11,8	6	27,3	
Through the person (relatives, friends, etc.)	1	16,7	17	21,8	11	24,4	17	23,5	18	17,6	4	18,2	
Through herbalist	0	0,0	0	0,0	1	2,2	0	0,0	2	2,0	1	4,5	
Through other people who have the same disease	0	0,0	6	7,7	2	4,4	1	1,4	6	5,9	0	0,0	

Table 3. The relationship between education level and where they get information about the supportive treatment.

What are your thoughts on the effectiveness of supportive treatment methods?	Educational Level												P
	Illiterate		Primary school		Secondary school		High school		university		Postgraduate		
	n	%	n	%	n	%	N	%	N	%	n	%	
Helpful	1	16,7	27	34,6	16	35,6	27	37,5	36	35,3	6	27,3	0,001*
Unhelpful	0	0,0	8	10,3	0	0,0	2	2,8	2	2,0	2	9,1	
Partly helpful	0	0,0	19	24,4	13	28,9	32	44,4	45	44,1	11	50	
partly unhelpful	1	16,7	2	2,6	0	0,0	2	2,8	1	1,0	1	4,5	
I have no idea	4	66,7	22	28,2	16	35,6	9	12,5	18	17,6	2	9,1	

Table 4. The relationship between education level and using the supportive treatment methods

Which supportive treatment method have you used before?		Educational Level												p
		Illiterate		Primary school		Secondary school		High school		University		Postgraduate		
		n	%	N	%	n	%	N	%	N	%	n	%	
onion juice	I used	2	33,3	43	55,1	18	40	28	38,9	30	29,4	3	13,6	0,002*
	Never used	4	66,7	35	44,9	27	60	44	61,1	72	70,6	19	86,4	
Probiotics	I used	0	0,0	2	2,6	1	2,2	4	5,6	8	7,8	6	27,3	0,001*
	Never used	6	100	76	97,4	44	97,8	68	94,4	94	92,2	16	72,7	
Aloe Vera	I used	0	0,0	1	1,3	1	2,2	3	4,2	6	5,9	4	18,2	0,029*
	Never used	6	100	77	98,7	44	97,8	69	95,8	96	94,1	18	81,8	
Karabas grass	I used	1	16,7	10	12,8	1	2,2	3	4,2	2	2,0	2	9,1	0,025*
	Never used	5	83,3	68	87,2	44	97,8	69	95,8	100	98	20	90,9	
Chaste grass	I used	2	33,3	6	7,7	5	11,1	2	2,8	2	2,0	0	0,0	0,003*
	Never used	4	66,7	72	92,3	40	88,9	70	97,2	100	98	22	100	
Ginger	I used	0	0,0	8	10,3	4	8,9	12	16,7	32	31,4	9	40,9	0,001*
	kullanmadım	6	100	70	89,7	41	91,1	60	83,3	70	68,6	13	59,1	
Manipulative and body-based treatments (massage etc.)	I used	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	2,0	4	18,2	0,001*
	Never used	6	100	78	100	45	100	72	100	10	98	18	81,8	
Body-mind therapy (hypnosis relaxation etc.)	I used	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	2,0	3	13,6	0,001*
	Never used	6	100	78	100	45	100	72	100	10	98	19	86,4	

With 0.05 Chi-square value, this relations is statistically significant. The distributional difference in the of onion juice was found significant to the level of education. The distributional difference in probiotic use was found significant to the level of education. According to the education level, the distributional difference in the use of aloe -vera was found significant. The distributional difference in the use of black grass was found significant according to the level of education. According to the education level, the distributional level in the use of herb was found significant.

The distributional difference in the use of ginger was found significant according to the level of education. The difference in the distribution of the use of manipulative and body-basements treatments according to the level of education was found statistically significant.

The distributional difference in the use of body mind therapy appcations according to the level of education was found statistically significant.

DISCUSSION

We found that the use of supportive treatment methods varies according to the level of education. It was found that while the majority of illiterates did not have information about the supportive treatment, they received the most information from doctors about this topic. We found that as the level of education increases, the level of knowledge increases, and the level of learning from doctors as well as the internet, media and communication tools increases. For the effectiveness of supportive treatment methods, it was found that while the majority of the illiterate had no idea, the number of those who thought useful and partially useful increased as education level increased.

The use of onion juice, chaste grass, ginger, karabas grass decreased as the level of education increased, while the use of probiotics and aloe-vera increased as the level of education increased proportionally. Manipulative and body-based treatments (massage, etc.), body-mind therapy (hypnosis, relaxation, etc.) as supportive treatment methods were found to increase as the level of education increased proportionally.

The effect of educational level in accessing information about supportive treatment:

Having knowledge about this issue plays an important role in the application of supportive treatment. In this study, we found that those with low levels of education had low levels of knowledge. They received more information from doctors, but as the level of education increased, the percentage of information gathering from the internet and media sources increased. However, a study conducted in our country found that the use of media sources such as television to access information is more common and could not be shown to be related to the level of education. Another study with infertile women showed that the majority of women who used supportive therapy learned these methods from their families, relatives and friends (51,4%), while very few people used them on the recommendation of a doctor (2.2%), but the relationship with their level of education is not known (11). Another study did not find a relationship between the method of use of supportive therapy and the level of education (12). However, another study found that women with low levels of education often use supportive therapy methods more often (13). When the literature is examined, it is seen that the data between access to information and the level of education is limited, but it suggests that this issue is important. Sociocultural characteristics, geographical region differences are important factors in accessing and using information (14). In this study, the decrease in access to information from a doctor, i.e. from a healthcare organization, in inverse proportion to the level of education, is due to the fact that they can easily access information without contacting the healthcare organization and easily at any time.

Biology-based treatments (plants, pharmacological, biological interventions etc.)

These applications include food, vitamins, minerals, etc.

In which natural substances are present. The use of plants for various purposes dates back as far as human history (15). Since ancient times in Anatolia, plants have been used for various purposes (16), *Mandragora* species known as "mandrake root" in Turkish is known to be one of the oldest plants used in infertility treatment (17).

It is known that the use of herbal therapies in infertility and many other diseases is widespread and has increased in recent years due to the fact that they are easy to reach, low cost and less risk of side effects (10). In the study of infertile women in our country, it was shown that 27,3% of women tried a traditional practice, the majority of them using herbal mixtures (17). Another study showed that the majority of those who preferred herbal therapy were couples with low income and education levels (18). It was shown in the study that women who reported using a vegetable-derived mixture for infertility treatment commonly used onion juice (9). Onion juice cure is one of the most used herbal therapies not only in infertility but also in other gynecologic diseases and it was shown in the study conducted in our country (19). In this study, we found that plants such as onion juice, chaste grass, ginger, karabas grass were used more in those with low educational levels and this study supports these studies and shows that the information we call folk medicine, which is transmitted by word of mouth among the public, which is easy to reach and cheap, which is not based on scientific facts, still remains valid.

Studies have shown that probiotics have positive effects on lipid metabolism due to their cholesterol-lowering effects (20). Hypercholesterolemia can cause male infertility by increasing lipid peroxide levels and causing morphological changes in the sperm cell (21). The positive effects of probiotics on the seminal microbiome have been shown in recent studies where they can be considered among supportive treatment agents especially in male infertility due to their antihyperlipidemic effects (22). Studies on the use of probiotics to support vaginal microbiota in women have gained popularity (23). In our study, the increased use of probiotics by those with a high level of education confirms that they use information based on scientific evidence rather than information transmitted by word of mouth.

Herbal therapies are also widely used in cancer patients and a study has shown that cancer cases with high educational levels, prone to mental problems, prefer herbal therapy more (24). Another study showed that women between the ages of 18-39 are more likely to prefer herbal therapy because of obesity problems (10). Obesity as well as in infertile persons is a chronic disease that may also have negative effect on a person's entire life, that leads to mental, and social problems, obese individuals also shows to use trend of alternative treatment methods (25). In obesity with lifestyle changes is a long-term and difficult process to achieve results, such treatments are preferred with the idea of getting results in a shorter time (26). In cases that require chronic, long-term treatment such as infertility, obesity, cancer, people are also trying

alternative treatment methods and trying to find a source of hope. It is observed that herbal therapies continue to be used as the most easily accessible therapies.

Manipulative and body-based treatments (massage, exercise, hydrotherapy, reflexology) use;

We found that those using this type of alternative treatment increased as their level of education increased proportionally. Yoga is one type of exercise based on Indian philosophy and depended upon regulating brain and body chemistry with flexibility movements (27). Six weeks of yoga therapy has been shown to have a positive effect on fertility by reducing the level of anxiety and depression in individuals receiving infertility treatment (28). Another study found that 3 months of yoga therapy reduced stress scores in infertile women applying for in vitro fertilization (IVF) therapy (29). Stress is known to have a detrimental effect on fertility and it has been concluded that reducing stress has a beneficial effect on IVF patients (30).

Hydrotherapy is supportive and rehabilitative applications made with fresh water at 20 °C level and is also included in the scope of health tourism (31). Hydrotherapy performed for 1 hour a day in addition to physical therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis has been shown to achieve successful results (32). In a study conducted in pregnant women with obesity, it has been shown that hydrotherapy can be used as a method of coping with stress (33). It was also shown that hydrotherapy method was used to reduce birth pain by increasing relaxation in pregnant women, to improve the process during birth pain and to minimize the need for drug anesthesia (34). Although the literature on the use of hydrotherapy in infertility treatment is limited, it can be considered that it can be used to reduce stress factor in infertile people. The use of hydrotherapy is increasing in those who apply to us with high levels of education.

Reflexology is defined as an alternative medicine approach that direct local pressure applied to the special points or areas called as 'reflex area' which are associated with somatic areas on the hands, feet and ears. Reflexology is believed to reduce stress, regulate blood circulation, regulate the body's physiological balance (35). The foot reflexology in primiparas reduce birth pain (36) there are studies that proved the hand reflexology reduce stress in coronary angiography patients (37) a recent study found that most of the infertile women use herbal therapies, and also it was determined that the reflexology was used in a little portion as 6% in UK (38). Similarly, in our study, it is observed that the rate of reflexology use is low and that individuals with higher education levels use it. Although it is thought that the use of manipulative and body-based treatments is lower due to their high costs, they are not easily accessible, literature information on this subject appears to be limited.

The power of our study is a survey conducted by same physician asking questions in the form of questions and answers. The limitation of our study is that it is a questionna-

ire study in which complementary therapies used by patients in the pasta re questionnes. Most of studies on this subject are retrospective or case-control. There is a need for randomized controlled studies with case series.

As a conclusion, Since infertility treatment is a long-term and stressful process, we have concluded that regardless of the level of education, individuals feel to need support treatments as well as medical treatment. When deciding the treatment method, the near environment, relatives are effective in those with low education level, while the level of education increases the internet, mass media is used more and thus it shows information access is not limited to the near environment. Since the frequency of receiving information from the doctor is inversely proportional to the level of education, it shows that they can easily obtain information from the internet and the media without reaching a healthcare organization. It is seen that methods that are easy to reach and use, such as herbal therapies, do not require costs, are more widely used. In this article, we think that it will be light for treatment of infertility. They need informaton about infertility and supportive treatment.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Research Contribution Rate Statement Summary:

The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

REFERENCES

1. Denson V. Diagnosis and management of infertility. *J Nurse Pract* 2006; 1:380-386
2. Koçyiğit OT. İnfertilite ve sosyo-kültürel etkileri. *İnsanbil Derg* 2012;1(1):27-38
3. Özçelik B, Karamustafaloğlu O, Özçelik A. İnfertilitenin psikolojik ve psikiyatrik yönü. *Anatolian Journal of Psychiatry* 2007;8: 140-8.
4. Lenzi A, Lombardo F, Salacone P, Gandini L, Jannini EA. Stress, sexual dysfunctions, and male infertility. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(3 Suppl):72-6.
5. Kırca N, Pasinlioğlu T. İnfertilite Tedavisinde Karşılaşılan Psikososyal Sorunlar. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*,2013; 5(2): 162-178.
6. Keskin G, Gümüş AB. İnfertilite: Umutsuzluk Perspektifinden Bir İnceleme. *Journal of Psychiatric Nursing* 2014;5(1):9-16.
7. Smith JF, Eiesenberg ML, Millstein SG, Nachtigal RD, Shindel AW, Wing H, et al. The use of complementary and alternative fertility treatment in couples seeking fertility care: Data from a prospective cohort in the United States. *Fertility andSterility* 2010;93(7):2169-74
8. Özbek H. Cinsel ve Jinekolojik Sorunların Tedavisinde Bitkilerin Kullanımı *Van Tıp Dergisi* 2005;12(2):170-174.
9. Çelik AS, Kırca N. İnfertil kadınların uyguladıkları tamamlayıcı ve destekleyici bakım uygulamaları. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2018; 21(3): 178-1889.
10. Özçelik G, Toprak D. Bitkisel Tedavi Neden Tercih Ediliyor? *Ankara Med J*, 2015, 15(2):48-58
11. Özkan FS, Karaca A, Sarak K. Complementary and alternative medicine used by infertile women in Turkey. *Afr J Reprod Health.* 2018;22: 40-8.

12. Kurt G, Aslan H. İnfertilite tedavisi alan çiftlerin kullandıkları tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları *Cukurova Med J* 2019;44(1):329-338
13. Edirne T, Arıca SG, Gucuk S, Yıldızhan R, Kolasarı A, Adalı E et al. Use of complementary and alternative medicines by a sample of Turkish women for infertility enhancement: a descriptive study. *BMC Complement Altern Med*. 2010; 10: 11.
14. Yavuz M, İşçe AÖ, Kaymakçı Ş, Bildik G, Dıramalı A. Meme kanserli hastaların tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerini kullanma durumlarının incelenmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27: 680-6.
15. Tarhan N, Arslan M, Şar S. Bazı Tıbbi Bitkiler ve Onlara Ait Mitoslar. *Lokman Hekim Dergisi*, 2016;6(1):1-9.
16. Gürkan E, Öndersev DV, Ulusoylu M, Göztaş Z, Dinçşahin N: Bitkisel Tedavi. Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayın No: 19, İstanbul, 2003.
17. Ayaz S, Efe SY. Traditional practices used by infertile women in Turkey. *International Nursing Review*. 2010;57(3): 383-387.
18. Beşen MA. Fertilité ve Bitkiler. *Androloji Bülteni*. 2014;59: 286-289.
19. Alay İ, Dagdeviren H, Kanawati A, Eren E Kaya C. Jinekoloji Polikliniğine Başvuran Hastalarda Tamamlayıcı Alternatif Tıp Uygulamalarının Kullanımı. *Ahi Evran Med J*. 2018;2(3):53-57.
20. Fabian E, Elmadfa I. Influence of daily consumption of probiotic and conventional yoghurt on the plasma lipid profile in young healthy women. *Ann Nutr Metab* 2006;50: 387-93.
21. De La Cruz JB, Quintero L, Villalobos MA, Sánchez de la Cuesta F. Lipid peroxidation and glutathione system in hyperlipidemic rabbits: influence of olive oil administration. *Biochem Biophys Acta* 2000;1485: 36-44.
22. Akgül T, Doğanekin E, Ağras K. İdiyopatik erkek infertilitesinde probiyotiklerin yeri. *Androl Bul* 2019;21: 67-71.
23. Güngör SZ, Aygün BK. Üreme Sağlığı ve Probiyotikler Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi 2019; 2(4):123-126.
24. Özkan A. Çocukluk çağı kanserlerinde tamamlayıcı ve alternatif tıp. *Klinik Gelişim* 2007;20: 179-80.
25. Oranzo JA, Scott JG. Diagnosis and treatment of obesity in Adults: An Applied EvidenceBased Review. *J Am Board Fam Pract* 2004;17: 359-69.
26. Kılıç Ü, Geyik Ö, Oğuz A, Balkan F, Ersoy R, Çakır B. Obezite Hastalarında Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Yaklaşımları *Turkish Medical Journal* 2009;3(3):145-50.
27. Avcıbay B, Kızılkaya Beji N. İnfertilite tedavisinde tamamlayıcı/alternatif tıp uygulamaları. *Kadın Cinsel Sağlığı* 2016; 71-4.
28. Oron G, Allnutt E, Lackman T, Sokal-Arnon T, Holzer HJ, Tafman J. A prospective study using Hatha Yoga for stress reduction among women waiting for IVF treatment, *Reproductive BioMedicine Online* 2015; 30 (5):542-8.
29. Valoriani V, Lotti F, Vanni C, Noci MC, Fontanarosa N, Ferrari G, et al. Hatha-yoga as a psychological adjuvant for women undergoing IVF: a pilot study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;176: 158-162.
30. Baer RA. Mindfulness training as a clinical intervention: A conceptual and empirical review. *Clinical Psychology: Science and Practice*. 2003;10(2): 125-143.
31. Özer Ö, Songur C. Türkiye'nin Dünya Sağlık Turizmindeki Yeri ve Ekonomik Boyutu Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi 2012;4(7):69-81.
32. İnal E, Aydın G, Keleş I, Alptekin DÖ, Ensari MC. Jüvenil İdiyopatik Artritte Tedavi Yaklaşımı. *KÜ Tıp Fak Derg* 2011; 13(1) :1-14.
33. Körükçü Ö, Kukulcu K. Obezitenin Üreme Sistemi Üzerine Etkisi *TAF Prev Med Bull* 2011; 10(2): 231-238.
34. Simkin, P.P. ve O'hara, M. (2002). Nonpharmacologic relief of pain during labor: systematic reviews of five methods. *American Journal of Obstetric & Gynecology*. 186(5),131-59.
35. Stephenson NL, Dalton JA. Using reflexology for pain management. A review *J. Holist. Nurs.* 2003;21: 179-191.
36. Levy I, Attias S, Lavee TS, Avneri O, Cohen G, Balachsan S, Sagi S, Schiff E. The effectiveness of foot reflexology in reducing anxiety and duration of labor in primiparas: An open-label randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2020;38: 1-9.
37. Mobini-Bigdoli M, Taghadosi M, Gilasi H, Farokhian A. The effect of hand reflexology on anxiety in patients undergoing coronary angiography: A single-blind randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2017;27: 31-36.
38. Coulson C, Jenkins J. Complementary and alternative medicine utilisation in NHS and private clinic settings: a United Kingdom survey of 400 infertility patients. *J Exp Clin Assist Reprod*. 2005;2: 5.

İntragastrik Obezite Balonu'nun Karanlık Yollarda Gizemli Kayboluşu: İki Olgu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Intragastric Obesity Balloon's Mysterious Vanishing in the Dark Alleys: Two Cases and Review of the Literature

Sezgin BARUTCU, Abdullah Emre YILDIRIM, Bugra Tolga KONDUK

Division of Gastroenterology, Faculty of Medicine, University of Gaziantep, Gaziantep, Turkey.

Özet

Obezite ile ilişkili morbidite ve mortalite Hipokrat döneminden beri bilinmektedir. Obezite dünya çapında salgın boyutuna ulaşmış ve son zamanlarda daha ciddi bir tıbbi, sosyal ve ekonomik sorun haline gelmiştir. Yaşam tarzı değişikliği ve farmakoterapinin sınırlı bir yararı vardır. Bariatrik cerrahi, uzun süreli kilo azaltmanın etkili bir yöntemi olup aşırı kilonun yaşamı tehdit eden komplikasyonlarını da azaltmaktadır. Daha az invaziv, daha güvenli ve daha ucuz endoskopik tedaviler cerrahiye alternatif olabilir. İntragastrik obezite balonu, bu amaçla dünya çapında uygulanan popüler bir yöntemdir. Patlamış balonun yer değiştirmesine bağlı bağırsak tıkanıklığı, bu prosedürün nadir fakat hayatı tehdit eden bir komplikasyonudur.

Anahtar Kelimeler: Sönmüş balon, İntragastrik balon komplikasyonu, Luminal obezite tedavisi

Abstract

The morbidity and mortality associated with obesity have been known since the time of Hippocrates. Obesity has reached epidemic proportions worldwide and becomes a more serious medical, social, and economic problem recently. Lifestyle modification and pharmacotherapy have limited benefit. Bariatric surgery is an effective method of durable weight reduction with risks of life treating complications. Less invasive, safer and cheaper endoscopic therapies may be an alternative to surgery. The intragastric obesity balloon is a popular tool performed worldwide. Intestinal obstruction due to migration of deflated balloon is a rare but life-threatening complication of this procedure.

Key words: Deflated balloon, Luminal obesity treatment, Intragastric balloon complication

Yazışma Adresi: Sezgin BARUTÇU, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, Gaziantep, Türkiye, Telefon: 0342 3416689, Mail: sezginbarutcu@hotmail.com

ORCID No(Sırasıyla): 0000-0003-0823-3215, 0000-0002-4386-9297, 0000-0002-9138-9984

Geliş tarihi: 22.05.2020

Kabul tarihi: 08.07.2020

DOI: Doi:10.17517/ksutfd.741480

INTRODUCTION

Obesity is becoming more prevalent cause of chronic health problems including impaired quality of life, decreased life expectancy, and increased financial pressure on health-care systems throughout the world. The prevalence of obesity has increased dramatically over the past thirty years, and is now approaching 35% in men and 40% in women.(1) Many strategies have been developed to promote weight loss including lifestyle modifications, medications, and restrictive and/or malabsorptive surgical techniques; however a few of them are effective and permanent. Intra-gastric balloons (IGB) are temporary, reversible, free-floating, space-occupying devices which are placed endoscopically into the stomach and inflated either with air or more commonly with saline to decrease the free volume of stomach and provide an early satiety sensation which are used mainly to obtain initial weight reduction in the super-obese patients prior to bariatric surgery and in morbidly obese patients who are not fit for surgery (2). Also IGB therapy may fill the gap between weight loss drugs and surgery. However, most of the patients can safely lose weight without complications or with minimal complications with this treatment method (3). Although it is a safe method, many complications related to IGB can be seen. These are obstruction due to the movement of the IGB, gastroesophageal reflux with severe esophagitis and upper gastro-intestinal bleeding, especially during balloon insertion or removal (4). Intestinal obstruction due to migration of deflated balloon is a rare but life-threatening complication of the procedure. Here we present two cases of spontaneous Heliosphere® intra-gastric obesity balloons' (Helioscopie, Vienne, France) deflation and pass gastrointestinal tract without major complication.

CASE-1

A 46-year-old woman was admitted to our obesity clinic with complaints of weight regain after placement of IB. According to our records, an air-filled Heliosphere Bag® Intra-gastric Balloon (HIB) had been introduced in her stomach for morbid obesity 11 months ago. HIB is a device which has 720 cm³ of volume, 11cm in diameter and less than 30 grams in weight. Tolerance was very good, limited only to some dyspeptic symptoms during the first day after insertion. She initially had lost a significant amount of weight after the procedure, exactly 26 kilograms, for the first six months which lead to a decline of 8.57 kg/m² in body mass index detected during routine control. The abdominal x-ray control after procedure showed the presence of the HIB in her stomach. We recommended that HIB should have been removed approximately six months after the placement because of the risk of spontaneous balloon deflation which may have resulted in migration. Despite all warnings she had postpro-

cedure HIB removal because of continuing to lose weight. At the 11th month of the procedure, she was admitted to outpatient clinic, complained that weight loss had stopped, and on the contrary she started to gain weight in the last month. In this period no complaints indicating intestinal obstruction were exist. Her past medical history was significant only for diabetes mellitus controlled with oral anti diabetics, and psychiatric disorder with anxiety.

She underwent an esophagogastroduodenoscopy (EGD) with intention to remove the HIB. However at the time of the EGD, it was noted that the HIB was no longer present. An urgent abdominal X-ray also did not show the HIB. Computed tomography of the abdomen was performed to determine the location of the HIB and abdomen Computed tomography was normal. Endoscopic and radiological findings suggested that the balloon had passed through the gastrointestinal tract by natural ways in the stool without causing any complaints. Interestingly the patient was not aware of this incident and she complained only for intermittent constipation.

CASE-2

A 36-year-old woman was admitted to our outpatient clinic to obtain information about endoscopic therapies for obesity. She had no history of chronic diseases and surgery. She also had tried lifestyle modifications and diets for a couple of times but she could not lose weight. On admission, her body mass index was nearly 39 kg/m² and her upper gastrointestinal endoscopy was totally normal. After initial assessment, HIB was introduced in stomach. HIB inflated to 600 cm³ of volume, and 10 cm in diameter. In the following week abdominal x-ray control showed that the inflated balloon was intact in the stomach, and we had planned to remove balloon six months after as recommended by the manufacturer. After the first week, patient continued to come to clinic controls monthly. In the first three months, she lost 13 kilograms. After the first three months, weight loss slowed down to two kilograms monthly and the patient was lost to follow-up. At the 8th month of procedure she admitted to our clinic to have her balloon removed. She told us that her weight loss stopped after 5 months, she has been regaining weight since then, and had no complaints except for weight gain. She underwent EGD with intention to remove the HIB but as in first patient the balloon was not detected in the stomach. An urgent abdominal CT was performed but again the balloon was not detected. Hence, we thought that the balloon had passed through the gastrointestinal tract without causing complaints. Similar to the first case, this patient also had not noticed the balloon in her stool.

The changes of body mass index and weights of both patients during the follow-up period were summarized in **Figure 1**.

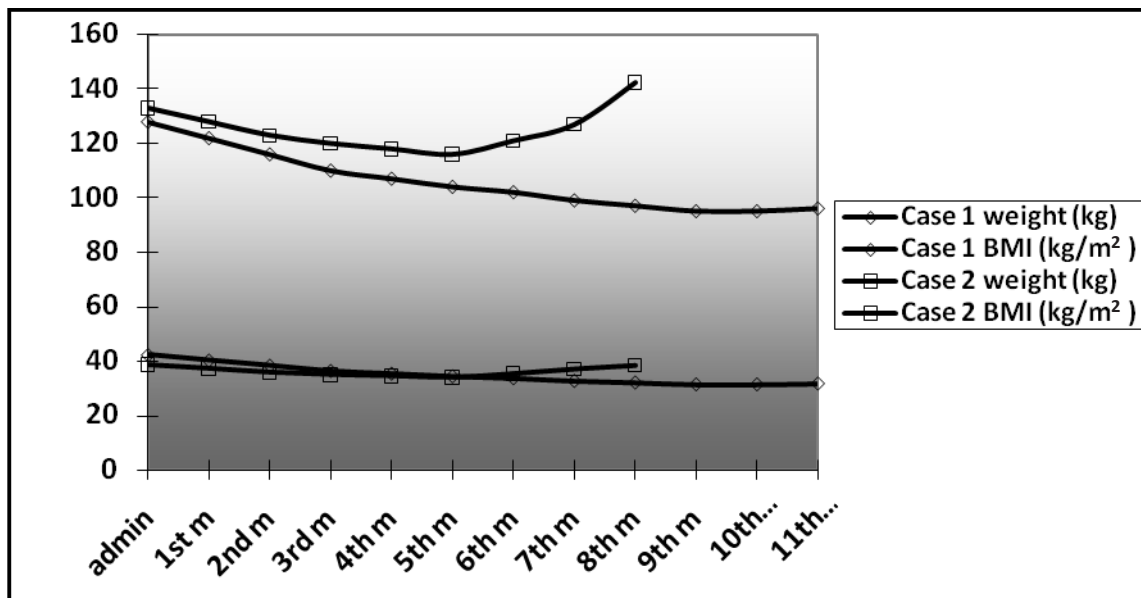


Figure 1. The changes of body mass index and weights of both patients during the follow-up period

Table 1. Advantages and disadvantages of most used two type balloons in worldwide.

	Heliosphere® Bag balloon	BIB® balloon
Advantage	Weights only 30gr (lighter) Better tolerance in early period	Very low complication rate Easy removal
Disadvantage	Spontaneous partial deflation rate high Difficult removal Absence of leakage marker (methylene blue) About 45% more expensive in Turkey	Heavier (700gr) Digestive intolerance Early removal requirements

DISCUSSION

Bariatric surgical procedures are the most effective and enduring treatment for morbid obesity but are associated significant complications. Operative therapies are not suitable for all obese patients or are not well accepted by all operation candidates. There is a growing need for less-invasive procedures as effective as surgery. A less invasive endoluminal method for the treatment of obesity, namely intragastric obesity balloons, can be an option for this group of patients. Endoscopic IGB can be performed for obese patients who reject bariatric surgery, morbidly obese (BMI>40), superobese patients (BMI>50) in preparation for bariatric operations and patients with BMI between 30 and 35 with other comorbidities (5,6)

The first air-filled balloons placed intragastrically for weight loss were introduced in the 1980s. Early devices

(Garren-Edwards, Ballobes, Taylor and Wilson-Cook balloons) had sharp edges and because of structural and placement difficulties, they had excessive failure and complication rates (7). In recent years a silicone saline-filled balloon “BioEnterics intragastric balloon (BIB)” and a new air-filled intragastric balloon, the HIB was introduced, respectively. More recent models of the intragastric balloons have demonstrated a very low complication rate, and satisfactory outcomes as a result of better design, endoscopic insertion under direct vision, and easy removability (8). These devices follow the proposed criteria for ideal intragastric balloons while they have their own advantages and disadvantages (**Table 1**). Both of them seem to achieve good results concerning weight loss although some worrisome data about their safety has been reported in case reports.

Reported complications include esophagitis, esophageal erosions, gastroesophageal reflux, nausea, vomiting, abdominal discomfort, dehydration, hypokalemia, peptic ulcers, gastric perforation, balloon rupture and gastric obstruction. Approximately 7% of patients are intolerant to IB. In a large case series and a meta-analysis complication rates are reported as follows; esophagitis (1.27%), gastric perforation (0.21%), gastric outlet obstruction (0.76%), gastric ulcer (0.2%), balloon rupture (0.36%) and death (0.07%) (9,10).

Significant complications connected with IB implantation such as intestinal obstruction, and perforation are rarely observed 0.2% (11). Over the years, many intestinal obstruction cases due to spontaneous deflation with migration of the balloon into the small bowel were reported in the literature (12).

The common presenting symptoms of these cases are crampy abdominal pain, nausea, and acute onset vomiting. In a case of migration several ways would be followed; observation till to evacuation of the balloon, endoscopic removal or surgical interventions. Intestinal obstruction risk is significantly higher when balloons are left in place longer than the recommended period (13). In the majority of cases, patients were inserted with BIB. Only few HIB cases were reported which caused intestinal obstruction and require surgical enterostomy under laparotomy or laparoscopy (14). In literature search, at the time of removal HIB were not found in the stomach in three cases, and as our patients abdominal x-rays and CT scan were negative. It was concluded that they had passed in the stool without causing any complaints and clinical findings as in our case (8, 15).

Intestinal obstruction and perforation requiring surgery are extremely rare complications of IB. Complications reported in the literature with BIB are more than with other balloons. The reason for why complications requiring surgery are reported more may be explained by the longstanding usage of BIB. It has been suggested as the experience with HIB increased over years, high spontaneous partial deflation rate is a disadvantage, and important risk for migration. This fact indicates that the HIB probably has inadequate resistance to acidity. Despite this overt disadvantage, the good news is that self-deflations without migration which may lead to surgical intervention rarely occur. HIB has a double-layer structure with a polyurethane reservoir, and an external silicone envelope. Thus self-deflated balloon cannot migrate beyond the pylorus. This would be the possible mechanism.

Patients with self-deflated balloon may not always be as lucky as our cases. Risk of migration, intestinal obstruction, and life-threatening complications always could exist. Unlike BIB, HIB does not have a leakage marker such as methylene blue, thus self deflation may not be recognized instantaneously. Nevertheless, during follow-up weight regain may be a clue for partial self-deflation, and early intervention may prevent life-threatening complications.

Conflicts of Interest Statement: None of the authors had any financial or personal relationships with other individuals or organizations that might inappropriately influence their work during the submission process.

duals or organizations that might inappropriately influence their work during the submission process.

Research Contribution Rate Statement Summary:

The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

REFERENCES

1. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA* 2016; 315: 2284-2291
2. Farina MG, Baratta R, Nigro A, Vinciguerra F, Puglisi C, Scembri R et al. Intra-gastric balloon in association with lifestyle and/or pharmacotherapy in the long-term management of obesity. *Obes Surg.* 2012; 22: 565-71.
3. Abeid M, Kaddah T, Zaitoun NA, Alsamman MA. Efficacy and Safety of Intra-gastric Balloon Placements in 1600 Case, an Experience from the Middle East. *Obes Surg.* 2019;29(7):2087-2091.
4. Abou Hussein BM, Khammas AA, Al Ani AM, Swaleh AH, Al Awadhi SA, El Tayyeb YH et al. Gastric Perforation following Intra-gastric Balloon Insertion: Combined Endoscopic and Laparoscopic Approach for Management: Case Series and Review of Literature. *Obes Surg* 2016;26:1127-32.
5. Velotti N, Bianco P, Bocchetti A, Milone M, Manzolillo D, Maietta P et al. Acute complications following endoscopic intra-gastric balloon insertion for treatment of morbid obesity in elderly patients. A single center experience. *Minerva Chir.* 2020;75(2):72-76.
6. Doldi SB, Micheletto G, Perrini MN, Rapetti R. Intra-gastric balloon: another option for treatment of obesity and morbid obesity. *Hepatogastroenterology* 2004;51:294-7
7. Hogan RB, Johnston JH, Long BW, Sones JQ, Hinton LA, Bunge J et al. A double blind, randomised, sham controlled trial of the gastric bubble for obesity. *Gastrointest Endosc.* 1989; 35: 381-5.
8. De Castro ML, Morales MJ, Del Campo V, Pineda JR, Pena E, Sierra JM et al. Efficacy, safety, and tolerance of two types of intra-gastric balloons placed in obese subjects: a double-blind comparative study. *Obes Surg.* 2010; 20: 1642-6.
9. Genco A, Bruni T, Doldi SB, Forestieri P, M Marino M, Busetto L et al. Bioenterics intra-gastric balloon: the Italian experience with 2515 patients. *Obes Surg.* 2005;15:1161-4.
10. Dumonceau JM. Evidence-based review of the Bioenterics intra-gastric balloon for weight loss. *Obes Surg.* 2008;18:1611-7.
11. Dąbrowiecki S, Szczyński W, Popławski C, Sosnowski D. Intra-gastric Balloon (BIB system) in the treatment of obesity and preparation of patients for surgery-own experience and literature review. *Pol Przegl Chir.* 2011;83:181-7.
12. Hegade VS, Sood R, Douds AC. Small bowel obstruction induced by spontaneous partial deflation of an intra-gastric balloon. *Ann R Coll Surg Engl.* 2012; 94:171-3.
13. Stavrou G, Tsaousi G, Kotzampassi K. Life-threatening visceral complications after intra-gastric balloon insertion: Is the device, the patient or the doctor to blame? *Endosc Int Open.* 2019;7(2):122-129.
14. Drozdowski R, Wyleżół M, Frączek M, Hevelke P, Giaro M, Sobanski P. Small bowel necrosis as a consequence of spontaneous deflation and migration of an air-filled intra-gastric balloon-a potentially life-threatening complication. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne.* 2014;9:292-6.
15. Forestieri P, De Palma GD, Formato A, Giuliano ME, Monda A, Pilone V et al. Heliosphere Bag in the treatment of severe obesity: preliminary experience. *Obes Surg.* 2006;16:635-7.

Torakoabdominal Anevrizmanın Cardiatis Çok Katmanlı Akış Modülatörü ile Tedavisi

Treatment of a Thoracoabdominal Aneurysm with the Cardiatis Multilayer Flow Modulator

Çağlar ÖZMEN¹, Arzu SHAHVERENOVA², Mustafa DEMIRTAS¹

¹ Çukurova University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Adana, Turkey

² Çukurova University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Adana, Turkey

Özet

Torakoabdominal aort anevrizmalarının perkütan tedavisi son yıllarda giderek daha fazla kullanılan bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bağlamda, Cardiatis çok katmanlı akış modülatör stentleri kullanımının öne çıktığı göze çarpmaktadır. Cardiatis çok katmanlı akış modülatörü ile tedavi edilen torakoabdominal aort anevrizmalı olgumuzu sunuyoruz. 78 yaşında kadın hasta karın ağrısı şikayeti ile hastaneye başvurdu. Bilgisayarlı tomografide (BT) en geniş yeri 50 mm çapında olan abdominal aort anevrizması saptandı. Hasta cerrahiye reddettiği için hastanın Cardiatis ile tedavi edilmesine karar verildi. Anjiyografik görüntüleme altında, 16x40, 16x80 ve 16x80 mm'lik üç Cardiatis çok katmanlı stent arka arkaya distal torasik aorttan 1 cm'lik bir over-lap olacak şekilde implante edildi. Kontrol anjiyografisinde stentin iyi bir pozisyonda olduğu ve anevrizmal segmentin tamamen kapatıldığı görüldü. BT taramasında, 6 ay ve 24 ay takip sürecinden sonra anevrizmanın gerilediği görüldü. Cardiatisin karmaşık anevrizmalar için kullanımı, etkinlik ve güvenilirliği tam olarak aydınlatılmadığı sürece tartışma konusu olmaya devam edecektir. Sonuç olarak, hastamızın başarılı ve hayat kurtarıcı tedavisine rağmen, karmaşık anevrizmalar için akış yönelimli stent kullanımı sadece tedavi alternatifi olmayan karmaşık anatomili vakalarla sınırlandırılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Cardiatis çok katmanlı akış modülatörü, Endovasküler tedavi, Karmaşık anevrizmalar

Abstract

Percutaneous treatment of thoracoabdominal aortic aneurysms have been increasingly used in recent years as a treatment method. The Cardiatis multilayer flow modulator (CMFM) stents have been used for aneurysms treatment. We present a case with the Cardiatis multilayer flow modulator in treatment of thoracoabdominal aortic aneurysms. A 78-year-old female patient applied to our hospital with abdominal pain. A computed tomography scan showed an aneurysm of the abdominal aorta with a maximal diameter of 50 mm. The patient refused open surgery, so we decided to treat the patient with Cardiatis. In an angiography, 16x40, 16x80 and 16x80 mm three Cardiatis multilayer stent were consecutively inserted with an overlap of 1 cm from the distal thoracic aorta. At control angiography a suitable position of the stent was observed and the aneurysmal segment was completely closed. A CT scan showed regression of the aneurysm with developing partial thrombus after the 6 month and 24 month follow-up process. The use of CMFM for complex aneurysms will stay as a matter of debate unless their safety and efficacy will be unraveled. In conclusion, even though the treatment of our patient has been succesful, the use of flow-diverting stents for difficult anatomical aneurysms should only be evaluated in cases with limited treatment options.

Keywords: Cardiatis multilayer flow modulator, Complex aneurysms, Endovascular therapy

Yazışma Adresi: Çağlar ÖZMEN, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, Adana, Türkiye Telefon: 05325839441,

Mail: caglarozm@hotmail.com

ORCID No(Sirasıyla): 0000-0002-7285-991X,0000-0003-1742-8831,0000-0003-3560-7489

Geliş tarihi: 01.02.2020

Kabul tarihi: 26.06.2020

DOI: 10.17517.ksutfd.683218

INTRODUCTION

Thoracoabdominal aortic aneurysms (TAAA) if untreated, the aneurysms may grow larger and cause death due to rupture (1). The main goal when treating TAAA is to prevent rupture and death (2). Percutaneous treatment methods have been increasingly used since they are shown to shorten the duration of intensive care and hospitalization and have lower rates of mortality and morbidity (3,4).

Flow-diverting stents have been developed to decrease flow rate in the aneurysm sac and establish thrombosis while preserve flow in the branch vessels and main artery. The Cardiatis multilayer flow modulator (CMFM) is a self-expanding, bare, and twisted wire tube of metallic cobalt alloy wire built in multiple interconnecting layers (5). Due to the absence of fenestrations or branches, there is no need for additional intervention of side branches, which might save radiation

vulnerability, contrast amount, time, and costs (6). Recently, studies have been published about the promising treatment of the CMFM in juxtarenal aneurysms, visceral, peripheral, and complex TAAA (7). Our knowledge about the efficacy and the pretreatment with CMFM for aortic aneurysms are still insufficient. We present the case of TAAA treated with CMFM.

CASE PRESENTATION

A 78-year-old female patient, with a medical history of dyslipidemia and diabetes mellitus and was applied to our hospital with abdominal pain. A computerized tomography (CT) scan showed an aneurysm of the aorta, starting from the proximal segment of the abdominal aorta and extending pre-celiac trunk, with a maximal diameter of 50 mm (**Figure 1**).

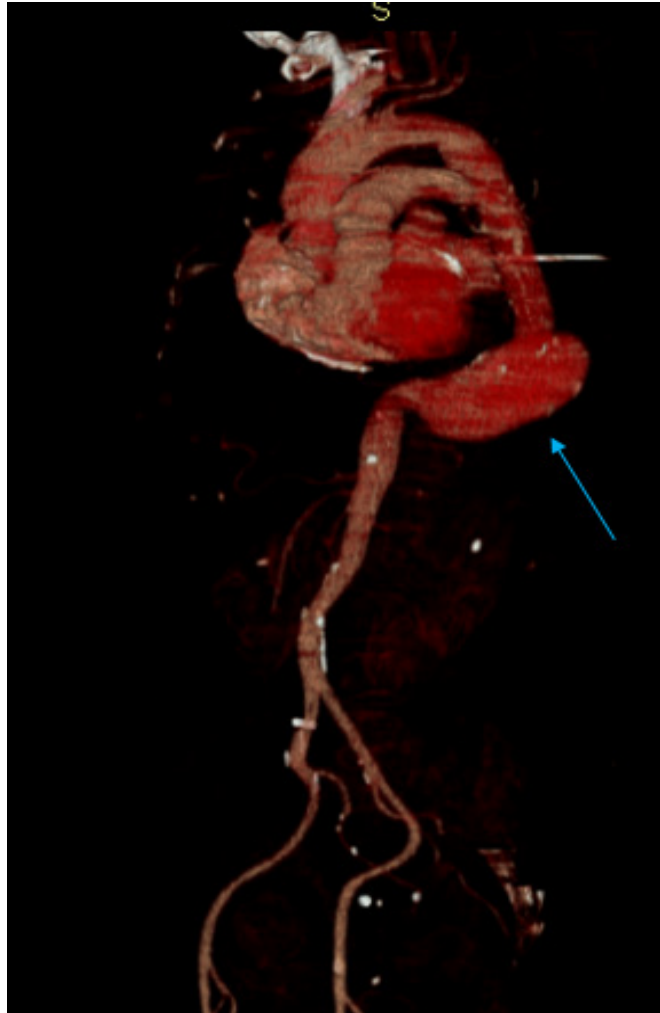


Figure 1. CT scan showed an aneurysm, starting from the proximal abdominal aorta and extending pre- celiac trunk

The patient refused open surgery, so we agreed on applying the patient a flow-diverting stent to maintain blood flow from the visceral arteries and decrease pressure from the aneurysm. A written informed consent form was obtained from the patient.

Percutaneous puncture of the right femoral artery was performed under local anesthesia, and then a 9-F sheath was deployed. The angiography showed voluminous thora-

coabdominal aneurysms: aneurysms of the descending and suprarenal aorta. Then a 16x40, 16x80 and 16x80 mm three Cardiatis multilayer stent (Cardiatis SA, Isnes, Belgium) was placed successively with an overlap of 1 cm from the distal thoracic aorta to the infrarenal artery segment. At control angiography a suitable position of the stent was observed and the aneurysmal segment was completely closed (**Figure 2**).



Figure 2. Angiography showed a good position of the stent. Aneurysmal segment was completely closed.

The treatment lasted less than 55 minutes, and the sheath was removed after the end of 4 hours. The patient was discharged on postoperative day 2 with clopidogrel and acetylsalicylic acid medication. Six months after CMFM implantation, CT scan showed that the flow in the aneurysm and overstented branch arteries were preserved (**Figure 3**).

A CT scan showed regression of the aneurysm with developing partial thrombus after the 24 month follow-up process (**Figure 4**).

DISCUSSION

A number of randomized studies have proven that thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) and endovascular aortic repair (EVAR) in patients with proper aortic anatomy is reliable (8-11). Complex aneurysms are not suitable for “classical” TEVAR or EVAR procedures, but may be approp-

riate with flow-diverting stents. In our case, after stent implantation, the aneurysm has stabilized, indicating that the stent immediately decreased the pressure in the aneurysm. But a portion of the aneurysmal segment continued in the middle part of the stent. During the follow-up, kidney function was preserved and the side branches remained patent.

The CMFM is a braided metal tube that is interconnected in multiple layers. Several randomized studies have proven how the flow-modulating principle of the multilayer stent functions based on both there are collaterals and whether or not the configuration of the aneurysm (12-14). Recently, multiple studies have been published about the CMFM but the majority is case reports includes the treatment of visceral and renal artery aneurysms, with only short-term follow-up (15,16). In the largest series so far, Ruffino and co-workers 5 at 12 different centers treated 19 patients with true visceral

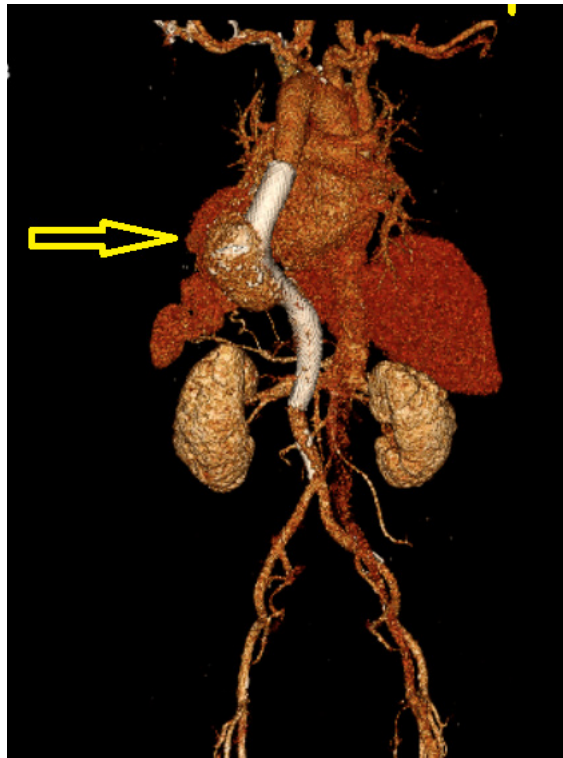


Figure 3. Six months after CMFM implantation, CT scan showed that the flow in the aneurysm and overstented branch arteries were preserved.



Figure 4. A CT scan showed regression of the aneurysm with developing partial thrombus after the 24 month follow-up process

aneurysms successfully, but 2 stent thromboses occurred within 1 month. At 6 months, the stent patency and aneurysm sac thrombosis rates were 87.5%. Preoperative sizing and planning, as well as the procedure itself, can and should be optimized before unrestrained release takes place. Besides, stent-related complications (e.g., component separation, thrombosis, and migration) may develop, although these risks may be limited due to the tube configuration and large diameters. The experience of a selected group of experts in

overcoming the learning curve and possible stent-related complications is of most importance.

In conclusion, the use of the CMFM can be a simple and useful technique to treat complex TAAA. The successful treatment of complex aneurysm with the flow-diverting stents are limited only in cases without treatment options.

Conflicts of Interest and Financial Status: Our study has not been financed by an institution and institution. In

this study there is no conflict of interest among the authors on any subject.

Research Contribution Rate Statement Summary:

The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

REFERENCES

1. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H et al; ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2873-926.
2. Swerdlow NJ, Wu WW, Schermerhorn ML. Open and Endovascular Management of Aortic Aneurysms. *Circ-Res*.2019Feb15;124(4):647-661.doi:10.1161/CIRCRESA-HA.118.313186.
3. Dubost C, Allary M, Oeconomos N. Resection of an aneurysm of the abdominal aorta:reestablishment of the continuity by a preserved human arterial graft, with result after five months. *AMA Arch Surg*. 1952;64:405-8.
4. Makaroun MS, Dillavou ED, Wheatley GH, Cambria RP Gore TAG Investigators. Five-year results of endovascular treatment with the Gore TAG device compared with open repair of thoracic aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2008;47:912-8.
5. Reijnen MM, van Sterkenburg SM. Treatment of a Salmonella-induced rapidly expanding aortic pseudoaneurysm involving the visceral arteries using the Cardiatis multilayer stent. *J Vasc Surg*. 2014 Oct;60(4):1056-8. doi: 10.1016/j.jvs.2013.07.102.
6. De Vries JP. Treatment of complex thoracoabdominal or juxta-renal aortic aneurysms with a Multilayer stent. *J Endovasc Ther*. 2012 Feb;19(1):125-7. doi: 10.1583/11-3398C.1.
7. Zhang Y, Lu Q, Jing Z. Multilayer stents, a new progress in the endovascular treatment of aneurysm. *Chin Med J* 2013;126:536e41.
8. Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein D. United Kingdom EVAR Trial Investigators. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2010;362:1863e71.
9. De Bruin JL, Baas AF, Buth J, Prinssen M, Verhoeven EL, Cuypers PW et al. Dream Study Group. Long-term outcome of open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2010;362:1881e9.
10. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, Padberg Jr FT, Matsumura JS, Kohler TR et al. Open Versus Endovascular Repair (OVER) Veterans Affairs Cooperative Study Group. Outcomes following endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm: a randomized trial. *JAMA* 2009;302:1535e42.
11. Bavaria JE, Appoo JJ, Makaroun MS, Verter J, Yu ZF, Mitchell RS et al. Endovascular stent grafting versus open surgical repair of descending thoracic aortic aneurysms in low-risk patients: a multicenter comparative trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133(2):369e77.
12. Augsburg L, Farhat M, Asakura F et al. Hemodynamical effects of Cardiatis braided stents in sidewall aneurysm silicone models using PIV. Available at: <http://www.cardiatis.com/images/stories/info/etude%20luca%20in%20vitro.pdf>. Last accessed October 30, 2011.
13. Bonneau M, Kang C. Assessment of peripheral multilayer stent technology in pig-model aneurysm. Available at: <http://www.cardiatis.com/images/stories/info/06-aortic-vein-pig-model.pdf>. Last accessed October 30, 2011.
14. Wailliez C, Coussement G. CFD study of multilayer stent haemodynamics effects in abdominal aortic aneurysms. Available at: http://www.cardiatis.com/images/stories/info/fluid-19%28105%29_c_wailliez_g.coussement_fpms.pdf. Last accessed October 30, 2011.
15. Balderi A, Antonietti A, Pedrazzini F, Sortino D, Vinay C, Grosso M. Treatment of a hepatic artery aneurysm by endovascular exclusion using the multilayer Cardiatis stent. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33:1282-1286.
16. Meyer C, Verrel F, Weyer G, Wilhelm K et al. Endovascular management of complex renal artery aneurysms using the multilayer stent. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011;34:637-641.

Bevasizumab'a İyi Cevap Veren, Radyoterapi ve Temozolomid Tedavisine Yanıtsız Bir Erişkin Spinal Kord Astrositomu: Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi

Radiotherapy and Temozolomide Non-Responsive Adult Spinal Cord Astrocytoma with a Good Response to Bevacizumab: A Case Report and Literature Review

Aysegul UCUNCU KEFELI¹, Suleyman HALIL²

¹ Kocaeli University School of Medicine, Department of Radiation Oncology, Kocaeli, Turkey

² Kocaeli State Hospital, Division of Medical Oncology, Kocaeli, Turkey

Özet

Spinal kord astrositomlarının (SKA) görülme sıklığı çok düşüktür ve bu insidans azlığı nedeniyle bu tümörlerin yönetimi zordur. Bu vakada, rekürren SKA'lı bir hastada, radyoterapi (RT) ve temozolomid (TMZ) dahil olmak üzere önceki tedavilerden fayda görmeyen bir hastada bevasizumab ile görülen iyi yanıtı bildirmekteyiz. Bevasizumab, yüksek dereceli gliomlarda yaygın olarak kullanılan ve SKA'lar için umut vaat eden bir anjiyogenez inhibitörüdür, ancak SKA'larda bevasizumab kullanımı hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. Bu yazıda, düşük dereceli SKA'lı bir vakada bevasizumab ile tama yakın cevap bildirerek literatüre önemli bir katkı eklemekteyiz.

Anahtar kelimeler: Bevasizumab, Temozolomid, Spinal kord astrositomu, Radyoterapi

Abstract

The incidence of spinal cord astrocytomas (SCAs) is very low and therefore, management of these tumors are challenging due to this paucity. In this report, a patient with a recurrent SCA was successfully treated with bevacizumab after failing to previous therapies including radiotherapy (RT) and temozolomide (TMZ). Bevacizumab is an angiogenesis inhibitor that is widely used in high grade gliomas and shows promise for SCAs but there is limited data about the usage of bevacizumab in SCAs. We herein add an important contribution to the literature by reporting a nearly total response to bevacizumab in a patient with low grade SCA.

Keywords: Bevacizumab, Temozolomide, Spinal cord astrocytoma, Radiotherapy

Yazışma Adresi: Aysegül Üçüncü KEFELİ, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi ABD, Kocaeli, Türkiye, Telefon: 0905053012982, Mail: dr_aysegull@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-0167-8636,0000-0001-9038-4455

Geliş tarihi: 09.07.2020

Kabul tarihi: 05.08.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.767351

INTRODUCTION

Intramedullary spinal cord tumors (IMSCTs) are rarely seen tumors which account for 2-4% of central nervous system tumors. Spinal cord astrocytomas (SCAs) comprise only 30 to 40% of them with the remaining most common ones are ependymomas, and then rarely hemangioblastomas, gangliogliomas, germinomas, primary central nervous system (CNS) lymphomas, melanomas and metastasis from a primary malignancy (1). SCAs are difficult to manage due to low incidence rates and limited number of studies in the literature. Most SCAs are low grade (WHO grade II) but they are mostly infiltrative in nature (2). Maximal safe surgical resection is the only curative treatment option but total resection was reported as a difficult procedure (3). Observation is appropriate in totally resected tumors, while in subtotaly resected and recurrent tumors, the role of adjuvant radiotherapy (RT) and chemotherapy (CT) is not clear (1,4,5).

Here, we describe a patient with an inoperable recurrent SCA, who showed progression after radiotherapy and temozolomide (TMZ) treatment but surprisingly showed a good treatment response to bevacizumab. While addressing this case, we reviewed the literature for the evidence based role of chemotherapy in the treatment of SCAs.

CASE PRESENTATION

A 44-year-old woman presented with back and leg pain in July 2012, started 15 months ago and progressed for 6 months. Thoracolumbar magnetic resonance imaging (MRI) showed an intradural intramedullary 19x16.8x10 mm mass located at T12-L1 level obstructing the spinal canal and compressing the spinal cord, which was hyperintense in T1 weighted images, hypointense in T2 weighted images, without contrast enhancement in postcontrast series. In her neurologic examination, she had normal muscle strength on the upper extremities but she had left sided leg weakness 1+/5 on the left lower limb. Her reflexes were intact and she had no bowel and bladder incontinence. Total laminectomy was performed at T11-L1 level and the mass was resected totally with neuro-navigation method. Pathology examination showed diffuse astrocytoma WHO grade 2. Postoperative MRI showed no residual mass and adjuvant radiotherapy and chemotherapy were not given. After 5 years of follow up in November 2017, patient presented with bilateral lower extremity weakness and at this time, MRI of whole spine showed dural nodular enhancement and contrast enhanced lesions in T12-L1-L2, T5 and also at T9 vertebra level (**Figure 1A**).

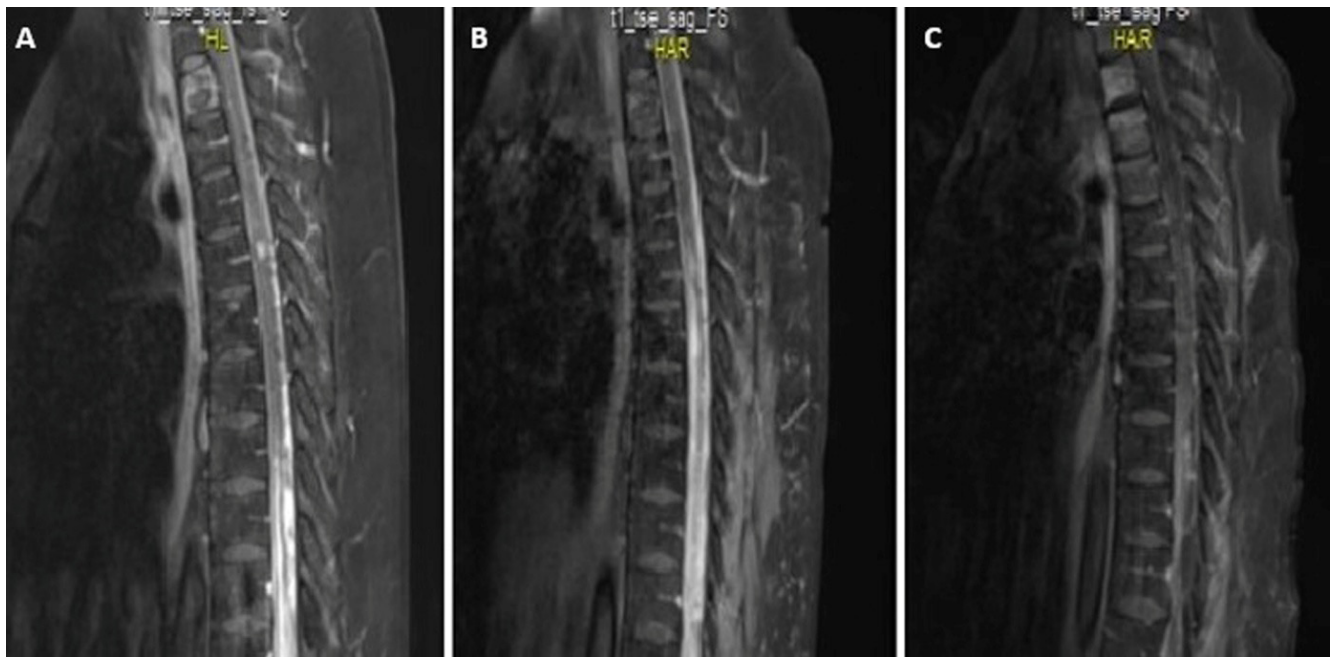


Figure 1. T1 contrast enhanced sagittal magnetic resonance imaging of thoracic region of the patient. A) At the T5 vertebra level 8x7 mm homogenously contrast enhanced intramedullary lesion (shown with an arrow) and dural heterogeneous contrast enhancement from T5 to L2 level, seen before radiotherapy (RT) and temozolomide (TMZ). B) Same lesion 9x8 mm and an increase in the contrast enhancement, after RT and TMZ therapy C) Regression of the tumors of the patient after 14 cycles of bevacizumab therapy which shows loss of contrast enhancement of the lesions.

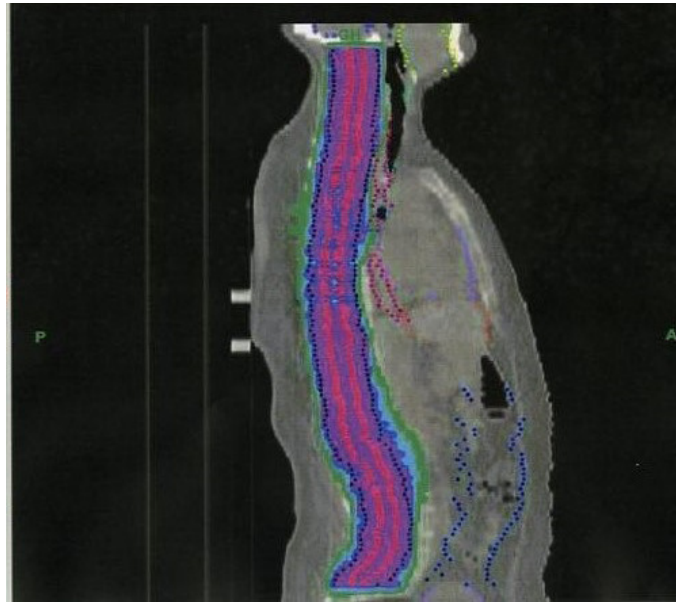


Figure 2. Sagittal view of radiation treatment area (27x1,8 cGy)

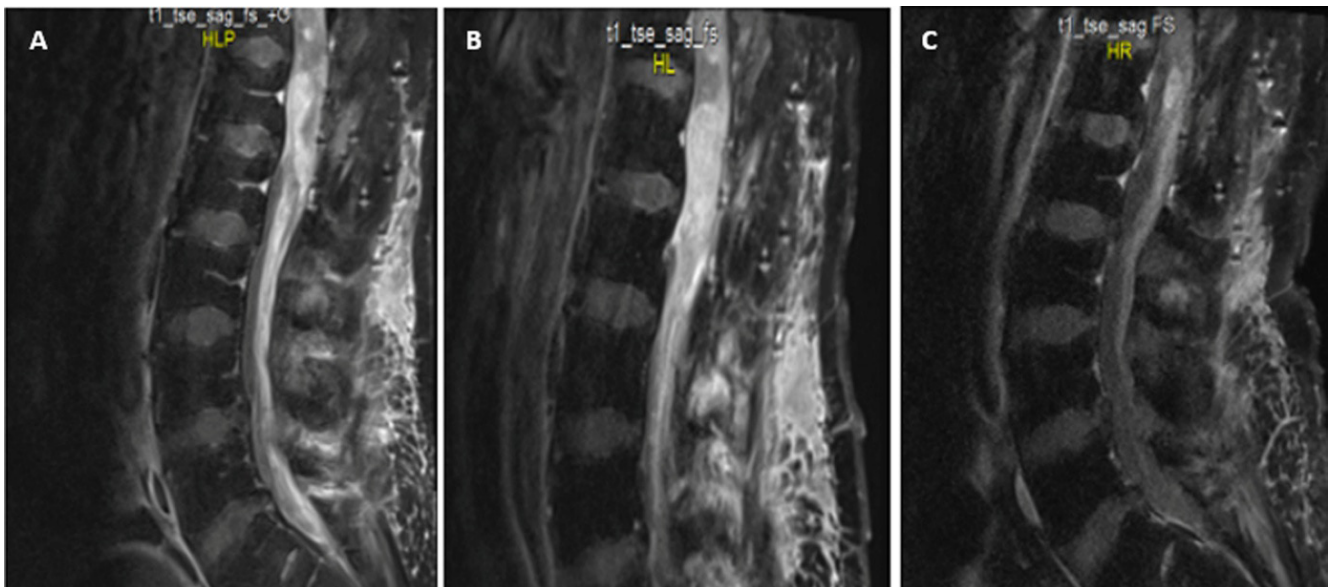


Figure 3. T1 contrast enhanced sagittal magnetic resonance images of thoracolumbar region of the patient. A) Recurrent heterogeneously contrast enhanced lesion at the level of T12-L5 obliterating the thecal sac, before radiotherapy (RT) and temozolomide (TMZ). B) Same lesion with an increase in lesion size after RT and TMZ therapy C) Nearly total response of the tumor after 14 cycles of bevacizumab therapy with loss of contrast enhancement of the tumor

To exclude metastatic disease whole body was scanned with tomography and did not show any other lesions. Because lesion was considered inoperable, whole spinal cord radiotherapy was given between November 2017 and January 2018 with a radiotherapy dose of 48.6 Gy given in 27 fractions (**Figure 2**).

After radiotherapy, 3 cycles of temozolomide chemotherapy was given and MRI was performed to assess treatment response. Whole spinal MRI showed an increase in the lesion

size located at T12-L2 level. Due to progression, irinotecan (125 mg/m², every two weeks) and bevacizumab (10 mg/m², every two weeks) chemotherapy started in May 2018. Irinotecan had to be stopped due to toxicity after 3 cycles, bevacizumab was continued alone and after 4 months of treatment, MRI showed regression and loss of contrast enhancement in all of the lesions (**Figure 3**). The patient stabilized after 14 cycles of bevacizumab treatment with progression free survival duration of 13-months.

DISCUSSION

The standart treatment of newly diagnosed SCAs is gross total or subtotal safe resection. For low grade tumors, after gross total resection, observation is done, and if there's subtotal resection, local radiotherapy is often preferred. If there's a high grade tumor, clinicians usually extrapolate the intracranial glial tumor therapy results and surgery, radiotherapy and chemotherapy decision can be made (6,7). SCAs are highly fatal tumors and low-grade tumors (WHO grade I and II) also may recur and result in death (8).

The efficacy of chemotherapy is the least studied topic in the literature and after recurrence, there is no standart therapy for recurrent and radiotherapy resistant SCAs. Chemotherapy agents like lomustine, carboplatin, vincristine, and 'eight in one' chemotherapy have been used in children which showed limited effectiveness (9-12). Temozolomide is the most commonly used agent in the reported series. A retrospective study determining the role of temozolomide for recurrent low grade spinal cord adult gliomas, revealed that the overall median time to tumor progression was 14.5 months and the median survival time was 23 months (13,14). In another study, temozolomide was given for recurrent high grade spinal cord glioma patients. Overall median time to progression was 6.6 months and the median survival time was 16.6 months (15). In the biggest patient number study including 83 patients with spinal astrocytomas, chemotherapy was administered to 41.8% of the patients (TMZ was the most commonly administered chemotherapeutic agent) and showed improved progression free survival in infiltrative astrocytomas (4). In our case, the tumor did not show any response and progressed after radiotherapy and temozolomide chemotherapy. Based on the data of irinotecan and bevacizumab treatment in high grade glial tumors in adults, patient received irinotecan (340 mg/m²) and bevacizumab (10 mg/kg) in every two weeks and after 12 weeks tumor regression was observed both clinically and radiologically.

In a retrospective study investigating the role of TMZ or bevacizumab in spinal cord high grade glioma after recurrence, median overall survival time were 16.6 months for temozolamide and 22.8 months for bevacizumab (16). The efficacy of bevacizumab for recurrent spinal cord glioblastoma was reported in a small cohort of adults (n=6), who had all failed prior therapy including surgery and TMZ-based chemoradiotherapy and radiotherapy. This study showed a median survival of 9 months (17). In a recent study with the biggest number of cases in the literature, bevacizumab used as a single agent in the treatment of recurrent and refractory pediatric low grade glioma and showed 80% objective response rate (12 of 15 patients showed radiologic response) (18). In our case, a good treatment response with bevacizumab was seen in a SCA. Although, it was a low grade SCA in the first presentation, it may transform into a high grade glioma in its recurrence and this may explain the good response with bevacizumab in a patient with known low grade SCA.

But, in addition, an in vitro study showed that combining TMZ with bevacizumab significantly reduced tumor mass and increased apoptosis of tumor cells in spinal cord which also can be an evidence for the usage of bevacizumab in SCAs (19). Therefore, bevacizumab may be a treatment option for SCAs with no alternative options.

As a conclusion, limited data about bevacizumab shows promising results in SCAs. Also, in our case, we report a partial response to bevacizumab in a patient with low grade SCA but further large studies are needed for combined and effective therapies to increase the role of chemotherapy treatment in SCAs.

Conflicts of Interest and Financial Status: Our study has not been financed by an institution and institution. In this study there is no conflict of interest among the authors on any subject.

Research Contribution Rate Statement Summary: The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

REFERENCES

1. Tobin MK, Geraghty JR, Engelhard HH, Linninger AA, Mehta AI. Intramedullary spinal cord tumors: a review of current and future treatment strategies. *Neurosurg Focus*. 2015;39(2):14.
2. Grimm S, Chamberlain MC. Adult primary spinal cord tumors. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(10):1487-95.
3. Epstein FJ, Farmer JP, Freed D. Adult intramedullary astrocytomas of the spinal cord. *J Neurosurg*. 1992;77(3):355-59.
4. Fakhreddine MH, Mahajan A, Penas-Prado M, Weinberg J, McCutcheon IE, Puduvalli V et al. Treatment, prognostic factors, and outcomes in spinal cord astrocytomas. *Neuro Oncol*. 2013;15(4):406-12.
5. Rodrigues GB, Waldron JN, Wong CS, Laperriere NJ. A retrospective analysis of 52 cases of spinal cord glioma managed with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48(3):837-42.
6. Minehan KJ, Brown PD, Scheithauer BW, Krauss WE, Wright MP. Prognosis and treatment of spinal cord astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(3):727-33.
7. Abdel-Wahab M, Etuk B, Palermo J, Shirato H, Kresl J, Yapicier O et al. Spinal cord gliomas: a multi-institutional retrospective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(4):1060-71.
8. Roonprapunt C, Houten JK. Spinal cord astrocytomas: presentation, management, and outcome. *Neurosurg Clin N Am*. 2006;17(1):29-36.
9. Packer RJ, Lange B, Ater J, Nicholson HS, Allen J, Walker R et al. Carboplatin and vincristine for recurrent and newly diagnosed low-grade gliomas of childhood. *J Clin Oncol*. 1993;11(5):850-6.
10. Lefkowitz IB, Packer RJ, Sutton LN, Siegel KR, Bruce DA, Evans AE et al. Results of the treatment of children with recurrent gliomas with lomustine and vincristine. *Cancer*. 1988;61(5):896-902.
11. Allen JC, Aviner S, Yates AJ, Boyett JM, Cherlow JM, Turksi PA et al. Treatment of highgrade spinal cord astrocytoma of childhood with "8-in-1" chemotherapy, radiotherapy: a pilot study of CCG-945. *Children's Cancer Group. J Neurosurg*. 1998;88(3):215-20.

12. Lewis SP, Pizer BL, Coakham H, Nelson RJ, Bouffet E. Chemotherapy for spinal cord astrocytoma: can natural history be modified?. *Childs Nerv Syst.* 1998;14(7):317–21.
13. Chamberlain MC. Salvage chemotherapy for recurrent spinal cord ependymoma. *Cancer.* 2002;95(5):997–1002.
14. Chamberlain MC. Temozolomide for recurrent low-grade spinal cord gliomas in adults. *Cancer.* 2008;113(5):1019–24.
15. Kim MS, Chung CK, Choe G, Kim IH, Kim HG. Intramedullary spinal cord astrocytoma in adults: postoperative outcome. *J Neurooncol.* 2001;52(1):85–94.
16. Kaley TJ, Mondesire-Crump I, Gavrilovic IT. Temozolomide or bevacizumab for spinal cord high-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2012;109(2):385–89.
17. Chamberlain MC, Johnston SK. Recurrent spinal cord glioblastoma: salvage therapy with bevacizumab. *J Neurooncol.* 2011;102(3):427–32.
18. Gorski HS, Khanna PC, Tumblin M, Yeh-Nayre L, Milburn M, Elster JD et al. Single-agent bevacizumab in the treatment of recurrent or refractory pediatric low-grade glioma: A single institutional experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(9):e27234.
19. Gwak SJ, An SS, Yang MS, Joe E, Kim DH, Yoon DH et al. Effect of combined bevacizumab and temozolomide treatment on intramedullary spinal cord tumor. *Spine.* 2014;39(2):65–73.

Appendiküler Müsinöz Kistadenom ve Peritoneal Adenomüsinozis

Peritoneal Adenomüsinozis and Appendicular Mucinous Cystadenoma

Alper BOZ¹, Hasan Zafer ACAR¹, Emrah CENGİZ², Sezgin TOPUZ³, Onur PEKER⁴, Mehmet Fatih YÜZBAŞIOĞLU⁵

¹ Özel Ortaca Yücelen Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Muğla, Türkiye

² İslahiye Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Gaziantep, Türkiye

³ Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Kahramanmaraş, Türkiye

⁴ Çine Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Aydın, Türkiye

⁵ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Kliniğimize şiddetli karın ağrısı, ateş, bulantı, kusma şikayetleri ile başvuran 41 yaşında erkek hastada; operasyon öncesi tanısal amaçla yapılan Ultrasonografi ve Bilgisayarlı Tomografi (BT)'de; karın içerisinde yer yer kistik kitleler, apendiks çapında büyüme izlendi. Bazı kanser belirteçlerinin yüksek bulunduğu hastaya yapılan laparoskopide; batın içerisinde yaygın kistler, dilate apendiks, karaciğerde subkapsüler kist görüldü. Laparoskopik olarak apendektomi yapıldı. Peritondan biyopsi için örnekler alındı. Patolojik inceleme sonucunda; peritoneal adenomüsinozis ve apendiks müsinöz kistadenom tanısı konuldu. Operasyondan 1 ay sonra kanser belirteçleri normal düzeye geriledi.

Anahtar kelimeler: Müsinöz kistadenom, Apendeküler mukosel, Psödomiksoma peritonei

Abstract

A 41-year-old male patient who presented to our clinic with the complaints of severe abdominal pain, fever, nausea and vomiting; Ultrasonography and Computed Tomography (CT) performed for diagnostic purposes before the operation; cystic masses observed in abdominal cavity and appendix diameter increased. Some cancer markers increased on blood analysis and mucoid fluid in the abdomen, mucus-filled cysts, dilated appendix, subcapsular cysts in the liver was observed in laparoscopy. Laparoscopic appendectomy were performed and biopsy was taken from the abdomen wall. Peritoneal adenomüsinozis and appendicular mucinous cystadenoma was diagnosed in pathological examination. Cancer markers decreased to a normal levels, 1 month after the operation

Keywords: Mucinous cystadenoma, Appendicular mucocele, Pseudomyxoma peritonei

Yazışma Adresi: Mehmet Fatih YÜZBAŞIOĞLU, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye, Telefon: 0505 468 85 11, Mail:fyuzbasioglu@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-0335-9524, 0000-0002-2482-8430, 0000-0001-8956-7836, 0000-0003-2879-4976, 0000-0002-6912-9721, 0000-0003-3365-1267

Geliş tarihi:05.12.2019

Kabul tarihi:03.07.2020

DOI:10.17517/ksutfd.654724

GİRİŞ

Apendeküler müsinöz kist adenomlar nadir görülen hastalıklardır. Apendiks müsinöz kistadenomu, apendiks mukoselinin en sık görülen formudur. Hastada farklı klinik durumlarla kendini belli edebilir. Operasyon öncesi nadiren tanı alabilir. Apendektomi yapılan olguların patolojik incelemesinde % 0.2-0.3 oranında müsinöz kistadenom tanısına rastlanmaktadır (1). Müsinöz kist adenomların patogenezi bilinmemektedir. En sık 40-50 yaşlarında ve kadınlarda daha sık görülmektedir. Belirtiler genellikle; aralıklarla devam eden karın ağrısı veya barsak pasajının engellenmesine bağlı olarak kolik ağrıları tarzında olmaktadır.

OLGU SUNUMU

Hasta 41 yaşında erkek hastadır. Karında yaygın ağrı, bulantı, kusma, rahat gaz-gaita çıkaramama şikayetleri ile hastanemize başvurdu. Fizik muayenede palpasyonda karında yaygın hassasiyet mevcuttu.

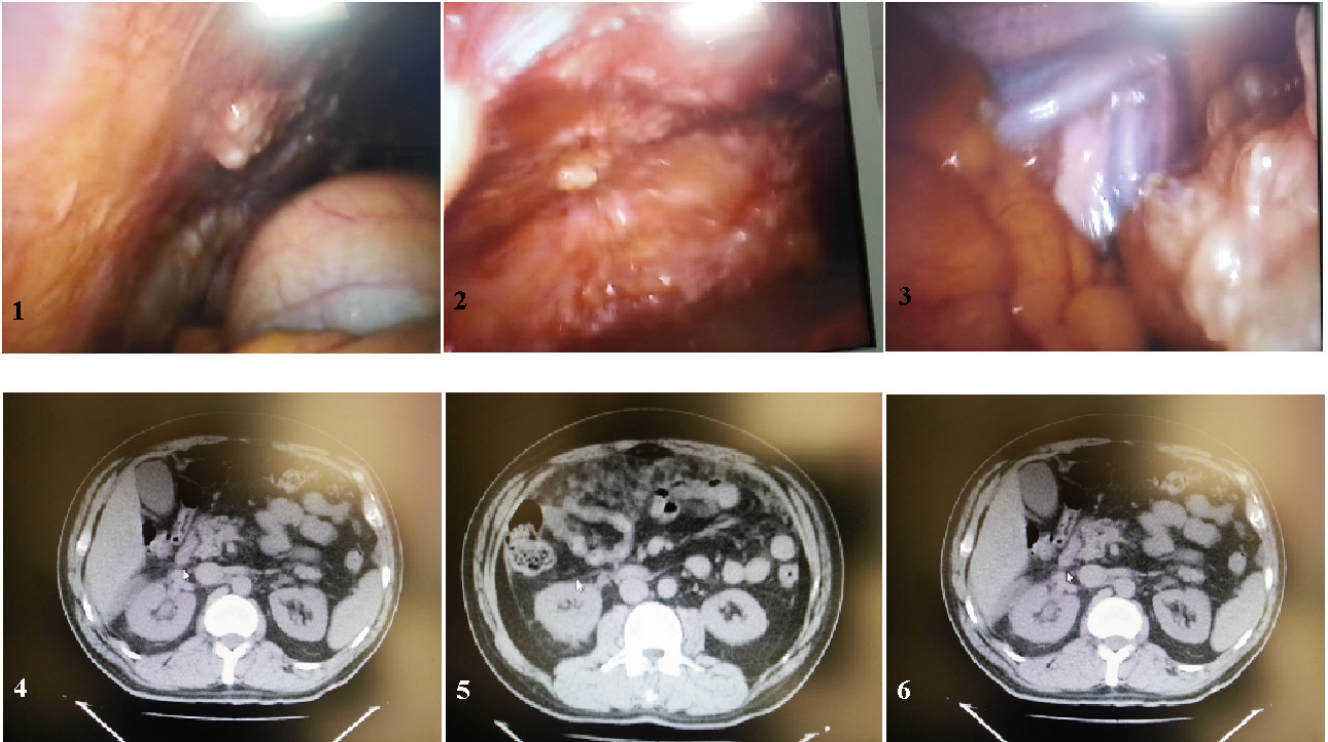
Hastanın yapılan kan tetkiklerinde: beyaz küre sayısında artış (WBC:13.3), bazı kanser belirteçlerinde artış (AFP:4.27 ng/mL, CA-125:109.0 U/mL, CA-15-3:17.26 U/mL, CA-19-9:151.4 U/mL, CEA: 8.61 ng/mL) tespit edildi.

Hastaya yapılan batin ultrasonografisinde; kolon segmentleri yoğun gazlı, batin içerisinde yer yer hipoekoik, yer yer hiperekoik kistik kitle görüntüleri, sağ alt kadranda apendiks lojuna uyan bölgede barsak ansları arasında yoğun içerikli koleksiyon izlenmiştir.

Bilgisayarlı tomografi (BT)'de; karaciğer sağ lob anterior-da subkapsüler yaklaşık 27x20 mm boyutlarında sıvı dansitesinde eko veren bir alan, mezenterde yaygın omental kistik imajlar, apendiks duvarında ödem ve çapında artış izlendi (**Şekil 1-3**). Laparoskopide batında yaygın kistik kitleler tespit edildi. Apendiks ödemli, hiperemik olarak görüldü (**Şekil 4-6**).

Apendektomi yapıldı. Omental kist duvarlarından biyopsiler alındı. Yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda: peritoneal adenomüsinozis, apendikte müsinöz kistadenom tanısı konuldu.

Hastada postoperatif dönemde barsak fonksiyonlarının normale dönmesi gecikse de, 20. günde tamamen normale döndü. Operasyondan yaklaşık bir ay sonra alınan kan örneklerinde kanser belirteçleri normal düzeylerine geriledi. Hasta postoperatif 55. günde taburcu edildi. Bu bilgiler hasta onamı alınarak paylaşılmıştır.



Şekil 1-6. Müsinözadenom periton implantları (1), sağ diafragmatik ve periton komşuluğunda peritonitis karsinomotoza benzeri görüntü (2), sağda morison poşunda 6 cm çaplı yoğun içerikli kistik tümör görüntüsü (3), karaciğerde subkapsüler yoğun içerikli metastaz görüntüsü (4), yaygın müsinöz tümör implantasyonu sonrası omental kek görünümü (5), karaciğer ve safra kesesi komşuluğunda yoğun içerikli mukosel(6).

TARTIŞMA

Apendikte ortaya çıkan mukoseller; %63 olguda müsinöz kistadenom, %25 olguda mukozal hiperplazi, %11 olguda müsinöz kistadenokarsinom, %1 olguda ise retansiyon kisti olarak tespit edilmiştir (2).

Müsinöz kistik adenomlar, müsinöz epitelden köken alan, benign seyreden kistik tümörlerdir.

Farklı lokalizasyonlarda ortaya çıkabilir ve genellikle her biri farklı bir hastalık olarak değerlendirilirler (3,4). Ronnett ve arkadaşları 1995 yılında psödomiksoma peritonei olgularını tanısal olarak üç farklı kategoriye ayırmışlardır: Adenomalar-dissemine peritoneal adenomüsinosis-(DPAM), karsinoma-peritoneal müsinöz karsinomatosi-(PMCA) ve intermediate olgular (5).

Olgumuzda da histopatolojik incelemede sitolojik atipi ve mitotik aktivite çok az izlenmiştir.

Apendiks müsinöz adenomları klinik olarak genellikle apandisit belirti ve bulguları verir (1).

Sağ alt kadranda ağrı, dışkılama alışkanlığında değişiklikler, kolik tarzında karın ağrıları, palpasyonda karında hassasiyet, ele gelen kitle olabilir.

Olgumuzda ortaya çıkan yaygın peritonit bulguları; apendiks müsinöz kistadenomun perforasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan peritonit ve peritonda yaygın müsinöz kitlelerin (psödomiksoma peritonei) irritasyonu ile açıklanabilir.

Yine hastamızda kitlelere bağlı olarak barsak pasajının engellenmesi ile subileus belirti ve bulguları ortaya çıkmıştır.

Olgumuzda ilk şikayetlerin başlamasından sonra hastaneyeye başvurana kadar geçen süre; oldukça uzun bir süre olduğundan, yaygın peritonit belirti ve bulguları ön plana çıkmıştır. Yine gerek batin içerisindeki kitleler gerekse yaygın peritonite bağlı olarak barsak pasajı engellenmiş, subileus belirti ve bulgularına yol açmıştır.

Apendiks ve yaygın peritoneal müsinöz kistadenomunda; ultrasonografik görüntüler farklı şekilde ortaya çıkabilir. Bu durum genellikle kist sıvılarının kapsamı ile ilişkilidir. Saf kistik lezyonların varlığı durumunda anekoik sıvı görüntüleri ortaya çıkabileceği gibi, kompleks hiperekoik kitle görüntüleri de tespit edilebilir (1,6).

Olgumuzda; ultrasonografide batin içerisinde ağırlıklı olarak kistik kitle görüntüleri veren imajlar elde edilmiştir. BT'de yaygın peritoneal müsinöz kistadenomlarda karında kistik iyi kapsüle kitle görüntüleri ortaya çıkar (7). Apendiks müsinöz kistadenomları da aynı şekilde iyi kapsüle kistik kitle görüntüsü verir. Bazen kist duvarında kalsifikasyonlar tespit edilir (1,6,7).

Olgumuzda elde edilen ultrasonografi, BT ve laparoskopik görüntüler, preoperatif alınan kan örneklerinde kanser belirteçlerinin yüksekliği, olgunun malign olma ihtimalini

de düşündürmüştür. Abdominal laparoskopik inceleme esnasında apendiksini ileri derecede ödemli ve hiperemik görünümü; apendektomi yapılmasını gerekli kılmıştır. Yazarların ortak görüşü; bu tür olgularda apendektominin laparoskopik veya açık ameliyatla da yapılabileceği yönündedir (1,8). Ancak özellikle ileus gibi komplikasyonların geliştiği olgularda açık ameliyatın tercih edilmesinin daha uygun olacağını düşünmekteyiz. Bizim olgumuzda tam olarak ileus gelişmediği için, apendektomi ve peritoneal biyopsiler, laparoskopik olarak gerçekleştirilmiştir. Ovarial, apendeküler veya kolorektal kökenli kistadenomlarda kanda CEA düzeyleri yüksek olabilir (9,10).

Winder ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada preoperatif CEA düzeylerinin yüksekliği ile hastanın prognozu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (9).

Apendiks kistadenomlarda, apendiksini çok dikkatli eksizyonu büyük önem taşımaktadır. Aksi takdirde, kistin karın içerisinde patlaması psödomiksoma peritonei tablosunun gelişmesine yol açacaktır. Bizim olgumuzda ortaya çıkan psödomiksoma peritonei tablosunun muhtemel nedeni; hastanın hastaneye geç başvurması sebebiyle, apendiksini spontan perforasyonudur.

Ancak hastadan alınan biyopsi materyali ve apendiksini histopatolojik incelemesinde malign bulgulara rastlanmamasına rağmen, karın içerisinde yaygın kistik lezyonların görülmesi, açıklanması zor bir durumdur.

Apendiks kistadenom ve buna bağlı psödomiksoma peritonei olguları, sıklıkla perforate apandisit'e bağlı yaygın peritonit ile karıştırılabilir. Ayırıcı tanıda; ultrasonografi, BT, kolonoskopi ve laparoskopik büyük önem taşır. Kanser belirteçlerinin yüksekliği, her zaman olgunun malign olduğu anlamına gelmez. Bu olgularda psödomiksoma peritonei gelişmemesi için ister açık ister laparoskopik yöntemle olsun apendektomi esnasında kistin yırtılmamasına çok dikkat edilmelidir.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur. Finansman desteği alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Muraliswar RJ, Karthik S. Giant appendicular mucocele-A case report. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences. 2013;32(2):6119-6123.
2. Dachman AH, Lichtenstein JE, Friedman AC. Mucocele of the appendix and pseudomyxoma peritonei. AJR Am J Roentgenol. 1985;144(5):923-929.
3. Gorgone S, Minniti C, Ilacqua A, Barbuscia M. Giant mucinous cystadenoma in a young patient. A case report. G Chir. 2008;29(1-2):42-44.
4. Benkirane A, Mikou A, Jahid A, Fouad Z, Laraqui L, Bernoussi Z. et al. Primary retroperitoneal mucinous cystadenoma with

- borderline malignancy in a male patient: a case report. *Cases Journal*. 2009;2:9098.
5. Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, Sugarbaker PH, Shmookler BM. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to "pseudomyxoma peritonei". *Am J Surg Pathol*. 1995;19(12):1390-408
 6. Kim SH, Lim HK, Lee WJ, Lim JH, Byun JY. Mucocele of the appendix; ultrasonographic and CT findings. *Abdom Imaging*. 1998;23(3):292-296.
 7. Zissin R, Gayer G, Kots E, Apter S, Peri M, Sharipo-Feinberg M. Imaging of mucocele of the appendix with emphasis on the CT findings: a report of 10 cases. *Clin Radiol*. 1999;54(12):826-832.
 8. Navarra G, Asopa V, Basaglia E, Jones M, Jiao LR, Habib NA. Mucous cystadenoma of the appendix: is it safe to remove it by a laparoscopic approach? *Surg Endosc*. 2003;17(5):833-834.
 9. Winder T, Lenz HJ. Mucinous adenocarcinomas with intra-abdominal dissemination: a review of current therapy. *Oncologist* 2010;15(8):836-844.
 10. Abouelnagah G, Kasem M, Sherif A, Elzawawys S. Retrospective study of different methods for managing Egyptian patients with pseudomyxoma peritonei: feasibility and overall outcome. *The Egyptian Journal of Surgery*. 2014;33(3):194-200.

Koroid Neovasküler Membranlı Bir Hastada Maküla Deliğinin Spontan Kapanması

Spontaneous Closure of Macular Hole in A Patient with Choroidal Neovascular Membrane

Selma URFALIOGLU, Mete GULER, Ismail EVGIN

Kahramanmaraş Sutcu Imam University School of Medicine, Department of Ophthalmology, Kahramanmaraş, Turkey

Özet

Tam kalınlıkta maküla deliğinin kendiliğinden kapanması nadir bir olaydır ve genellikle cerrahi gerekir. Yetmişbir yaşında kadın hasta, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) tanısı ile takip edilmekteydi. Dört yıl önce ani görme düşüşünden şikayet etmişti. Görme keskinlikleri sağ ve sol gözde sırasıyla 0.05 ve 1.0 idi. Optik koherens tomografi muayenesinde sağ gözünde tam kalınlıkta maküla deliği ve kuru tip YBMD saptandı. İzlem sırasında kuru tip YBMD'nin yaş tipe değiştiği ve koroid neovasküler membran(KNVM)'in geliştiği belirlendi. Maküla deliği kendiliğinden kapanmış ve aktif KNVM ve epiretinal membrana rağmen görme keskinliği artmıştı. Koroid neovasküler membran maküler deliğin kapanmasını kolaylaştırabilir ve ameliyattan önce kendiliğinden kapanma için gözlem bu iki kombine patolojiye sahip hastalar için bir seçenek olabilir.

Anahtar Kelimeler:Koroid neovasküler membran, Maküler delik, Optik koherens tomografi

Abstract

Spontaneous closure of a full thickness macular hole is a rare event and usually surgery is needed. A 71 year-old-woman had been followed with the diagnosis of age related macular degeneration (AMD). Four years ago she had complained with sudden vision drop. Visual acuities were 0.05 and 1.0 in right and in left eyes, respectively. On optical coherence tomography examination full thickness macular hole and dry type AMD were detected in her right eye. During follow up it was determined that dry type AMD had changed to wet form and choroidal neovascular membrane (CNVM) had developed. The macular hole had spontaneously closed and visual acuity increased despite active CNVM and epiretinal membrane. Choroidal neovascular membrane may facilitate macular hole closure and observation for spontanous closure before surgery may be an option for patients that have these two combined pathologies.

Keywords:Choroidal neovascular membrane, Macular hole, Optical coherence tomography

Yazışma Adresi: Mete GÜLER, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş Türkiye

Telefon: +90 (344)3001000, Mail:meteglr@yahoo.com

ORCID No (Sırasıyla):0000-0002-3709-6988,0000-0002-6232-8445, 0000-0001-9142-2505

Geliş tarihi:11.06.2020

Kabul tarihi:26.06.2020

DOI:10.17517/ksutfd.674972

INTRODUCTION

Macular hole (MH) is a generally round-shaped neuro-sensory defect in the foveal region that includes vertically all layers of the retina. It causes painless central vision loss and metamorphopsia in patients. Spontaneous closure of a full thickness MH is a rare event and usually surgery is needed (1). Here we present spontaneous closure of macular hole in a patient with choroidal neovascular membrane (CNVM).

CASE PRESENTATION

A 71-year-old woman had been followed with the diagnosis of age related macular degeneration (AMD). Visual acuities were 0.2 in the right eye and 1.0 in the left eye. She had active CNVM (**Figure 1**) and intravitreal ranibizumab

regimen was applied and CNVM was treated. Her left eye was normal (**Figure 2**). Four years ago she had complained with sudden vision drop. Visual acuities were 0.05 and 1.0 in right and in left eyes, respectively. On OCT examination full thickness MH and dry type AMD were detected in her right eye (**Figure 3**) and surgery was suggested, but the patient denied surgery. During the follow-up MH gradually enlarged to 800 micrometers in diameter, an epiretinal membrane was detected and vision dropped to counting fingers (CF) from 1 meter distance (**Figure 4**). Ten months ago it was determined that dry type AMD had changed to wet form again and CNVM had developed. The MH had spontaneously closed and visual acuity increased to CF from 2 meters despite active CNVM and epiretinal membrane (**Figure 5**). Intravitreal ranibizumab treatment was started again for CNVM.

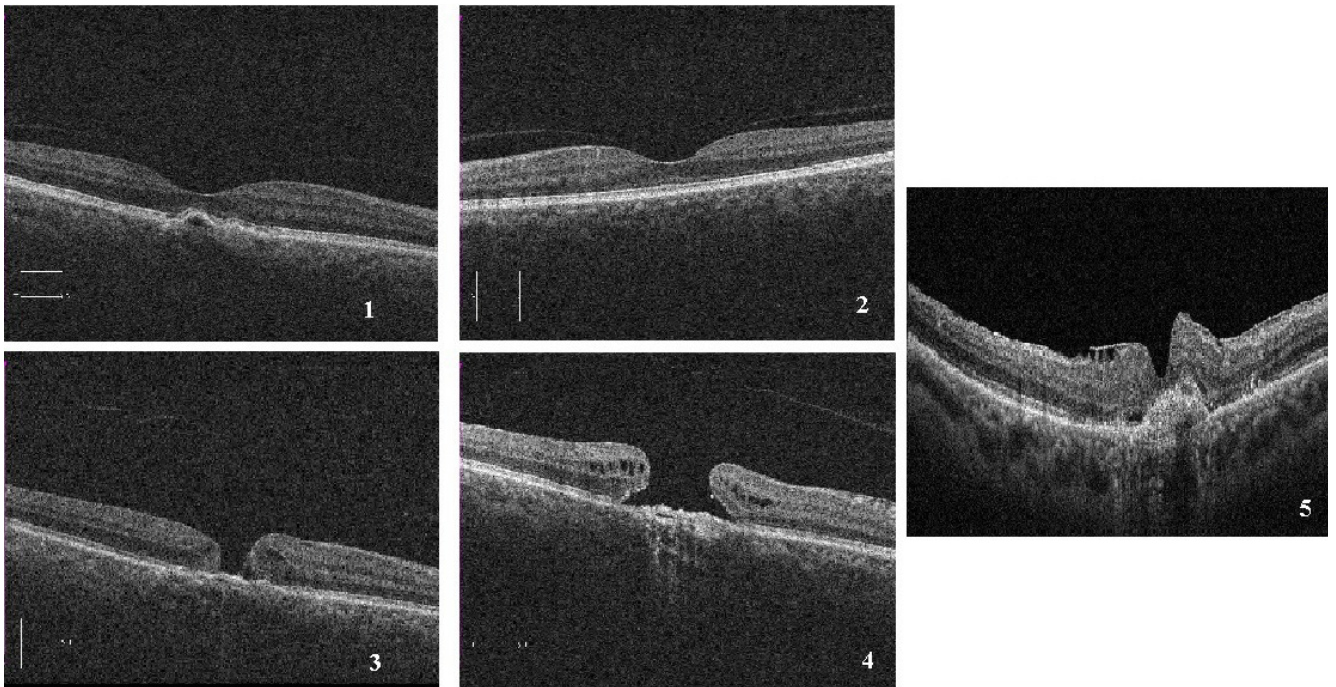


Figure 1. Spectral domain optical coherence tomography image demonstrates a small choroidal neovascular membrane and minimal pigment epithelial detachment.

Figure 2. Normal findings in the left eye in spectral domain optical coherence tomography image.

Figure 3. A small choroidal neovascular membrane and full thickness macular hole is seen in spectral domain optical coherence tomography image.

Figure 4. A large macular hole and choroidal neovascular membrane is seen in spectral domain optical coherence tomography image.

Figure 5. Spectral domain optical coherence tomography image of the right eye shows enlarged and active choroidal neovascular membrane, epiretinal membrane and spontaneous closure of MH.

DISCUSSION

Several reports have been reported about spontaneous closure of macular hole (2-4). On the other hand reports about spontaneous closure of a full-thickness macular hole in patients with CNVM are very rare (5,6). Antero-posterior traction forces that created by vitreous and tangential tractions on the surface of the retina are the most extensively accepted mechanisms regarding the pathogenesis of MH (6). The aims of vitrectomy surgery in MH are to remove these abnormal traction forces at the vitreo-macular interface and to promote glial proliferation. In our case, spontaneous closure of the MH may be caused by two possible mechanisms. CNVM may have caused buckle effect under the fovea with its mass, thus facilitated the bridging the edges of the MH closer to each other and promoted healing. Adjunctive agents such as growth factors, autologous platelets introduced into the environment by serum leaking from active CNVM may also have stimulated adjacent glial proliferation and facilitated closure (5). In a study Figuero and coworkers used autologous platelet-rich plasma as adjuvant to pars plana vitrectomy with internal limiting membrane peeling in the treatment of highly myopic macular holes and obtained complete closure in all patients (7). These two mechanisms might have also worked in combination.

In conclusion, choroidal neovascular membrane may facilitate MH closure and observation for spontaneous closure before surgery may be an option for patients that have these two combined pathologies.

Conflicts of Interest and Financial Status: Our study has not been financed by an institution and institution. In this study there is no conflict of interest among the authors on any subject.

Research Contribution Rate Statement Summary: The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

REFERENCES

1. Bikbova G, Oshitari T, Baba T, Yamamoto S, Mori K. Pathogenesis and Management of Macular Hole: Review of Current Advances. *J Ophthalmol.* 2019;2019:3467381.
2. Bhojwani D, Vasavada S, Sudhalkar A, Vasavada V, Vasavada AR. Acute full-thickness macular hole after uneventful femtosecond-assisted cataract surgery and its spontaneous closure. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(6):848-849.
3. Nalci H, Batioğlu F, Demirel S, Özmert E. Spontaneous closure of macular hole in a patient with macular telangiectasia type 2. *Retin Cases Brief Rep.* 2018 Aug 9.
4. Cohen MN, Baomal CR. Macular hole formation followed by spontaneous closure after pneumatic retinopexy in a patient with diabetic macular edema. *Retin Cases Brief Rep.* 2021 Jan 1;15(1):24-26.
5. Su D, Klufas MA, Hubschman JP. Spontaneous Closure of a Full-Thickness Macular Hole With Conversion to Exudative Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 2016 May 1;134(5):604-606.
6. Lee J, Nguyen VQ, Doss MK, Eller AW. Spontaneous closure of a chronic full thickness macular hole after failed surgery. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2018 Dec 5;13:59-61.
7. Figueroa MS, Govetto A, Arriba-Palomero Pd. Short-term results of platelet-rich plasma as adjuvant to 23-G vitrectomy in the treatment of high myopic macular holes. *Eur J Ophthalmol.* 2016 Aug 4;26(5):491-496.

Trigeminal Trofik Sendrom: Nazal Ülserin Nadir Bir Sebebi

Trigeminal Trophic Syndrome : A rare cause of nasal ulcer

Hilal Semra HANÇER

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

Özet

Trigeminal trofik sendrom, trigeminal sinirin duyu dallarında meydana gelen hasar sonucunda ortaya çıkan nadir görülen bir durumdur. Baş-boyun bölgesine lokalize kronik ülserler ile karakterizedir. Literatürde herpes zoster enfeksiyonu ve serebrovasküler olay sonrasında gelişen vakalar bildirilmiştir. Gereksiz tedavilerden kaçınılması için erken tanı önemlidir. Burada, burunda nazal kanatta yarım ay şeklinde ülseri olan 67 yaşında erkek hasta sunularak trigeminal trofik sendrom ile nazal ülser sebepleri tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Fasiyal parestezi, Nazal ülser, Trigeminal trofik sendrom

Abstract

Trigeminal trophic syndrome is a rare condition that occurs as a result of damage to the sensory branches of the trigeminal nerve. It is characterized by chronic ulcers localized in the head and neck region. In the literature, cases developed after herpes zoster infection and after cerebrovascular disease have been reported. Early diagnosis is import and to avoid unnecessary treatments. Here, a 67-year-old male patient with a crescent shaped ulceration on the nasal ala is presented, and the causes of trigeminal trophic syndrome and nasal ulcers will be discussed.

Keywords: Facial paresthesias, Nasal ulcer, Trigeminal trophic syndrome

Yazışma Adresi: Hilal Semra HANÇER, Denizli Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Denizli, Türkiye, Telefon: +905067065215

Mail: hilalscelebi@gmail.com

ORCID No: 0000-0002-1570-2553

Geliş tarihi: 16.07.2020

Kabul tarihi: 23.07.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.770627

GİRİŞ

Trigeminal trofik sendrom (TTS), trigeminal sinirin dağılımında nadir olarak görülen bir dermatoz olarak ilk kez 1933 yılında tanımlanmıştır (1). Klasik triadı tek taraflı fasiyal anestezi, parestezi ve ala nazi yerleşimli ülserdir. Ülser, saçlı deri, alın, yanak, dudak, damak, çene gibi trigeminal sinirin innerve ettiği diğer bölgelerde de görülebilir (2). Ayırıcı tanıda layşmanya, herpes enfeksiyonları, tüberküloz, lep- ra gibi enfeksiyöz durumlar, skuamöz hücreli kanser, bazal hücreli kanser gibi maligniteler, wegenger granülo-matozisi, pyoderma gangrenozum, dermatitis artefakta düşünül- melidir. Bu makalede serebrovasküler olay sonrasında burun kanadında ülser gelişen 67 yaşındaki erkek hasta sunularak nadir bir hastalık olan TTS gözden geçirilecektir.

OLGU SUNUMU

67 yaşındaki bir erkek hasta yaklaşık bir yıldan beri burun sağ tarafında bulunan yara sebebiyle polikliniğe başvurdu (**Resim 1**). Hasta lezyonda kaşınma, ağrı gibi herhangi bir semptom bulunmadığını; fakat rahatsızlık hissi olduğunu ifade etti. Hastanın özgeçmişinden yaklaşık altı yıl önce serebrovasküler infarktüs geçirdiği ve o dönemde sağ tara- fında hemipleji geliştiği öğrenildi. Hasta önceleri burnun sağ tarafında uyuşma karıncalanma gibi bir hissin olduğunu ve kanatınca rahatladığını belirtti. Zaman içerisinde lezyon üzerindeki pullanmaları kopardığı için o bölgede yarım ay şeklinde yara oluştuğunu ifade etti. Hasta daha önceleri fu- sidik asit, mupirosin gibi topikal antibiyotikler ile çeşitli oral antibiyotikler kullanmış; fakat fayda görmemiş.



Resim 1. Tedavi öncesinde sağ ala nazi üzerinde ağrısız kresent şeklinde ülser.

Fizik muayenede sağ nazal kanatta yaklaşık 6x8 mm çapında, kresent şeklinde ülser saptandı (**Resim 1**). Lezyon palpasyon ile hassas değildi. Kürdan ve pamuklu çubuk yardımıyla yapılan yüzeysel duyu muayenesinde ülser çevresinde daha belirgin olmak üzere yüzün sağ tarafında ağrı ve hafif dokunma duyusu azalmıştı. Aynı bölgede ısı duyusu, sıcak ve soğuk su içeren cam tüpler yardımıyla yapıldı ve sol tarafa göre azalmış olduğu görüldü. Hastanın hemogram, biyokim-

ya, sedimentasyon, CRP değerleri normaldi. Hastada hepatit B, hepatit C, HIV saptanmadı, VDRL (-) idi. Ülserden alınan kültür sonucunda mikrobiyal üreme olmadı. Giemsa boyama ile yapılan mikroskopik incelemede layşmanya amastigotları görülmedi. Biyopsi sonucunda ise non-spesifik dermatit bulguları ile ülserasyon bulguları saptandı, granülo-matöz de- ğişiklikler ile vaskülit görülmedi.

Hastanın altı yıl önce serebral infarktüs geçirmesi sonu-

cunda yüzünün sağ kısmında tek taraflı duyu kaybı ve parestezi bulunması, trigeminal sinir dağılımında unilateral yerleşimli ülser olması sebebiyle, hastaya TTS tanısı koyuldu. Hastaya parestezi için karbamazepin 200 mg 2x1 başlandı ve ülseri kaşımaması, ovmaması anlatıldı. Hastanın altı aylık takibinde ülser skar formasyonu ile iyileşti.

**Burada sunulan hastaya gerekli bilgilendirme yapılmış olup yazılı onam formu alınmıştır.*

TARTIŞMA

Trigeminal trofik sendrom, beşinci kranial sinirin inerve ettiği yerlerde anestezi, parestezi ve ala nazi lateralinde yarım ay şeklindeki ülserasyonla karakterizedir. İlk kez Loveman ve McKenzie tarafından birbirinden bağımsız olarak 1933 yılında tanımlanmıştır (1). TTS herhangi bir yaş grubunda oluşabilir; on dört aylık bir infant ile 94 yaşındaki bir hastada gelişen TTS olguları belirtilmiştir (2). Literatürde 2012 yılına kadar bildirilmiş olan 184 vaka bulunmaktadır. Kadınlarda erkeklerden yaklaşık iki kat daha fazla görülmektedir (3).

Trigeminal trofik sendromun patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte trigeminal sinir ve dallarındaki hasar sonrasında olduğu gösterilmiştir. Bildirilen vakaların çoğunluğunda Gasserian gangliyon (trigeminal sinirin duyu gangliyonu) ablasyonu öyküsü bulunmaktadır (4). Sawada ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TTS'nin hastaların %30'unda trigeminal ablasyon, %30'unda serebrovasküler olay, %21'inde ise cerrahi komplikasyonlar (astrozitoma, akustik nöroma, hematoma boşaltılması) sonucunda ortaya çıktığı görülmüştür. Travma, herpes zoster sonrası ve lepra ile tetiklenen vakalarda tespit edilmiştir (5). Bu olguda, serebrovasküler infarktüs sonucunda TTS gelişmiştir. Hastalarda hasarlı trigeminal sinirin innerve ettiği alanlarda gelişen kaşınma, yanma, batma hissine yanıt olarak self mutilasyon gelişir. Bunun sonucunda bu alanlara lokalize ülser oluşumu meydana gelir. Trigeminal sinir hasarı ile nörotropik ülserin oluşması arasındaki zaman birkaç gün ile otuz yıl arasında değişmektedir (1). Buradaki hastada ülser, serebrovasküler olaydan yaklaşık beş yıl sonra gelişmiştir.

Ağrı, kaşıntı, yanma, gıdıklanma gibi hisler TTS'li hastalarda, travmatize bölgede tekrarlayan kaşıma, ovalama, koparma gibi davranışlara sebep olur. Ala nazide yarım ay şeklinde ülser, TTS'nin karakteristik lezyonudur. Burun ucu korunurken, ala nazide kompulsif davranışların sonucu olarak ülser gelişimi karakteristiktir. TTS'de çoğunlukla burun ucunun korunmasının sebebi burun sırtının nervus oftalmikus'un bir dalı olan anterior etmoidal sinirin medial nazal dalı ile innerve olmasıdır (4). Beşinci kranial sinir olan nervus trigeminus motor ve duyu görevi olan mikst tipte bir sinirdir. Üç periferik dalı vardır: oftalmik, maxillar ve mandibular. Burun sırtı, kornea, alın, skalpin bir kısmını oftalmik sinir inerve ederken, yanaklar, üst dudak, üst dişler ve ala nazileri maxillar sinir inerve eder (6).

Bildirilen vakaların çoğunluğunda ülser, ala nazi yerleşimlidir; fakat yanak, preauriküler bölge, üst dudak,

alın, çene, periorbital bölge gibi alanların tutulduğu olgular da mevcuttur. Olguların %57'sinde lezyonlar sağ tarafa, %41'inde ise sol tarafa yerleşmiştir. Bilateral tutulum oldukça nadirdir (5). Buradaki olguda da lezyon sağ taraf yerleşimliydi.

Trigeminal trofik sendromun tanısı; klinik bulgular, hastanın medikal öyküsü ve histopatolojik olarak diğer hastalıkların dışlanması ile koyulur. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, antinükleer antikor, romatoid faktör, perinükleer ile sitoplazmik antinötrofil sitoplazmik antikor değerleri normaldir (3). Hastaların büyük çoğunluğunda TTS'yi tetikleyen serebrovasküler olay ya da geçirilmiş baş boyun cerrahisi öyküsü bulunmaktadır. Herhangi bir tetikleyici faktörün bildirilmediği durumlarda olası trigeminal sinir hasarına veya distorsiyonuna sebep olabilecek menenjioma gibi hastalıkların dışlanması için magnetik rezonans görüntüleme yapılmalıdır (7). Histopatolojik bulgular spesifik değildir. Kronik ülserasyon ile hafif derece inflamatuvar infiltrasyon görülür (4). Burada sunulan olguda lezyon, serebrovasküler olay sonrasında yüzde ortaya çıkan parestezi ile tetiklenmiştir. Yapılan laboratuvar tetkikleri normal olarak bulunmuş olup, yara kültüründen mikroorganizma üretilmemiştir. Histopatolojik incelemede ise granülomatöz değişiklikler, malignite bulguları, vaskülit görülmemiştir.

Ayrırcı tanıda birçok hastalık bulunmaktadır. Eritemli, kurutlu, kolay kanayan lezyonların olması sebebiyle TTS bazal hücreli kanser, skuamöz hücreli kanser, lenfoma, sarkom ile karıştırılabilir. Biyopside atipik, malign hücrelerin görülmemesi ile neoplastik durumlardan ayrılır (3). Herpes enfeksiyonlarında ağrı ile veziküller ön plandadır. Herpetik lezyonlardan ayırmda tzanck yayma önemli bir tanı aracıdır. Herpes enfeksiyonlarında hem tzanck yaymada hem biyopside multinükleer dev hücreler görülür. Nazal ülserler ayrıca sifiliz, lepra, tüberküloz, leishmania ve derin mikoz enfeksiyonlarında görülebilir (4). Kronik nazal ülseri olan hastalarda VDRL düzeyine bakılmalıdır. Lezyondan giemsa boyama yapmak layşmanyadan ayırımı için gerekmektedir. Enfeksiyöz hastalıklardan ayırmda biyopsi de oldukça faydalıdır. Nazal ülserden alınan biyopside granülomatöz inflamasyon görüldüğünde sarkoidoz, tüberküloz, wegner granülomatozisi ve crohn hastalığı düşünülmelidir. Pyoderma gangrenosum lezyonları da TTS ile karışabilir. Pyoderma gangrenozumda lezyonlar nadiren yüze yerleşir ve oldukça ağrılıdır (3). Hastalarda genellikle hematolojik malignite, inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü bulunur. TTS sıklıkla dermatitis artefakta ile karışır. Dermatitis artefaktada etiyolojide nörolojik hastalık öyküsü yoktur, yüzde duyu muayenesi normaldir. Lezyonlar dermatomal bir dağılım göstermez ve hastalar lezyonu koparıncaya kadar rahatlar. Dermatitis artefaktalı hastalar genellikle lezyonu kendilerinin yaptığını inkar ederler (8). Dermatitis artefaktalı hastaların aksine bu olguda, hasta rahatsızlık hissi duyduğu için lezyonun olduğu bölge ile oynadığını, bazen kopardığını söyledi. Aynı zamanda bu olguda lezyon tarafından duyu kaybı bulunmaktaydı.

Trigeminal trofik sendrom, tedavisi güç bir hastalık olup, multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Tedavide ilk adım hastalardaki self-mutilasyonun önlenmesidir. Bu amaçla hastalara tırnaklarının kısa tutulması, parmak üzerine yumuşak bandaj yapılması, eldiven giyilmesi söylenebilir (9). Tekrarlayan kompulsif davranışlar devam ediyorsa psikiyatri konsültasyonu önerilmelidir. Sekonder enfeksiyonların önlenmesi için lokal yara bakımı yapılması, topikal ve sistemik antibiyotik kullanılması gerekir (10). Nöropatik kaşıntının da eşlik ettiği bir olguda topikal takrolimus ile gabapentin ile birlikte kullanılmış ve olumlu sonuç alınmıştır (5). Termoplastik pansuman ile güzel sonuç alınan vakalar bildirilmiştir (11). Yara örtüleri ile hem yara kapatılarak tekrarlayan kompulsif davranışlar önlenir ve de yara iyileşmesi hızlandırılır (12). Literatürde transkütanöz elektrik stimülasyon ile tedavi edilen bir olgu bulunmaktadır. Transkütanöz elektrik stimülasyonunun lokal kan akımını arttırarak ülser iyileşmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (13). Trigeminal sinir hasarı onarılmadığı için fasiyal ülserler tedavi edilse de ilerleyen dönemlerde rekürrens gelişebilir. Trigeminal nevralkji tedavisinde amitriptilin, pregabalin, lamotrijin, fenitoin, baklofen, botulinum toksin, gabapentin, okskarbazepin ve karbamazepin gibi ilaçlar kullanılmıştır (14). Son zamanlarda gabapentin ile karbamazepin TTS tedavisinde ilk seçenek olarak değerlendirilmektedir (5). Karbamazepin, voltaja bağımlı sodyum kanallarını inhibe ederek, nöron membranlarının uyarılabilirlik eşliğini yükseltir. Günümüzde trigeminal nevralkji tedavisinde eslikarbazepin, viksatrijin, flupirtin gibi yeni ajanlar kullanılmaya başlanmıştır (14). Bu ilaçlar dirençli TTS olgularında alternatif olarak düşünülebilir. Lokal ve sistemik tedaviye yanıt vermeyen, sık tekrarlayan olgularda cerrahi tedavi tercih edilir (15).

Sonuç olarak, Trigeminal trofik sendrom, trigeminal sinir hasarı oluşan bölgeye lokalize unilateral anestezi, parestezi ve ülser ile karakterize olan nadir bir durumdur. Ala nazi lateralinde kresentrik ülser ile karakterize olsa da, skalp, alın, yanak, üst dudak etkilenebilir. Ayırıcı tanıda malignansiler, enfeksiyonlar, vaskülitler, granülomatöz hastalıklar bulunmaktadır. Her ne kadar sık görülen bir durum olmasa da dermatologların özellikle nazal ülser ayırıcı tanısında düşünmesi gerekmektedir.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur. Finansman desteği alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Fruhauf J, Schaidler H, Massone C, Kerl H, Mullegger RR. Carbamazepine as the only effective treatment in a 52-year-old man with trigeminal trophic syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(4):502-504.
2. Dhali TK, Agrawal S. Postherpetic Trigeminal Trophic Syndrome: An under recognized condition. *Nepal Journal of Dermatology, Venereology & Leprology.* 2010; 9(1): 31-33.
3. Khan AU, Khachemoune A. Trigeminal trophic syndrome: an updated review. *Int J Dermatol.* 2019;58(5):530-537.
4. Rashid RM, Khachemoune A. Trigeminal trophic syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(6):725-731.
5. Sawada T, Asai J, Nomiya T, Masuda K, Takenaka H, Katoh N. Trigeminal trophic syndrome: report of a case and review of the published work. *J Dermatol.* 2014;41(6):525-8.
6. Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS, Scholz J, Sindou M, Svensson P et al. Trigeminal neuralgia: New classification and diagnostic grading for practice and research. 2016;87(2):220-228.
7. Yang C, Tolpinrud W, Grossman M. Trigeminal trophic syndrome secondary to recurrent meningioma. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(1):110-111.
8. Ahmad K, Ramsay B. Misdiagnosis of dermatitis artefacta: how did we get it wrong? *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(1):113-114.
9. Monrad SU, Terrell JE, Aronoff DM. The trigeminal trophic syndrome: an unusual cause of nasal ulceration. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:949-952.
10. Tollefson TT, Kriet JD, Wang TD, Cook TA. Self-induced nasal ulceration. *Archives of facial plastic surgery.* 2004;6(3):162-166.
11. Brewer JD, Sciallis GF, Hanson JL. The Treatment of Trigeminal Trophic Syndrome With a Thermoplastic Dressing. *Dermatol Surg.* 2016;42(3):438-440.
12. Preston PW, Orpin SD, Tucker WF, Zaki I. Successful use of a thermoplastic dressing in two cases of the trigeminal trophic syndrome. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(4):525-527.
13. Westerhof W, Bos JD. Trigeminal trophic syndrome: a successful treatment with transcutaneous electrical stimulation. *Br J Dermatol.* 1983;108(5):601-604.
14. Gambeta E, Chichorro JG, Zamponi GW. Trigeminal neuralgia: An overview from pathophysiology to pharmacological treatments. *Mol Pain.* 2020;16:1-18.
15. Osaki Y, Kubo T, Minami K, Maeda D. Trigeminal trophic syndrome: report of 2 cases. *Eplasty.* 2013;13:e60.

Plasenta Perkretanın Neden Olduğu Yoğun Vajinal Kanama Sonucu Gelişen Maternal Morbidite ve Near Miss Olgusu

A Case of Maternal Morbidity and Near Miss Resulting From Massive Vaginal Bleeding Due to Placenta Percreta

Kadir GÜZİN, Alev ÖZER, İnci HANSU

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Dünya sağlık örgütünün tanımlamasına göre gebelik veya postpartum dönemde yaşamı tehdit edecek düzeyde obstetrik komplikasyon gelişen ancak tesadüfen veya sağlık kuruluşlarında sağlanan iyi bakım sayesinde kurtulup yaşayan olgular neredeyse kaybedilecek (near-miss) olarak adlandırılmaktadır. Plasental yapışma anomalileri, uterin rüptür, ablasyo plasenta gibi nedenlere bağlı olarak oluşan obstetrik kanamalar, şiddetli preeklampsi, eklampsi, hipertansif ensefalopati maternal near-miss morbidite nedenleri arasında yer almaktadır. Plasenta perkreta, aşırı kan kaybına neden olarak maternal morbidite ve mortaliteyi belirgin bir şekilde artıran plasental yapışma anomalisidir. Tedavisinde hemodinamik olarak stabil hastalarda fertilitate koruma amacıyla konservatif yaklaşımlar sınırlı olarak uygulanırsa da tedavi şekli genellikle histerektomidir. Plasenta perkreta olgularında multidisipliner yaklaşımla maternal mortalite azaltılabilir. Masif vajinal kanamaya bağlı hipovolemik şok ve asidoz tablosuyla 3. basamak referans bir hastanenin obstetri kliniğine başvuran, acil sezaryen histerektomi ve bilateral hipogastrik arter ligasyonu cerrahisi ve yoğun kan ürünleri replasmanı ile ölümden dönen (near-miss) plasenta perkreta olgusunun sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Plasenta previa, Plasenta perkreta, Sezaryen histerektomi

Abstract

According to the definition of the World Health Organization, cases that develop life-threatening obstetric complications during pregnancy or postpartum period, but survive by chance or thanks to good care provided by health institutions, are called near-miss. Severe preeclampsia, eclampsia, hypertensive encephalopathy, obstetric hemorrhages including placental adhesion anomalies, uterine rupture, ablation placenta are listed among the causes of maternal near-miss morbidity. Placenta percreta is a placental adhesion anomaly that significantly increases maternal morbidity and mortality by causing excessive blood loss. Although conservative approaches are limited for the purpose of preserving fertility in hemodynamically stable patients, treatment is generally hysterectomy. In cases of placenta percreta, maternal mortality can be reduced by multidisciplinary approach. It is aimed to present the case of placenta percreta that returned from death with emergency cesarean hysterectomy and bilateral hypogastric artery ligation surgery and intensive blood product replacement, who admitted obstetrics clinic of a tertiary referral hospital with a picture of hypovolemic shock and acidosis due to massive vaginal bleeding.

Keywords: Placenta previa, Placenta percreta, Cesarean hysterectomy

Yazışma Adresi: Alev ÖZER, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye, Telefon: 05053968540, Mail: dralevozer@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-0934-0226, 0000-0002-0511-0933, 0000-0001-9894-5261

Geliş Tarihi: 17.06.2020

Kabul Tarihi: 28.08.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.753770

GİRİŞ

Plasenta previa, plasentanın internal servikal osu yakın yerleştiği veya internal osu kısmen ya da tamamen kapattığı bir plasenta implantasyon anomalisi olup insidansı %0.3-0.5 olarak bildirilmiştir (1). Plasenta previanın önemli komplikasyonlarından biri de duruma plasenta kreatanın eşlik etmesidir. Özellikle son yıllarda sezaryen seksiyon ile doğum oranlarının artışına bağlı olarak plasenta previae plasenta kreta insidansı artmaktadır (2). Plasenta kreata, desidua bazalisin Nitabuch tabakasının yetersizliği veya yokluğuna bağlı olarak plasentanın uterus duvarına değişen derecelerde invazyonu sonucu oluşan ve önemli obstetrik komplikasyonlara neden olabilen bir plasentasyon anomalisidir (3). Plasental adezyon anormalliklerinin en az görülen alt tipi olan plasenta perkretada plasentanın tüm uterus duvarı ve komşu organlara invazyonu vardır. Son dönemlerde insidansı artmakla birlikte yaklaşık olarak 189/100000'dir (4). Gerek plasenta previa gerekse plasenta previaya eşlik eden perkreta maternal perinatal morbidite ve mortalitesi yüksek olan, hayatı tehdit edecek ölçüde maternal kanamaya ve buna bağlı multiorgan yetmezliğine ve hatta ölüm gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilen durumlardır.

Sosyoekonomik düzeyi gelişmiş toplumlarda peripartum acil histerektomi, en sık plasentasyon anomalisi nedeniyle uygulanmaktadır (4,5). Gebelik sürecinde, doğumda ve doğum sonrası 42. güne kadar olan dönemde yaşamı tehdit edecek düzeyde obstetrik komplikasyon gelişen ancak tesadüfen veya sağlık kuruluşlarında sağlanan iyi bakım sayesinde kurtulup yaşayan hastalar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından neredeyse kaybedilecek (near-miss) hasta olarak tanımlanmıştır (6). Maternal near-miss morbidite nedenleri arasında ektopik gebelik, ablasyo plasenta, uterin ruptür, plasenta kreta gibi nedenlerle oluşan obstetrik kanamalar, şiddetli preeklampsi, eklampsi, hipertansif ensefalopati, akut solunum sıkıntısı sendromu, sepsis gibi nedenler yer almaktadır (7-10). Nearmiss tanısı retrospektif olarak koyulmaktadır ve DSÖ tarafından tanımlanmış kriterler bulunmaktaysa da altın standart tanı kriterleri yoktur. Yoğun bakım ünitesinde takibi gereken, kan transfüzyonu yapılan, acil histerektomi yapılan gebeler, near-miss olarak kabul edilmektedir (6,7).

Bu olguda; aktif vajinal kanamanın neden olduğu hipovolemik şok ve asidoz nedeniyle neredeyse hayatını kaybedecek (near-miss) olan, plasenta perkreta nedeniyle acil peripartum histerektomi yapılan, multidisipliner yaklaşımla başarılı bir şekilde tedavi edilen olgunun literatür taraması eşliğinde sunulması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Eşlik eden kronik bir hastalığı bulunmayan, 33 yaşında, gravida:4, parite:2 abortus:1 olan ve geçirilmiş 2 sezaryen seksiyon öyküsü bulunan hasta, aktif vajinal kanama ve plasenta previa totalis ön tanısıyla Kahramanmaraş Sütçü İmam üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Do-

ğum Kliniği'ne kabul edildi. Son adet tarihini hatırlamayan hastanın yapılan ultrasonografisinde 31 hafta ile uyumlu tek canlı fetüs izlendi. Hastanın öyküsünden gebelik takiplerinde plasenta previa totalis tanısı koyulduğu ancak plasental yapışma anomalisine ait herhangi bir tanı koyulmadığı öğrenildi. Kliniğimizde yapılan ultrasonografik incelemede plasentanın servikal osu tamamen kapatması, plasentada çok sayıda laküner alanlar görülmesi ve uterus-mesane sınırının görünmemesi nedeniyle plasenta previa totalis ve plasental yapışma anomalisi ön tanısı koyuldu. Hastanın hipotansif, takipneik, taşikardik olması, soluk görünümü, masif vajinal kanaması olması nedeniyle hipovolemik şok tanısı koyulup sıvı replasmanı başlanarak ve acil kan transfüzyonu için kan merkezinden istemler yapılarak acil operasyon kararı alındı.

Genel anestezi uygulaması sonrasında göbek altı median ve göbek üstü median insizyonla batına girildi. Eksplozasyonda plasentanın uterus alt segment ön duvarda serozaya kadar ilerlediği ve mesaneyi invaze ettiği izlendi. Plasental kesiden kaçınmak amacıyla uterus fundusa klasik vertikal kesi yapıldı. Bir adet canlı 1420 gr ağırlığında bebek 6/8 APGAR ile doğurtuldu. İnteroperatif yapılan kan gazı analizinde asidozda olduğu saptanan hastanın kan değerleri şu şekildedeydi: pH:7.04 Hb:11.8g/dL Plt:125000, D-dimer 80ng/mL, fibrinojen 49 mg/dL. Bu bulgularla yaygın intravasküler koagülasyon (dissemine intravasküler koagülasyon, DİK) tanısı koyulan hastaya intraoperatif 5 ünite eritrosit süspansiyonu, 3 ünite taze donmuş plazma, 1 ünite afarez, 2 ünite fibrinojen replasmanı yapıldı. Mesane üzerinde plasental invazyonun görülmesi ve plasentanın spontan ayrılmaması nedeniyle plasenta perkreta tanısı koyularak histerektomi kararı alındı. Plasenta yerinde bırakılarak uterus kapatıldı (**Şekil 1**). Plasentanın mesaneye yüze invazyonu olan bölgede mesane üzerindeki damarlar hemoklipsle kapatıldıktan sonra mesane uterustan disseke edildi. Takiben total abdominal histerektomi ve bilateral salpenjektomi yapıldı (**Şekil 2**). Mesane kubbesinde saptanan 1 cm'lik hasar onarıldı. Mesane çevresi ve retroperitoneal alanlardan sızıntı tarzında kanamaların suturasyon ve elektrokoagülasyona rağmen devam etmesi üzerine bilateral hipogastrik arter ligasyonu yapıldı. Pelvise bir adet dren yerleştirilerek operasyona son verildi. Hasta postoperatif dönemde yoğun bakım ünitesinde takibe alındı. Postoperatif dönemde hemogram değerlerinde düşüşün devam etmesi nedeniyle aralıklı olarak 8 ünite eritrosit süspansiyonu, 4 ünite taze donmuş plazma 2 ünite afarez ve 1 ünite fibrinojen verildi. Postoperatif takip boyunca pulmoner tromboemboli profilaksisini sağlamak amacıyla düşük moleküler ağırlıklı heparin uygulaması yapıldı. Olgu, postoperatif 3. günde ekstübe edilerek serviste takibe alındı. DSÖ kriterlerine göre olgumuza neredeyse kaybedilecek hasta (near-miss) tanısı koyuldu. Takiplerinde genel durumu iyi olan olgu, postoperatif 6. günde taburcu edildi. Mesane sondası 10 gün tutulduktan sonra çıkarıldı. Takiplerde herhangi bir üriner komplikasyon gelişmedi.



Şekil 1. Fetus doğurtulduktan sonra plasenta yerinde bırakılarak kapatılmış olan uterusa histerektomi öncesi bakış



Şekil 2. Postpartum histerektomi sonrası uterusun görünümü

TARTIŞMA

Plasenta previa ve perkreta, ciddi maternal ve fetal komplikasyonlara yol açabilen, % 2-7 oranında maternal mortalite ile sonuçlanan bir durumdur (4). Plasenta perkreta ile plasenta previa arasında yakın ilişki bulunmakta olup previa, perkreta için önemli bir risk faktörüdür. Plasental yapışma anormalliklerinin tanısının gebelik takipleri sırasında koyulmuş olması, preoperatif dönemde olası komplikasyonlara hazırlıklı olmak açısından ve bu olguların doğumlarının bu konuda yeterli tecrübe ve donanıma sahip sağlık merkezlerinde gerçekleştirilmesi bakımından hayati öneme sahiptir (4). Ayrıca antenatal dönemde plasental adezyon anormalliklerinin öntanısının koyulması; hastaların peripartum histerektomi, kan transfüzyonu gereksinimi, yoğun bakım ünitesinde takip gereksinimi gibi muhtemel süreçler hakkında bilgilendirilmeleri açısından da çok önemlidir. Özellikle öyküsünde geçirilmiş sezaryen sekiyo, myomektomi, metroplasti gibi nedenlerle uterin skarı olan her gebe plasenta-miyometriyum ilişkisi açısından detaylı olarak incelenmelidir (8). Bizim olgumuzda antenatal dönemde plasenta perkreta ön tanısı koyulmamıştır. Plasenta previa ve plasental invazyon anomalilerinin tanısının konulması için kullanılan yöntemler arasında; trans abdominal ve transvajinal ultrasonografi, renkli doppler sonografi ve magnetik rezonans (MR) görüntüleme yer almaktadır. Ultrasonografik olarak retroplasental myometriyumun normal hipoeoik zonunun kaybı, uterus serozası ile mesane arasındaki hiperekojenitenin incelenmesi, plasentada türbülant akım gösteren lakünler ve kesintiye uğraması komşu organlara özellikle de mesaneye invazyonu düşündürülen fokal egzofitik kitlenin varlığı tanıda yardımcı olabilir. Plasentanın posterior duvara yerleşimi gibi abdominal olarak değerlendirilemeyen durumlarda transvajinal ultrasonografi kullanılabilir. Tanıda güçlük yaşanan olgularda invazyonun derecesini ve diğer organlarla olan ilişkisini belirlemek amacıyla magnetik rezonans görüntüleme kullanılabilir (3,4).

Plasenta perkreta yönetiminde; hastanın hemodinamik durumu ve fertilitatesinin korunmak istenmesi gibi durumlar göz önünde bulundurularak metotreksat uygulanması, uterin ve hipogastrik arter ligasyonu, uterin arter embolizasyonu, uterin packing, B-lynch sütür konulması gibi konservatif yaklaşımlar mevcutsa da histerektomi plasenta perkreta yönetiminde yıllardır en çok uygulanan geleneksel yöntemdir. Bizim olgumuz aktif vajinal kanamaya bağlı hipovolemik şok tablosunda olduğundan ve plasenta uterusun alt segmentinin tamamını ve mesaneyi yoğun bir şekilde invaze ettiğinden konzervatif tedavi seçeneğinin kullanılması mümkün değildi. Bu nedenle hastada acil peripartum histerektomi kararı aldık.

Acil periparum histerektomilerden sık görülen komplikasyonlar arasında hipovolemik şok ve üriner sistem yaralanmaları yer almaktadır (9-11). Bizim sunduğumuz olgu da hipovolemik şok tablosuyla başvurmuştur. Ayrıca yoğun ka-

namaya bağlı olarak hastanın DİK tablosunda olduğu görülmüştür. DİK'te tedavide en önemli adımlardan bir tanesi alta yatan nedenin düzeltilmesidir (12). Bizim hastamızda hiç zaman kaybetmeden acil histerektomi yapılarak DİK'e neden olan yoğun kanamanın durdurulması ve buna ek olarak kan ve kan ürünleri replasmanın yapılması hayat kurtarıcı olmuştur. Histerektomi sırasında titizlikle mesane uterusun reddedilmiş olmasına rağmen, plasentanın mesane duvarına olan invazyonu nedeniyle olgumuzda mesane kubbesinde 1 cm'lik bir alanda yaralanma olmuştur. Bu yaralanma intraoperatif olarak farkedilip onarılmış ve postoperatif dönemde herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir.

Gebelik döneminde, doğumda ya da postpartum dönemde neredeyse ölmek üzere olan, ancak yaşatılan kadınlar ile ilgili çalışmalar dünyada obstetrik bakımın ve anne sağlığının önemli bir göstergesi olarak kabul edilmeye başlanmıştır. DSÖ tarafından maternal morbidite ve mortalite ilişkili olarak yakın zamanda bildirilen bir derlemeye göre neredeyse kaybedilecek (near-miss) anne prevalansı dünyada %0.4-8 arasında değişmektedir (11). Bizim sunduğumuz olgu, hipovolemik şok ve asidoz tablosuyla başvurması, gerek intraoperatif gerekse postoperatif dönemde yoğun kan transfüzyonu yapılması ve yoğun bakım ünitesinde takip edilmesi gerektiği için DSÖ kriterlerine göre neredeyse kaybedilecek (near-miss) anne olarak kabul edilmiştir.

Plasenta perkreta için risk faktörü taşıyan gebelerin antenatal dönemde plasenta yapışma anomalileri açısından dikkatli değerlendirilmeleri önemlidir (12). Neredeyse kaybedilecek hasta mortaliteye doğru hızla yol alan hastadır. Bu olgularda erken tanı, yeterli preoperatif hazırlık ve perioperatif dönemde ilgili branşlarla multidisipliner yaklaşımlar, obstetrik bakım hizmeti sunan ekibin yeterli donanım, eğitim ve tecrübeye sahip olması maternal morbidite ve mortalitenin engellenmesinde önemli etkenlerdir.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur. Finansman desteği alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Kollmann M, Gaulhofer J, Lang U, Klaritsch P. Placenta praevia: incidence, risk factors and outcome. *Jour of Mater-Fetal Neonat Med.* 2016;29(9):1395-8.
2. Cresswell JA, Ronsmans C, Calvert C, Filippi V. Prevalence of placenta praevia by world region: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Inter Health.* 2013;18(6):712-24.
3. Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol* 2006;107(4):927-41.
4. Jauniaux E, Alfirevic Z, Bhide AG, Belfort MA, Burton GJ, Collins SL, et al. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management: Green-top Guideline No. 27a. *BJOG* 2019;126(1):e1-e48.
5. Balayla J, Bondarenko HD. Placenta accreta and the risk of adverse maternal and neonatal outcomes. *J Perinat Med* 2013;41(2):141-9.
6. Souza JP, Cecatti JG, Haddad SM, Parpinelli MA, Costa ML, Katz L, et al. The WHO maternal near-miss approach and the mater-

- nal severity index model (MSI): tools for assessing the management of severe maternal morbidity. *PloS one* 2012;7(8):e44129.
7. Say L, Souza JP, Pattinson RC. Maternal near miss—towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. *Best Prac Res Clin ObstetGynecol* 2009;23(3):287-96.
 8. Obstetric Care Consensus No. 7: Placenta Accreta Spectrum. *Obstet Gynecol* 2018;132(6):e259-e75.
 9. Jauniaux E, Alfirevic Z, Bhide A, Belfort M, Burton G, Collins S, et al. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management. *BJOG: Inter Jour Obstet Gynecol* 2019;126(1):e1-e48.
 10. Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Amer Jour Obstet Gynecol* 2005;192(5):1458-61.
 11. Sahin S, Guzin K, Eroğlu M, Kayabasoglu F, Yaşartekin MS. Emergency peripartum hysterectomy: our 12-year experience. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(5):953-8.
 12. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J Intens Care*. 2014;2(1):15.

İliopsoas Apsesi ile Prezente Olan Retroçekal Perfore Apendisit: Vaka Sunumu

Retrocecal Perforated Appendicitis Presenting with Iliopsoas Abscess: A Case Report

Hüseyin ÇETİN, Mehmet Fatih EKİCİ, Ali Cihat YILDIRIM, Sezgin ZEREN, Faik YAYLAK, Mustafa Cem ALGIN

T. C. Sağlık Bakanlığı, KSBÜ Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Kütahya, Türkiye

Özet

Perfore akut apandisit sonrası komplike olan karın içi apse oluşumu iyi bilinmektedir. Bununla birlikte, bu apselerin iliopsoas kasına lokalizasyonu nadirdir ve tanı ve tedavisi genellikle problemli ve geciktir. Bu yazıda, 10 gündür devam eden sağ inguinal ve lomber ağrı yakınması ile hastaneye yatırılan 59 yaşında bir hastayı sunuyoruz. Karın tomografisi ve MR ile iliopsoas apsesi tanısı alan hastada perkütan apse drenajı başarısız oldu. Daha sonra hastada akut karın tablosu gelişti. Ultrasonografi ile retroçekal apandisit teşhisi kondu. Acil laparotomi ve retroperitoneal apse drenajı yapıldı. Perfore retroçekal apandisit bazen karın ağrısına neden olmadan retroperitoneal apse ile ortaya çıkabilir. Bu nedenle, retroperitoneal enfeksiyonu düşündüren semptomları olan hastalarda, perfore apandisitten ciddi oranda şüphelenmek gerekir.

Anahtar Kelimeler: İliopsoas apse, Akut karın, Retroçekal apandisit

Abstract

Intraabdominal abscess formation complicating perforated acute appendicitis are well known. However, localization of these abscesses to the iliopsoas muscle is rare and its diagnosis and treatment is usually problematic and delayed. In this article, we present a 59-year-old patient who was hospitalized with the complaint of right inguinal and lumbar pain, which has been going on for 10 days. Percutaneous abscess drainage failed after the diagnosis of iliopsoas abscess by abdominal tomography and MRI. Subsequently, the patient developed acute abdomen; He was diagnosed with retrocecal appendicitis on ultrasonography. Emergency laparotomy and retroperitoneal abscess drainage was performed. Perforated retrocecal appendicitis can sometimes occur with retroperitoneal abscess without causing abdominal pain. Therefore, in patients with symptoms suggestive of retroperitoneal infection, it is necessary to seriously suspect perforated appendicitis.

Keywords: Iliopsoas abscess, Acute abdomen, Retrocecal appendicitis

Yazışma Adresi: Mehmet Fatih EKİCİ, T. C. Sağlık Bakanlığı, KSBÜ Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Kütahya, Türkiye
Telefon: +905326016904 / 0274 2316660, Mail: mfatihekici@gmail.com

ORCID NO (Sırasıyla): 0000-0002-4004-7685, 0000-0002-1247-1139, 0000-0001-5379-2804, 0000-0002-9342-1706, 0000-0002-1216-0429, 0000-0003-2152-878X

Geliş tarihi: 24.07.2020

Kabul tarihi: 08.09.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.794176

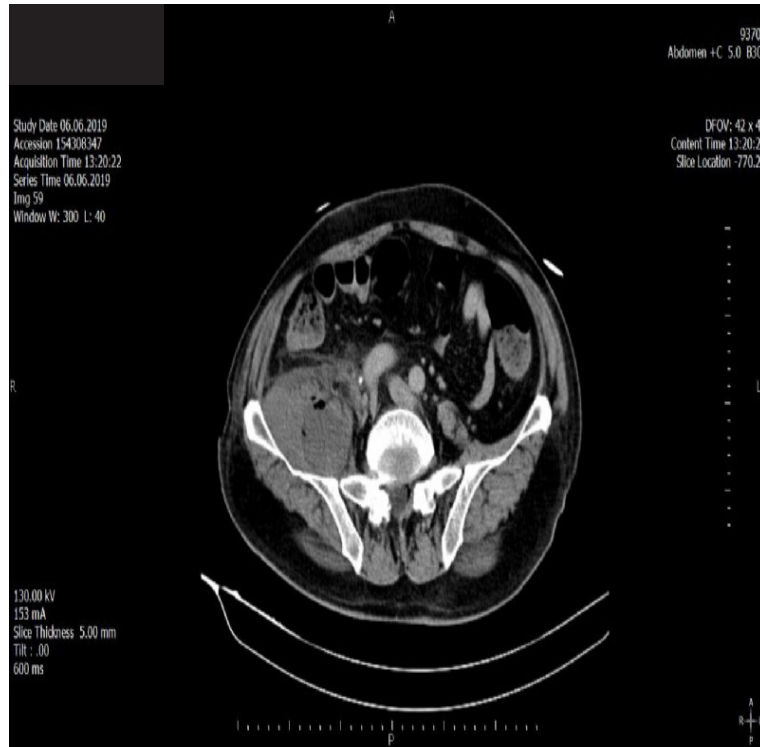
GİRİŞ

İliopsoas apsesi primer veya sekonder olarak sınıflandırılabilir. Primer iliopsoas apseleri, enfeksiyöz ajanın hematogen veya lenfatik yolla yayılması nedeniyle oluşur. Tüm vakaların yaklaşık % 30'u primer nedenlerle oluşur (1). İliopsoas apselerinde görüntüleme yöntemlerinden özellikle tomografinin tanıda katkısı yüksektir. Görüntüleme yöntemlerine rağmen apse kökeni bilinmeyebilir ve sadece intraoperatif dönemde tanısı konabilir. İliopsoas apselerinin önemli kısmı komşu organ (idrar yolları, gastrointestinal sistem, vb.) enfeksiyonuna sekonder gelişmektedir. Vakaların yarısından fazlasında atipik şikayetler ile klinik tablo oluşturur (2). Bu yüzden iliopsoas apselerini değerlendirirken özellikle retroçekal akut apandisit ile ilgili bulguların varlığı mutlaka sorgulanmalıdır. Akut apandisite sekonder psoas apselerinde mortalite oranı %19 olarak bildirilmiştir (3). Bu olguda iliopsoas apsesi ile prezente olan retroçekal perforate apandisit olgusunu sunmayı amaçladık.

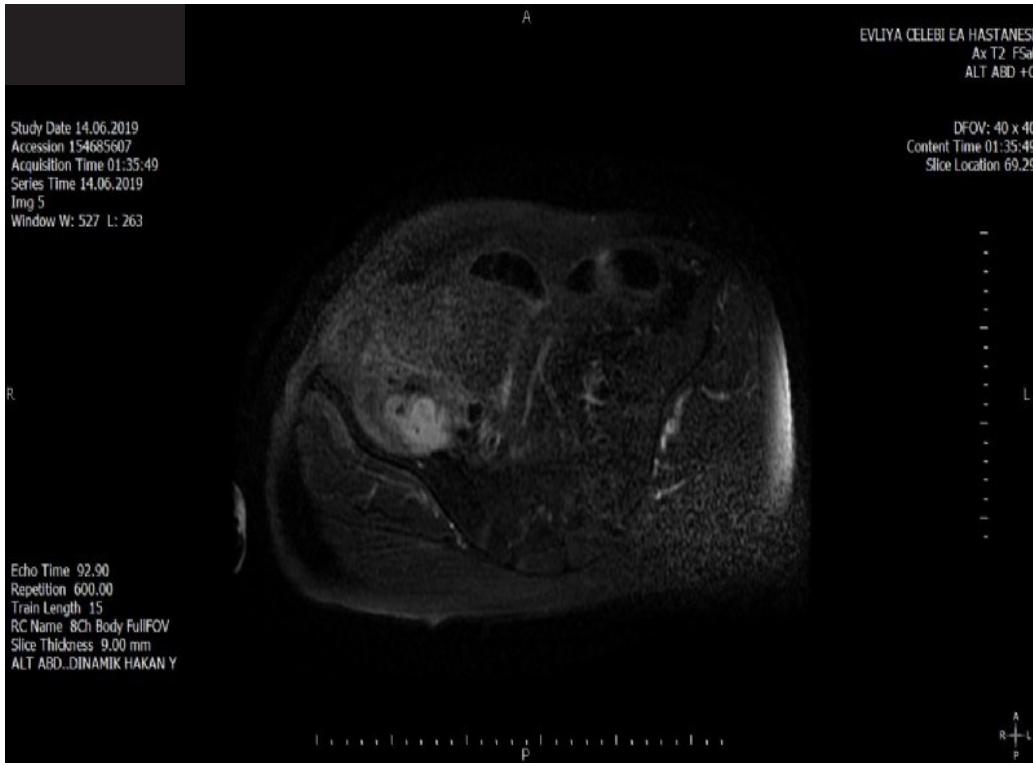
OLGU SUNUMU

59 yaşındaki erkek hasta yaklaşık 10 gündür devam eden sağ inguinal ve sağ gluteal bölgedeki ağrısı nedeniyle acil servise başvurdu. Hipertansiyon dışında ek hastalığı bulunmayan hastanın sağ inguinal ve gluteal bölgede hipermisi, hassasiyeti mevcuttu, defans, rebound tespit edilmedi, barsak sesleri doğaldı, akut batın tablosu yoktu. Ateş 38.5 ° C ölçüldü. Kan tetkiklerinde lökosit: 16650/mm³ ve CRP:

437.40 mg/L idi. Tam idrar tahlilinde sadece lökosit yoğunluğu mevcuttu. Hastaya kontrastlı tüm batın tomografi ve kontrastlı alt batın MR çekildi. Tüm batın tomografisinde sağda psoas kası içerisinde transvers çapları 6x5 cm ölçülen içerisinde apse düşündürülen hava dansitelerinin izlendiği kalın duvarlı koleksiyon mevcuttu (**Resim 1A**), intraperitoneal patoloji (akut apandisit) raporlanmadı. MR'da ise sağ iliopsoas kasında T1 ağırlıklı serilerde hipointens, T2 ağırlıklı serilerde hiperintens apse ile uyumlu görünümün olması (**Resim 1B**) üzerine interne edildi. İmipenem monohidrat ve klindamisin fosfat antibiyoterapileri başlandı ve aynı gün girişimsel radyoloji tarafından drenaj katateriyle apse koleksiyonu drene edildi ancak yoğun koleksiyon nedeni ile işlem başarılı olmadı, ponksiyonla 80 cc civarı pürülan materyal aspire edildi. Kültür antibiyogram çalışıldı, ancak kültür sonuçları sonuçlanmadan hastanın takibi esnasında hastaneye yatışının 2. gününde karın ağrısı gelişti. Yapılan kontrol karın muayenesinde sağ alt kadranda defans ve rebound pozitif olarak değerlendirildi. Kontrol ultrasonografisinde appendiks retroçekal görünümde idi ve appendiks çapı yaklaşık olarak 9 mm ve çevre dokularda kirlilik görüldü. Orta hat insizyon ile batına girildi, sağ alt kadranda retroçekal apandisit hali ve retroperitoneal yapışıklıklar ile retroperitoneal apse odağı mevcuttu, appendektomi ve iliopsoas apse drenajı yapıldı. Takiplerinde ultrasonografi ile apse koleksiyonunun gerilemesi tespit edildi. Postoperatif 23. günde komplikasyonsuz taburcu edildi.



Resim 1A. Aksiyel tomografi kesitinde sağ psoas kası içerisinde 60x50 mm boyutlarında hava dansiteleri içeren apse formasyonu ve kas anterior komşuluğundaki yağ planlarında inflamasyon lehine dansite artışları izlenmektedir.



Resim 1B. Yağ baskılı aksiyel MR T1AG'de sağ psoas kasında apse formasyonu ve kas fasyasında lineer kontrastlanmalar izlenmektedir.

TARTIŞMA

Apendisit, yetişkinlerde ve çocuklarda görülen en sık akut batın nedenidir. Erkeklerde insidans % 8.6 iken kadınlarda % 6.7'dir (4). Apendisit en sık görülen komplikasyonu ise perforasyondur. İntraperitoneal apse, ileus, peritonit ve sepsis komplikasyonları arasındadır (4). Akut apandisit nadir olarak görülen bir komplikasyonu olan iliopsoas apsesi ise genellikle komşu yapılardan lokal enfeksiyona veya enflematuar sürece sekonder olarak ortaya çıkabilir (5). Akut apandisit, divertikülit, Crohn hastalığı, kolorektal karsinom ve rektal travma gibi bazı durumlar sekonder iliopsoas absesine neden olabilir (6). Günümüzde primer iliopsoas absesi ise özellikle immün yetmezliği (AIDS, alkolikler), Diabetes Mellitus, ileri yaşlı, Pott hastalığı olan hastalarda teşhis edilmektedir ve en sık görülen ana patojen etken Staphylococcus aureus'dur (7,8). Primer iliopsoas apsesi hastalarında uygun tedavi ile daha iyi prognoz göstermekle beraber mortalite %2,5-18,9 civarında bildirilmiştir (8). İliopsoas apselerinin gastrointestinal sistemden kaynaklı etyolojik nedenleri arasında 1. sırada Crohn hastalığı (%60) 2. sırada ise apandisit (%16) gelir (2). İliopsoas apsesi inguinal, gluteal ve lomber ağrıya, ısı artışına ve kızarıklığa neden olabilir. Muayene bulgusu olarak ağrı olan bölgelerde palpasyonda hassasiyet olabilir (8). Akut apandisitte olduğu gibi iliopsoas apselerinde de lökosit ve C-reaktif protein yüksekliği olabilir. İliopsoas apselerinin görüntüleme yöntemi olarak tomografi ve MR tanı koydurucudur. Tomografi görüntülemesinde en yaygın

bulgu: apse odağını alanı içeren ipsilateral psoas kasının genişlemesidir (9). Otowa ve arkadaşlarının çalışmasında iliopsoas apsesi bulunan akut apandisit hastasında laparoskopik yaklaşım ile apandektomi ve drenaj vakası belirtilmekle beraber cerrahi yaklaşımda önemli olan genel kural enfeksiyon sebebinin ortadan kaldırılması ve apsenin yeterli drenajının sağlanmasıdır (3). Bizim vakamızda ilk başvuruda iliopsoas apsesine yapılan minimal invazif drenaj işlemine rağmen enfeksiyon kaynağına yönelik kesin tanı gecikme nedeni ile geniş spektrum antibiyoterapiye rağmen klinikte değişikliğe sebep olmamıştır. Kontrol ultrasonografide retroçekal perforasyon apandisit şüphelenilmiş ve laparotomi ile apandektomi ve drenaj ile tedavide yol alınabilmiştir.

Sonuç olarak; iliopsoas apsesi yaygın görülmeyen genellikle başka hastalıklara sekonder oluşan ve kliniği ile başka hastalıklarla karışabilen nadir bir patolojidir. Her zaman ayırıcının tanıda akılda tutulması anamnez ve fizik muayene ile birlikte görüntüleme yöntemlerinin değerlendirilerek ele alınması gerekmektedir. Komplike retroçekal apandisit olgularında iliopsoas apselerinin nadir de olsa gelişebileceği ve ilk tanı iliopsoas apsesi şüphesi ile değerlendirilen hastalarda mutlaka retroçekal apandisit yönünden değerlendirme gerekebileceği akılda tutulmalıdır. İliopsoas apsesine yönelik tedavinin planlanmasının yanı sıra enfeksiyon kaynağının değerlendirilerek netleştirilmesi mortalite ve morbiditede düşüş sağlayacaktır.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur. Finansman desteği alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Shields D, Robinson P, Crowley TP. Iliopsoas abscess –A review and update on the literature. *Int J Surg* 2012;10(9):466-9
2. Mahmoudi A, Abdelali M. Un abcès du psoas compliquant une appendicite aiguë [A psoas abscess complicating acute appendicitis. *Pan Afr Med J.* 2015; 22:231.
3. Otowa Y, Sumi Y Kanaji S, Kanemitsu K, Yamashita K, Imanishi T, Nakamura T, et.al. Appendicitis with psoas absces successfully treated by laparoscopic surgery. *World J Gastroenterol* 2014; 20(25): 8317-8319.
4. Snyder MJ, Guthrie M, Cagle S. Acute Appendicitis: Efficient Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2018;98(1):25-33.
5. Petrovic I, Pecin I, Prutki M, et al. Thigh abscess as an extension of psoas abscess: the first manifestation of perforated appendiceal adenocarcinoma: case report. *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127(15-16):645-648.
6. Choi SB, Han HJ, Kim WB, Song TJ, Choi SY. A case of a recurrent iliopsoas abscess masking a complicated appendicitis successfully treated by a laparoscopic approach. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2010;20(2):e69-e72.
7. Park JS, Jeong JH, Lee JI, Lee JH, Park JK, Moon HJ. Accuracies of diagnostic methods for acute appendicitis. *Am Surg.* 2013;79:101–106.
8. Miller ELC, Miller LFF, Carvalho JG, Marsillac A, Pires L, Babinski MA, et al. Psoas muscle absces simulating acute appendicitis: A case report. *Int J Surg Case Reports* 2016;25: 139-142
9. Jeffrey RB, Callen PW, Federle MP. Computed tomography of psoas abscesses. *J Comput Assist Tomogr.* 1980;4(5):639–41.