

e-ISSN:2149-7869

Cilt: 23 Sayı: 1 / Ocak 2022 Sayısı



Kocatepe
TIP
DERGİSİ

Kocatepe Medical Journal



KOCATEPE TIP DERGİSİ

KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yayımlayan / Published by

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Afyonkarahisar Health Sciences University

**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adına Sahibi
On Behalf of Afyonkarahisar Health Sciences University
Owner and Responsible Manager**

Prof. Dr. Necip BECİT

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanı
Dean of Faculty of Medicine, Afyonkarahisar Health Sciences University

BAŞ EDİTÖR/EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. Tolga ERTEKİN

BAŞ EDİTÖR YARDIMCISI/ASSOCIATE EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. Sefa ÇELİK

Prof. Dr. İbrahim KELEŞ

Doç. Dr. Mehmet Nuri KONYA

Doç. Dr. Çiğdem ÖZER GÖKASLAN

EDİTÖR YARDIMCILARI/ASSOCIATE EDITORS

Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN

Prof. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN

Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

Prof. Dr. Özlem Özcan ÇELEBİ

Prof. Dr. Meltem BAYKARA

Prof. Dr. Dağistan Tolga ARIÖZ

Prof. Dr. Atila EROĞLU

Prof. Dr. Berrin ESEN

Prof. Dr. Ayşegül KÖROĞLU

Prof. Dr. Mehmet Sinan EVCİL

Doç. Dr. Ahmet Ali TUNCER

Doç. Dr. Hilal YEŞİL

Doç. Dr. Ferit KULALI

Doç. Dr. Şerife ÖZDİNÇ

Doç. Dr. Halit Buğra KOCA

Dr. Öğr. Üyesi Serhat YILDIZHAN

Dr. Öğr. Üyesi Fehim Can SEVİL

Dr. Öğr. Üyesi Emre ATAY

Dr. Öğr. Üyesi Evrim Suna ARIKAN SÖYLEMEZ

YABANCI DİL EDİTÖRLERİ/ FOREIGN LANGUAGE EDITORS

Dr. Öğr. Üyesi Gamze DUR

Öğr. Grv. Hatice EKİZ

Öğr. Grv. Melek ÖLMEZ

ETİK EDİTÖRÜ / ETHICS EDITOR
Dr. Öğr. Üyesi Hasan ERBAY

İSTATİSTİK EDİTÖRÜ / STATISTICS EDITOR
Prof. Dr. Nurhan DOĞAN

BİLİMSEL SEKRETERYA/SCIENTIFIC SECRETARIAT

Doç. Dr. Uğur AKSU
Dr. Öğr. Üyesi Şule ÇİLEKAR
Dr. Öğr. Üyesi Sevda ADAR
Dr. Öğr. Üyesi Nuran EYVAZ
Dr. Öğr. Üyesi Fatma FIRAT
Dr. Öğr. Üyesi Nur Nehir BALTACI
Dr. Öğr. Üyesi Pakize ÖZYÜREK
Dr. Öğr. Üyesi Betül KURTSES GÜRSOY
Öğr. Grv. Dr. Çiğdem KARACA

ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU/INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Prof. Dr. Nurullah OKUMUŞ
Prof. Dr. Ferhan EMALİ
Prof. Dr. Elif Günay BULUT
Prof. Dr. Zafer ARIK
Prof. Dr. Hakan UZUN
Prof. Dr. Nader GHOTBI
Prof. Dr. Muhammad Shahid SHAMIM
Prof. Dr. Shamima Parvin LASKER
Prof. Dr. Michiko WATANABE
İsmail Barış TÜRKBEY
Banu BAYRAM
Prof. Dr. Abdoljalal MARJANI
Prof. Dr. Ferhan ATICI
Doç. Dr. Ömer Hıdır YILMAZ
Doç. Dr. Reha ÇELİKEL

TASARIM-DİZGİ/ DESIGNING-EDITING
Ayşe SÜRÜÇ

Cilt/Volume: 23 Sayı/Number: 1 Ocak 2022 Sayısı/ January 2022

Üç ayda bir yayınlanır / Published per three months

KOCATEPE TIP DERGİSİ
KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yazışma adresi/Correspondence address:

Prof. Dr. Tolga ERTEKİN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Dekanlığı
Zafer Sağlık Külliyesi
Dörttyol Mah. 2078 Sok. No:3
03200, AFYONKARAHİSAR
Tel: 0 272 246 33 01
0 272 246 33 03
e-posta: ktd@afsu.edu.tr
<http://kocatepetipdergisi.afsu.edu.tr/>

Yayın Sekreteri: Ayşe SÜRÜÇ

ISSN 1302-4612
e-ISSN 2149-7869

Cilt/Volume 23 Sayı/Number 1/Ocak/ January 2022

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE

➤ **Yeni Kardiyovasküler Risk Belirteçleri Plazma Aterojenik İndeksi, Nötrofil / Lenfosit Oranı ve Monosit Hdl Oranı Obezitede Nasıl Etkilenmektedir ? Kesitsel Retrospektif Bir Çalışma**

İbrahim ERSOY, Pınar ERSOY.....1-6

➤ **Standart Olmayan Kalça Sonogramı Geç Başvuran Gelişimsel Kalça Displazisi İçin Bir Risk Faktörü Mü ?**

Hakan YURTEN, Rıdvan ALTAY, Nizamettin KOÇKARA.....7-11

➤ **Fizik Tedavi Uygulanan Hastaların Romatizmal Hastalıklar ve Kaplıca Tedavileri Hakkındaki Bilgi ve Davranışlarının Değerlendirilmesi ?**

Erdal DİLEKÇİ, Kağan ÖZKUK, Barış KAKI.....12-18

➤ **Crohn Hastalığının Acil Cerrahi Tedavisinde Önceden Crohn Hastalığı Tanısı Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması**

Gürcan ŞİMŞEK, Mehmet Eşref ULUTAŞ, Alpaslan ŞAHİN, Ethem ÖMEROĞLU, Kemal ARSLAN.....19-24

➤ **Peripartum Histerektomi Olgularının Değerlendirilmesi: Türkiye'nin Batı Bölgesindeki Üçüncü Basamak Bir Sağlık Merkezinin Deneyimleri**

Ümit ÇABUŞ, Cihan KABUKÇU, Deniz Aydın CEYLAN.....25-32

➤ **Fibroidlerin Doppler Ultrasonografi ve Manyetik Rezonans Görüntülemesinin Karşılaştırılması**

Pelin ERGENEKON.....33-37

➤ **Üriner Sistem Taşı Tanısı İçin Çekilen Kontrastsız Abdomen Bilgisayarlı Tomografilerdeki İnsidental Bulgu Sıklığı**

Emre EMEKLİ, Elif GÜNDOĞDU.....38-44

➤ **Stapedotomi Deneyimi; Sonuçlar Ve Komplikasyonlar Üzerine Klinik Bir Çalışma**

Erol GÜLDÜN, Şahin ULU, Selçuk KUZU.....45-50

➤ **Kanser Tedavisinde Kullanılan Anti-Mikrotübül İlaçlardan Vinca Alkaloidler ve Paklitaksel'in DNA Bağlanma Aktiviteleri**

Emine ÖKSÜZOĞLU.....51-57

➤ **Göğüs Yaralanmalı Olgularda Bilgisayarlı Tomografinin Gerekliliğinin Değerlendirilmesi**

Oktay ASLANER.....58-63

➤ **Diferansiye Tiroid Kanseriinde Rezidü ve Metastazın Belirlenmesinde Tüm Vücut Tarama İle Tiroglobulinin Karşılaştırılması**

İsmail KOÇAK, Hasan ÖNNER, Buğra KAYA, Oktay SARI.....64-68

➤ **Koroner Arter Bypass Greftleme Operasyonu Sonrasında Atriyal Fibrilasyon Gelişmesinde Santral Venöz Basıncın Etkisi**

Fehim Can SEVİL, Mehmet TORT, Uğur AKSU, Necip BECİT.....69-74

➤ **Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Tanısı İle Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine Yatırılan Olguların Değerlendirilmesi**

Özgül BULUT, Kaan KAHRAMAN, Çağla UÇAR, Fahri OVALI.....75-81

➤ **Kraniyal Lezyonların Ayırıcı Tanısında Magnetik Rezonans Spektroskopinin Önemi ve Patoloji Sonuçları İle Korelasyonu**

Serhat YILDIZHAN, Adem ASLAN, Mehmet Gazi BOYACI, Çiğdem Özer GÖKASLAN, Usame RAKİP, Kamil Anıl KILINÇ.....82-87

➤ **Covid-19 Pnömonisinin Toraks BT Bulguları ve Klinik Semptomlar ile İlişkisi**

Nurdan FİDAN, Esra Ümmühan MERMİ YETİŞ, Alev GÜNALDI, Mehmet Mahir ATASOY.....88-94

➤ **Staphylococcus Aureus İle Oluşturulan Deneysel İntraabdominal Kaynaklı Bakteriyemi Modelinde Beta Glukanın İmmünomodulator Etkisinin Araştırılması**

Semiha ORHAN, Tuna DEMİRDAL, Fatih BİRDANE, Mustafa KABU, Halit Buğra KOCA, Neşe DEMİRTÜRK.....95-101

➤ **Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Göğüs Hastalıkları Bilinci, Uzmanlık Tercihlerini Etkileyen Faktörler ve Covid-19'un Uzmanlık Tercihine Etkisi**

İbrahim Güven ÇOŞĞUN, Aydın BALCI, Şule ÇİLEKAR.....102-106

➤ **Postoperatif Atriyal Fibrilasyon Gelişimini Öngörmede Albumin / Globulin Oranı Erken Prediktif Bir Belirteç Olabilir Mi ?**

Rifat ÖZMEN, İnayet GÜNTÜRK, Aydın TUNÇAY, Şaban KELEŞOĞLU, Cevat YAZICI, Osman Okan ÖZOCAK, Kutay TAŞDEMİR.....107-114

OLGU YAZISI / CASE REPORTS

➤ **Saç - İplik Turnike Sendromu: Olgu Sunumu**

Ayşegül BÜKÜLMEZ, Ecenur DURSUN, Ayşe TOLUNAY OFLU, Özlem GÜLEÇ ŞEN, Recep ALTIN.....115-118

DERLEME YAZISI / REVIEW ARTICLE

➤ **Sezaryen Doğum Sekeli; İstmosel**

Gülşah Selvi DEMİRTAŞ119-124

YENİ KARDİOVASKÜLER RİSK BELİRTEÇLERİ PLAZMA ATEROJENİK İNDEKSİ, NÖTROFİL / LENFOSİT ORANI VE MONOSİT HDL ORANI OBEZİTEDE NASIL ETKİLENMEKTEDİR ? KESİTSEL RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA

HOW ARE NEW CARDIOVASCULAR RISK MARKERS PLASMA ATEROGENIC INDEX,
NEUTROPHIL / LYMPHOCYTE RATIO AND MONOCYTE HDL RATIO AFFECTED IN OBESITY?
A CROSS-SECTIONAL RETROSPECTIVE STUDY

İbrahim ERSOY¹, Pınar ERSOY²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

²Afyonkarahisar İl Sağlık Müdürlüğü

ÖZET

AMAÇ: Dünya Sağlık Örgütü'nün(DSÖ) tanımlamasında; vücut kitle indeksi (VKİ) 25 ve üzeri olanları hafif kilolu, 30 ve üzeri olanları obez olarak sınıflandırmıştır ve obezitenin dünya genelinde prevalansı giderek artmaktadır. Obezite, artık epidemik ve önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Çalışmamızda kronik inflamatuvar ve epidemik bir hastalık olan obezitenin yeni inflamasyon ve kardiyovasküler hastalık risk belirteci olarak tanımlanmış nötrofil/lenfosit oranı (NLR), monosit düşük yoğunluklu lipoprotein (HDL) oranı (MHR) ve plazma aterojenik indeksi (PAI) parametreleriyle ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Birinci basamak sağlık merkezine 01.12.2018 ile 31.04.2019 tarihleri arasında ardışık başvuran toplam 536 hasta retrospektif kesitsel tasarımla değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, kronik hastalık karakterleri ve laboratuvar, boy, kilo, bel ve kalça çevreleri hasta kayıt veri tabanından temin edildi. Başvuran hastalar, VKİ'ne göre normal kilolu (18,5-24,9), hafif kilolu(25-29,9), obez (30-34,9) ve morbid obez(35 ve üzeri) olarak dört gruba ayrıldı. Gruplar arası değişkenler değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmada yaş ortalaması 34 (IQR 25-42)'tü ve %84,5'i(452) kadın cinsiyeteydi. Çalışma popülasyonunun %18(97)'si normal kilolu, %26,5 (142)'si hafif kilolu, %27,5(147)'si obez, %28,2 (151)'si morbid obezdi. Obezite derecesi arttıkça yaş ($p<0.001$), hipertansiyon öyküsü($p=0.003$) anlamlı olarak artmaktaydı. Laboratuvar parametreleri incelendiğinde, açlık kan şekeri düzeyi, insülin direnci,C-reaktif protein (CRP), ferritin düzeyleri obezite derecesi ile artmıştı ($p<0.001$) ancak HDL kolesterol azalmıştı ($p<0.001$). NLR, MHR ve PAI de obeziteyle artış gösterdi ancak istatistiksel anlamlılığa sadece PAI ulaştı ($p<0.001$). Hemogloblin, platelet, D vitamini, B12 vitamini değişkenlerinde obezite grupları arasında anlamlı farklılık yoktu. Lineer regresyon modelinde obezite ile yaş, CRP ve PAI arasında kuvvetli ilişki saptandı.

SONUÇ: Araştırdığımız parametrelerden PAI, obez hastalarda kardiyovasküler hastalık riski değerlendirmek için ucuz ve pratik bir belirteç olarak klinik pratikte kullanılabilir. NLR ve MHR obezite ile artmış ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Obezite, Monosit HDL oranı, Nötrofil lenfosit oranı, Plazma aterojenik indeksi

ABSTRACT

OBJECTIVE: In World Health Organization (WHO) definition, body mass index (BMI) 25 and over is classified as slightly overweight, 30 and over classified as obese, and obesity has increasing prevalence worldwide. Obesity has become an epidemic and an important in public health problem. In our study, we aimed to investigate the relationship among obesity, a chronic inflammatory and epidemic disease, with the parameters of Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), monocyte to low-density lipoprotein (HDL) ratio (MHR) and atherogenic index of plasma (PAI), which are defined as new inflammation and cardiovascular disease risk markers.

MATERIAL AND METHODS:

A total of 536 consecutive patients who applied to the primary health care center between 01.12.2018 and 31.04.2019 were evaluated with a retrospective cross-sectional design. The demographic characteristics of the patients, chronic disease characteristics and laboratory, height, weight, waist and hip circumference were obtained from the patient registry database. The patients who admitted participating in the study were divided into four groups according to their BMI as normal weight (18.5-24.9), overweight (25-29.9), obese (30-34.9), and morbidly obese (35 and above). Intergroup variables were evaluated.

RESULTS: In the study, the population mean age was 34(IQR 25-42), 84,5% (452) were female. Of the study population 18% (97) were normal weight, 26.5% (142) were slightly overweight, 27.5% (147) were obese, 28.2% (151) were morbidly obese. As obesity was increasing, age($p<0.001$), hypertension history($p=0.003$) increased significantly. When laboratory parameters were examined, fasting blood glucose level, insulin resistance, C-reactive protein (CRP), ferritin levels increased with obesity severity, while HDL cholesterol was reduced ($p<0.001$). NLR, MHR, and PAI all parameters increased with obesity, but only PAI reached statistical significance ($p<0.001$). There was no significant difference between obesity groups in hemoglobin, platelet, vitamin D, vitamin B12 variables. A strong correlation was found between obesity and age, CRP and PAI in the linear regression model.

CONCLUSIONS: PAI, one of the parameters we investigated, can be used in clinical practice as a cheap and practical marker to assess cardiovascular disease risk in obese patients. NLR and MHR increased with obesity but did not reach statistical significance.

KEYWORDS: Obesity, Monocyte to HDL ratio, Neutrophil to lymphocyte ratio, Atherogenic index of plasma

Geliş Tarihi / Received: 12.09.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 20.01.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Öğr.Üyesi İbrahim ERSOY

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

E-mail: iersoytr@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-9553-8801, 0000-0001-7367-7336

GİRİŞ

Obezite, vücutta sağlığı bozacak ölçüde aşırı yağ birikmesi durumudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanımlamasında vücut kitle indeksi (VKİ) 25 ve üzeri olanlar hafif kilolu, 30 ve üzeri olanlar obez olarak sınıflandırmıştır. Obezite, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tüm ülkelerde her geçen gün artmakta ve epidemi haline gelmektedir. DSÖ'nün 6 kıtada yürüttüğü MONICA çalışmasında obezite prevalansı %10 ila 30 arası gözlenmiştir (1). Obezitenin kardiyovasküler hastalıklar ile yakın ilişkisi vardır. Temelinde sistemik düşük dereceli inflamatuvar durumun yer aldığı düşünülmektedir.

Ancak günümüzde klinisyenler inflamatuvar durumu tespit etmede; C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve pro-inflamatuvar sitokin benzeri interlökin (IL)-6, IL-10 and tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi parametreleri kullanmaktadır. Bu tetkikler; pahalı, ulaşılması zor laboratuvarlarda yapılmakta ve pratik uygulamada yeri kısıtlıdır.

Çalışmamızda obezitenin, yeni kardiyovasküler risk belirteci olarak tanımlanmış nötrofil/lenfosit oranı (NLR), monosit HDL oranı (MHR) ve plazma aterojenik indeksi (PAI) gibi parametrelerle ilişkisini araştırmayı hedefledik.

Bu belirteçler, 1. basamak sağlık hizmeti sunan merkezlerde yapılabilen rutin testlerden tam kan, HDL ve trigliserid değerlerinden pratik ve ucuz şekilde hesaplanan tetkiklerdir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Grubu

Afyonkarahisar Sağlıklı Hayat Merkezine 01.12.2018 ile 31.04.2019 tarihleri arasında başvuran ardışık toplam 536 hastayı retrospektif olarak değerlendirdik. Bu hastaların demografik özellikleri, kronik hastalık karakterleri ve laboratuvar (hemogram, CRP, biyokimya (açlık kan şekeri (AKŞ), tiroid stimulan hormon (TSH), CRP, ferritin, insülin düzeyi) verileri ile boy, kilo, bel ve kalça çevreleri hasta kayıt veri tabanından temin ettik. Başvuran hastalar, VKİ'ne göre normal kilolu (18,5-24,9), hafif kilolu(25-29,9), obez (30-34,9) ve morbid obez(35 ve üzeri) olarak dört gruba ayrıldı.

Bu dört grubu antropometrik ölçümler, hemogram parametreleri ve biyokimyasal parametreler açısından değerlendirdik.

Antropometrik Ölçümleri

Bel çevresi, hasta ayakta iken alt kosta ile spina iliaka anterior süperior arasından geçen düzlemde belin en dar yerinden ve hafif ekspiryum yaptırılarak ölçüldü. Kalça çevresi ölçümü ise kalça üzeri en geniş kısım etrafından ölçüm alındı. Her iki ölçüm, elastik olmayan mezura ile yere paralel tutularak yapıldı. Antropometrik ölçüm hata riskini azaltmak için aynı araştırmacı ölçüm yaptı. Boy, ayakkabıları çıkarılarak standart boy ölçer aracılığıyla ölçüldü. Kilo ise, ceket ve fazla giysiler, cüzdan aksesuar gibi eşyaları çıkarıldıktan sonra sabah aç karna ölçüldü. Çalışma grubunun boy ve kiloları kaydedildikten sonra vücut kitle indeksleri (VKİ), ağırlık (kg)/boy(m²) formülü ile hesaplandı. VKİ 18,5-24,9 arası normal, 25-29,9 arası hafif kilolu, 30-34,9 arası obez, 35 ve üzeri morbid obez olarak sınıflandırıldı.

Kan Tetkikleri

Kan örnekleri, 12 saatlik açlık sonrası sabah dinlenim halinde 8 ile 10 saatleri arasında antekübital venden alındı. Tam kan, biyokimyasal ve hormonal testler için alınan örneklerden dakikada 2500 dönme hızında 10 dakika santrifüj edilerek serumlar temin edildi. Tam kan sayımı, Sysmex XE-2100 (Sysmex Corp., Kobe, Japan) sistemi ile florosans akım sitometri ve elektriksel biyoimpedans metodu ile yapıldı. Glukoz, total kolesterol, trigliserid (TG), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), açlık kan şekeri, serum kreatinin, sodyum, potasyum, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz(ALT), rutin kullanılan kimyasal oto-analizör (Cobas Integra 800; Roche Diagnostics GmbH: Mannheim, Germany) ile yapıldı. Açlık insülin düzeyi, tiroid stimulan hormon (TSH), B12 ve D vitamini düzeyleri otomatik hormon analizatörü (Beckman Coulter; Unicel DXI 600; Access Immunoassay System) cihazıyla yapıldı. İnsülin direnci için homeostaz modeli (HOMA-IR) (insulinxglukoz/405 formülü ile elde edildi. Kan tetkiklerinden nötrofil sayısı, lenfosit sayısına bölünerek nötrofil-lenfosit oranı (NLR), monositlerin HDL'ye oranı alınarak

monosit-HDL oranı (MHR) hesaplandı. Trigliserin, HDL-kolesterole oranının logaritmasından plazma aterosjenik indeks hesaplandı.

İstatiksel Analiz

Çalışmadaki veriler, SPSS v22 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois) paket programında istatistiksel analize tabi tutuldu. Sürekli değişkenler tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma (\pm SD) şeklinde ile ortanca 25. ve 75. interquantil range(IQR), kategorik değişkenler yüzde olarak belirtilmiştir. Değişkenlerin normal dağılımı görsel ve analitik yöntemlerle test edildi. Normal dağılımlı verileri karşılaştırmak için One way ANOVA testi, normal olmayan dağılımlı verileri karşılaştırmak için Kruskal Wallis testi kullanıldı. VKİ olası prediktörlerini belirlemek için yaş, cinsiyet, diyabetes mellitus (DM), Hipertansiyon (HT), PAI, MHR, NLR ve CRP değişkenleri tek değişkenli lineer regresyon testine tabii tutuldu.

Anlamli olanlar, çok değişkenli lineer regresyon analizine alınmıştır. Çoklu doğrusallık durumu için VIF ve Tolerance değerlerinde uygunsuzluk saptanmadı. Modele almadan önce sağ çapraşık dağılımda olan CRP ve MHR'nin logaritmik transformasyonu yapıldı. Model uyumluluğu Hosmer-Lemeshow uyumluluk testi ile yapıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p>0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Etik Kurul

Çalışmanın etik kurul onayı, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı (2020/10) ile onay alınmıştır.

BULGULAR

Çalışma popülasyonu 536 kişiden oluşmaktaydı. Yaş ortalaması 34 (IQR 25-42)'tü ve %84,5'i (452) kadın cinsiyetteydi. Obezite derecesi VKİ'ne göre belirlendi. Çalışma popülasyonunun %18 (97)'si normal kilolu, %26,5 (142)'si hafif kilolu, %27,5 (147)'si obez, %28,2 (151)'si morbid obezdi. Obezite derecesi arttıkça yaş ($p<0.001$) ve hipertansiyon ($p=0.003$) anlamlı olarak artmaktaydı. Laboratuvar parametreleri incelendiğinde, açlık kan şekeri düzeyi obezite derecesi ile artmıştı ($p<0.001$) ancak obezite grupları arasında diyabet sıklığı açısından fark yoktu ($p=0.015$), (Tablo 1).

Tablo 1: Çalışma popülasyonun VKİ'ne göre kategorik karakteristik özellikleri

Parametreler	Normal Kilolu (n=97)	Hafif Kilolu (n=142)	Obez (n=147)	Morbid Obez (n=151)	p-değeri*
Cinsiyet(K/E)	89/8	119/23	118/29†	126/25†	0.033
Sigara içenler(%)	17 (17.5)	24 (16.9)	16 (10.8)	11 (7.3) ††	0.054
DM tanısı olanlar(%)	0 (0)	3 (2.1)	5 (3.4)	11 (7.3) ††	0.015
HT tanısı olanlar(%)	0 (0)	4 (2.8)	8 (5.4)	15 (9.9) ††	0.003
Kronik KAH tanısı olanlar(%)	1 (1)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2)	0.680
KOAH tanısı olanlar(%)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.200
Ortopedik hastalık tanısı olanlar(%)	17 (17.5)	25 (17)	40 (27.2)	50 (33.1) ††	0.006
Kanser tanısı olanlar(%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.6)	0.662

E:Erkek, K:Kadın, DM:Diyabetesmellitus, HT:Hipertansiyon, KAH:Koroner arter hastalığı, KOAH:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, %:sıra düzleminde yüzdelik verimdir.

*Tek yönlü ANOVA ve Kruskal Wallis testi ile analiz edilmiştir. Post hoc karşılaştırmalar Tukey testi ve Duncan testi kullanılarak yapıldı ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi.

†Normal Kilolu grubuyla karşılaştırıldığında $p<0,05$, ††Hafif Kilolu grubuyla karşılaştırıldığında $p<0,05$, ** Obez grubuyla karşılaştırıldığında $p<0,05$

İnsülin direnci değerlendirmesinde VKİ ile orantılı olarak istatistiksel anlamlılıkta artış görüldü ($p=0.005$). VKİ ile orantılı tek azalma gösteren parametre HDL idi ($p<0.001$). Bundan başka akut faz reaktanı ferritin ($p<0.001$) ve CRP ($p<0.001$) obezite derecesi ile istatistiksel anlamlılıkta arttığı gözlemlendi (Tablo 2).

VKİ'ne etkisi olduğu düşünülen yaş, cinsiyet, DM, HT, PAI, MHR, NLR ve CRP değişkenleri enter yöntemi kullanılarak yapılan regresyon analizi sonucunda; oluşturulan model anlamlı ($F=39.424$, $p<0.001$) olup, söz konusu değişkenler birlikte VKİ'ndeki değişimin %33'ünü açıklamaktadır ($R^2=0.335$). VKİ üzerine yaş, PAI ve CRP değişkenleri anlamlı etkiye sahipti($p<0.001$) (Tablo 3).

Tablo 2: Çalışma popülasyonun VKİ'ne göre sürekli değişken antropometrik ve tam kan, biyokimya ve hormonal ölçümleri

Parametreler	Normal Kilolu (n=97)	Hafif Kilolu (n=142)	Obez (n=147)	Morbid Obez (n=151)	p-değeri*
Yaş (yıl)(\pm SD)	27.3 \pm 0.8	32.4 \pm 0.9†	36.9 \pm 1.0††	41.8 \pm 1.1††	<0.001
Boy (cm)(\pm SD)	162.81 \pm 0.73	162.88 \pm 0.70	161.18 \pm 0.70	158.89 \pm 0.64	<0.001
Kilo (kg)(\pm SD)	59.69 \pm 0.77	73.15 \pm 0.72	83.95 \pm 0.87	99.48 \pm 1.23	<0.001
Bel Çevresi (cm)(\pm SD)	72.88 \pm 5.59	81.88 \pm 6.66†	91.40 \pm 7.66††	101.93 \pm 9.93†††	<0.001
Kalça Çevresi (cm)(\pm SD)	96.61 \pm 6.02	104.69 \pm 4.57†	111.44 \pm 4.62††	124.69 \pm 9.69††	<0.001
AKŞ (mg/dL)(\pm SD)	87.05 \pm 7.69	93.46 \pm 31.51	94.76 \pm 14.31†	99.81 \pm 22.24†	<0.001
HOMA-IR(m IQR)	1.66 (2.07)	2.13 (2.07)†	3.28 (2.07)	3.54(2.07) ††	0.005
CRP(mg/dL)(mIQR)	2.44(2.50)	4.14(2.50)	6.63(2.50)	7.88(2.50)	<0.001
Ferritin(mg/dL)(mIQR)	22.18(22.19)	34.86(22.19) †	42.11(22.19) †	48.44(22.19) †	<0.001
Lökosit(K/mm ³)(\pm SD)	6.82 \pm 1.55	6.93 \pm 1.57	7.13 \pm 1.59	7.67 \pm 1.97†	<0.001
Hemoglobin(\pm SD)	13.06 \pm 1.37	13.52 \pm 1.53	13.63 \pm 1.43	13.42 \pm 1.49	0.023
Trombosit(K/mm ³)(\pm SD)	282.77 \pm 71.09	284.07 \pm 88.20	285.79 \pm 62.45	294.41 \pm 88.54	0.621
Nötrofil(K/mm ³)(\pm SD)	3.88 \pm 1.17	3.90 \pm 1.16	4.14 \pm 1.28	4.51 \pm 1.49††	<0.001
Lenfosit(K/mm ³)(\pm SD)	2.32 \pm 0.59	2.37 \pm 0.59	2.38 \pm 0.61	2.49 \pm 0.73	0.131
Monosit (/mm ³)(\pm SD)	445.55 \pm 138.36	426.91 \pm 129.91	425.96 \pm 119.80	443.00 \pm 142.49	0.339
TG(mg/dL)(mIQR)	83.57(102.00)	110.12(102.00) †	136.68(102.00) ††	147.48(102.00) †††	<0.001
Total Kolesterol (mg/dL)(\pm SD)	168.26 \pm 31.89	183.49 \pm 39.79	198.10 \pm 48.54†	200.17 \pm 42.06†	<0.001
LDL (mg/dL)(\pm SD)	93.79 \pm 30.18	108.15 \pm 33.72†	119.62 \pm 36.35††	121.98 \pm 36.08††	<0.001
HDL (mg/dL)(\pm SD)	57.54 \pm 13.41	52.74 \pm 12.89†	49.73 \pm 12.24†	48.79 \pm 12.79†	<0.001
TSH (mIU/L)(mIQR)	1.99(1.77)	2.33(1.77)	2.57(1.77)	2.03(1.77)	<0.001
B12 vit.(mIU/L)(mIQR)	298.32(278.50)	314.32(278.50)	324.36(278.50)	316.53(278.50)	0.427
D vit. (mIU/L)(mIQR)	13.82(8.80)	11.19(8.80)	9.87(8.80)	11.05(8.80)	0.711
MHR(\pm SD)	8.13 \pm 3.39	8.76 \pm 4.28	9.14 \pm 3.61	9.74 \pm 4.09	0.031
NLR(\pm SD)	1.70 \pm 0.52	1.75 \pm 0.61	1.82 \pm 0.69	1.91 \pm 0.76	0.080
PAI(mIQR)	0.24(0.32)	0.32(0.32) †	0.39(0.32) †	0.45(0.32) ††	<0.001

AKŞ: Açlık kan şekeri, HOMA-IR: İnsülin direnci homeostazi modeli, CRP:C-reaktif protein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein,HDL:Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TSH:Tiroid stimulan hormon, MHR:Monosit HDL oranı, NLR:Nötrofil lenfosit oranı,PAI:Plazma aterosjenik indeks,TC:Trigliserid

mIQR:Medyan interquartile range, SD:Standart sapma

*Tek yönlü ANOVA analizi edilmiştir. Post hoc karşılaştırmalar Tukey testi ve Duncan testi kullanılarak yapıldı ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi.

†Normal Kilolu grubuyla karşılaştırıldığında $p<0,05$, ††Hafif Kilolu grubuyla karşılaştırıldığında $p<0,05$, ** Obez grubuyla karşılaştırıldığında $p<0,05$

Tablo 3: Vücut kitle indeksi'nin predikte edilmesinde tek değişkenli ve çok değişkenli lineer regresyon analizi sonuçları

	Tek değişkenli lineer regresyon				Çok değişkenli lineer regresyon				
	r	Güven Aralığı		p-değeri	β	Güven Aralığı		p-değeri	Collinearity diagnostics
		Alt Sınır	Üst Sınır			Alt Sınır	Üst Sınır		Tolerance VIF
Yaş	0.413	0.174	0.254	<0.001*	0.351	0.127	0.208	<0.001*	0.733 1.363
Cinsiyet(Kadın)	0.086	0.024	3.110	0.046*	-0.012	-1.730	1.292	0.776	0.891 1.122
DM	0.137	1.852	7.737	0.001*	-0.031	-4.191	1.884	0.456	0.881 1.135
HT	0.193	3.343	8.394	<0.001*	0.036	-1.405	3.530	0.398	0.840 1.190
PAI	0.269	4.854	9.101	<0.001*	0.154	0.154	3.270	0.001*	0.699 1.430
MHR	0.137	83.403	30.732	0.002*	0.032	-101.236	209.803	0.493	0.701 1.426
NLR	0.125	0.384	2.086	0.005*	0.074	-0.056	1.515	0.069	0.945 1.058
CRP	0.315	0.220	0.384	<0.001*	0.235	0.134	0.227	<0.001*	0.733 1.363

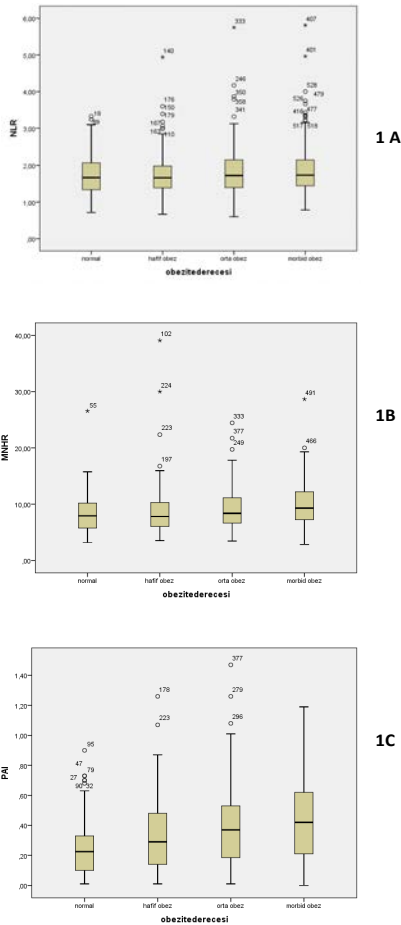
R²=0.342, F=11.157, p<0.001

PAI:Plazma aterosjenik indeks, MHR:Monosit HDL oranı, NLR:Nötrofil lenfosit oranı,CRP:C-reaktif protein, MHR:Monosit HDL oranı, NLR:Nötrofil lenfosit oranı; tek değişkenli regresyon lineer katsayısı, β;çok değişkenli lineer regresyon katsayısı
*p değeri <0.05 istatistiksel anlamlılıktadır.

Analiz sonucunda regresyon denklemi aşağıdaki gibi saptanmıştır:

$$VKI=19.763+(0.351xYaş)+(0.154xPAI)+(0.235xCRP)$$

Obezite grupları arasında NLR ve MHR'nin değişmediği ancak PAI'lerinin obezite derecesi ile arttığı gözlemlendi (**Şekil 1**).



NLR:Nötrofil lenfosit oranı, MNHR:Monosit HDL oranı, PAI:Plazma aterosjenik indeks

Şekil 1: Yeni inflamatuvar ve kardiyovasküler risk belirteçlerinin değerlerinin obezite grupları arasındaki boksör torbası grafiği olarak gösterimi

- A) Obezite grupları arasında NLR değerleri
B) Obezite grupları arasında MHR değerleri
C) Obezite grupları arasında PAI değerleri

TARTIŞMA

Çalışmamızda yeni tanımlanmış kardiyovasküler hastalık ve inflamatuvar belirteçlerle obezitenin ilişkisini araştırmayı hedefledik. Araştırmamız neticesinde kardiyovasküler riski gösteren NLR, MHR, PAI gibi yeni tanımlanmış markerların obezite derecesiyle korele arttığını saptadık. Bunun dışında CRP, ferritin, nötrofil gibi akut inflamasyon belirteçlerinde de artış gördük. VKİ arttıkça HDL-K düşmekte, LDL-K ve trigliserid artmaktaydı.

Coronavirus 19 hastalığı, kanser, koroner arter hastalığı gibi durumlarda şiddetli inflamasyon durumlarında NLR iyi bir ön gördürücü olarak saptanmıştır. Ancak literatürde obezite ile inflamatuvar markerları değerlendiren bazı çalışmalarda NLR anlamlı artış göstermiştir (2 - 4). Ancak kimi çalışmalarda bu artış anlamlı kimisinde anlamlılığa ulaşmamıştır (3, 5). Çalışmamızda NLR ile VKİ arasında zayıf korelasyon saptansa da regresyon analizinde predikte edici olmadığı görülmüştür. Bunun sebebi, bizim hasta grubumuzun ek kronik hastalık yükünün az olduğu daha genç hastalardan oluşması olabilir. Bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak çoğu obezite çalışmasında lenfosit oranlarının arttığı gösterilmiştir (2, 5, 6). NLR artışının biyolojik temelini baktığımızda adipoz dokuların hipertrofisi sonrası immun cevapta ilk önce lenfosit artmaktadır (7) sonrasında lenfositler; TNF-alfa, IL-6, IL-1, IL-8, and adipokinler (leptin, resistin, and visfatin) gibi sitokinler üreterek monositlerin adipoz dokuya alınmasına ve nötrofil sayısının artışına aracılık etmektedirler (8). Böylece kilo alımıyla beraber inflamasyonun erken fazında hem nötrofillerde hem de lenfositlerde artış meydana gelir.

Çalışmamızda da obezlerdeki akut inflamasyon göstergesi CRP ve ferritin artışı bu durumu desteklemektedir. Bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak obezite ile nötrofil sayısı arasındaki korelasyon daha önce pek çok çalışmada gösterilmiştir (9 - 12). Akut inflamasyon fazında IL-6, CRP oluşumunu provoke eder ve makrofaj uyarımına neden olabilir (8). Artmış makrofaj cevabı da bozulmuş açlık glukozunda ve insülin direncinde artışa neden olabilir (2, 13). Bizim araştırmamızda da obez hasta grubunda diyabet sıklığı artmadığı halde yüksek açlık kan glukozu

ve insülin düzeyi gözlemlendi. Önceki çalışmalarda NLR ile VKİ arasında korelasyon diyabetlilerde de gözlenmesine rağmen diyabetik olmayan obezlerin değerlendirmelerinde NLR de anlamlı yükselme görülmemiştir (2, 14, 15). Bizim sonuçlarımızdaki NLR'nin anlamlılığa ulaşmayan artışı çalışma grubumuzun diyabet sıklığının nispeten düşük olmasından kaynaklanabilir.

Düşük şiddetli inflamasyonda, monositler aktif ve olarak bir kısmı lipid-yüklü makrofajlara dönüşmektedir (16). Böylece monosit ve makrofajlar, kardiyovasküler hastalıkların oluşumunu veya progresyonu tetiklemiş olurlar. Johnsen ve ark.larının çalışmasında, monosit artışının önceden plağı-olmayan arterlerde plak gelişimine prediktör olduğu gösterilmiştir (17). Ayrıca ateroskleroz gelişiminde HDL'nin monosit aktivasyonu ve inflamasyon üzerinde etkili olduğuna dair yeni yapılmış birçok çalışma vardır (18, 19).

Bundan başka, HDL endotel üzerinde de nitrik oksit üretimini arttırıcı etkisi olduğu gösterilmiş, anti-inflamatuar molekül olduğu tespit edilmiştir (20). Monosit ve HDL parametrelerinin, inflamasyonun dolaylı göstergesi olduğu düşünülebilir (21). Bizim çalışmamızda obezite derecesi arttıkça MHR korele olarak artmıştır.

Obezite gibi proinflamatuvar zeminde MHR'nin artması beklenen bir sonuçtur. Ancak, çalışmamızda VKİ ile MHR artsa da regresyon analizinde obezite için prediktör değerine ulaşamamıştır.

Plazma aterosjenik indeks, kardiyovasküler hastalık riskini ve dislipidemiye iyi yansıtan yeni kullanılmaya başlayan bir indekstir (25). PAI'i, temel olarak TG'in HDL'e logaritmik oranı ile hesaplanmaktadır. Koroner arter hastalığı, akut koroner sendrom gibi major kardiyovasküler ölüm sebebi olan hastalıklarda PAI kuvvetli prediktör olarak gösterilmiştir (22 - 25). Ayrıca obezite ve PAI arasındaki ilişki, şimdiye kadar sadece tek bir kayıt çalışmasında incelenmiş ve kuvvetli ilişki göstermiştir (26). Bizim hasta popülasyonumuzda da bu çalışmayla uyumlu olarak obezite arttıkça PAI anlamlı arttı. Bunun nedeni; vücut yağ dokusunda adipositlerin yanında depolanan büyük miktarda trigliserid ve serbest kolesterol obezite artışıyla beraber, dolaşıma katılması olabilir. Böylece serbest dolaşımdaki kan TG düzeyi, hepatik lipoprotein lipaz aktivitesini

baskılar. Bu enzim baskılandıkça dolaşımdaki HDL düşmeye başlar. Bu durum, aterosjeneze eğilim yarattığı gibi PAI'nin de artmasına neden olabilir. Dislipidemi ve obezite arasındaki ilişki bu mekanizmayla açıklanabilir (26).

VKİ ile yapılan lineer regresyon analizinde CRP, yaş, PAI değişkenler bağımsız prediktör olarak saptandı. Ancak NLR ve MHR ile anlamlı bir ilişki saptanmadı. İleriki daha geniş kayıt çalışmalarla tekrar test edilebilir. Zira, bizim çalışmamızda MHR ve NLR obezite ile artmış ancak istatistiksel ve klinik anlamlılığa ulaşmamıştır.

Sonuç olarak, obez hastalarda NLR, MHR, PAI gibi yeni tanımlanmış belirteçler araştırılmış, PAI ile obezite arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Obezitenin kontrol ve takibinde birinci basamak önemli görev üstlenmektedir. Çalışmamız, birinci basamak sağlık kuruluşunda yapılmış olup bu kuruluşlara başvuran obez hasta profiline de ışık tutmaktadır. PAI belirteci, ek test ve maliyet oluşturmadan laboratuvar sonuç değerlendirme formunda yer alarak, birinci basamak hekimlerinin obez hastalarda kardiyovasküler risk tayinine katkı sunabilir.

Bu bulgularımız, ileriki çalışmalarla desteklenerek obezite takibinde hipolipidemik ilaçların tedavi planına dahil edilmesinde rol oynayabilir.

KAYNAKLAR

1. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *Journal of clinical epidemiology*. 1988;41(2):105-14.
2. Atmaca HU, Akbaş F, Ökten İN, et al. Can Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Serve as an Inflammatory Marker in Obesity? *IMJ*. 2014;15(4):216-220
3. Furuncuoğlu Y, Tulgar S, Dogan A, et al. How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index and platelet indices: a retrospective study. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2016;20(7):1300-6.
4. Aydin M, Yilmaz A, Donma MM, et al. Neutrophil/Lymphocyte ratio in obese adolescents. *Northern Clinics of Istanbul*. 2015;2(2):87.
5. Ryder E, Diez-Ewald M, Mosquera J, et al. Association of obesity with leukocyte count in obese individuals without metabolic syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2014;8(4):197-204.

- 6.** Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, et al. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes*. 1996;45(10):1435-8.
- 7.** Ghigliotti G, Barisione C, Garibaldi S, et al. Adipose tissue immune response: novel triggers and consequences for chronic inflammatory conditions. *Inflammation*. 2014;37(4):1337-53.
- 8.** Vieira-Potter VJ. Inflammation and macrophage modulation in adipose tissues. *Cellular microbiology*. 2014;16(10):1484-92.
- 9.** Vuong J, Qiu Y, La M, Clarke G, Swinkels DW, Cembrowski G. Reference intervals of complete blood count constituents are highly correlated to waist circumference: should obese patients have their own "normal values?". *American Journal of Hematology*. 2014;89(7):671-7.
- 10.** Dixon JB, O'Brien PE. Obesity and the white blood cell count: changes with sustained weight loss. *Obesity surgery*. 2006;16(3):251-7.
- 11.** Bahadır A, Baltacı D, Türker Y, et al. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio indicative of inflammatory state in patients with obesity and metabolic syndrome? *Anatolian Journal of Cardiology*. 2015;15(10):816.
- 12.** Xu X, Su S, Wang X, et al. obesity is associated with more activated neutrophils in African American male youth. *International Journal of Obesity*. 2015;39(1):26-32.
- 13.** Hofmann MA, Schiekofer S, Kanitz M, et al. Insufficient glycemic control increases nuclear factor- κ B binding activity in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21(8):1310-6.
- 14.** Yilmaz H, Ucan B, Sayki M, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to prediction of type 2 diabetes mellitus in morbid obesity. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2015;9(4):299-304.
- 15.** Valerius N, Eff C, Hansen N, et al. Neutrophil and lymphocyte function in patients with diabetes mellitus. *Acta Medica Scandinavica*. 1982;211(6):463-7.
- 16.** Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *Journal of Endocrinology*. 2014;222(3):R113-R27.
- 17.** Johnsen SH, Fosse E, Joakimsen O, et al. Monocyte count is a predictor of novel plaque formation: a 7-year follow-up study of 2610 persons without carotid plaque at baseline the Tromsø Study. *Stroke*. 2005;36(4):715-9.
- 18.** Murphy A, Chin-Dusting J, Sviridov D, et al. KJ. The anti inflammatory effects of high density lipoproteins. *Current Medicinal Chemistry*. 2009;16(6):667-75.
- 19.** Usta A, Avci E, Bulbul CB, et al. The monocyte counts to HDL cholesterol ratio in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018;16(1):34.
- 20.** Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*. 1990;1044(2):275-83.
- 21.** Akboga MK, Balci KG, Maden O, et al. Usefulness of monocyte to HDL-cholesterol ratio to predict high SYN-TAX score in patients with stable coronary artery disease. *Biomarkers in Medicine*. 2016;10(4):375-83.
- 22.** Shen S-W, Lu Y, Li F, et al. Atherogenic index of plasma is an effective index for estimating abdominal obesity. *Lipids in Health and Disease*. 2018;17(1):11.
- 23.** Niroumand S, Khajedaluae M, Khadem-Rezaiyan M, et al. Atherogenic Index of Plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*. 2015;29:240.
- 24.** Shen S, Lu Y, Qi H, et al. Association between ideal cardiovascular health and the atherogenic index of plasma. *Medicine*. 2016;95(24):1-7.
- 25.** Onat A, Can G, Kaya H, et al. "Atherogenic index of plasma"(log₁₀ triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. *Journal of Clinical Lipidology*. 2010;4(2):89-98.
- 26.** Zhu X, Yu L, Zhou H, et al. Atherogenic index of plasma is a novel and better biomarker associated with obesity: a population-based cross-sectional study in China. *Lipids in Health and Disease*. 2018;17(1):1-6.

STANDART OLMAYAN KALÇA SONOGRAMI GEÇ BAŞVURAN GELİŞİMSEL KALÇA DİSPLAZİSİ İÇİN BİR RİSK FAKTÖRÜ MÜ ?

IS UNSTANDARDIZED HIP SONOGRAM A RISK FACTOR FOR LATE APPLIED DEVELOPMENTAL DYSPLASIA OF HIP ?

Hakan YURTEN¹, Ridvan ALTAY², Nizamettin KOÇKARA³

¹Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

²Cizre İlçe Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

³Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Gelişimsel kalça displazisinin (GKD) erken dönem tedavisi geç dönem tedavisine göre daha ucuz ve daha az invaziftir. Gelişimsel kalça displazi tanısı için femur başı kemikleşmesinden önce ultrasonografi çekilmesi kritik öneme sahiptir. Ultrasonografi (USG) çekimleri önceden belirlenmiş standartlara uygun olmalıdır. Bu çalışmada standart olmayan USG ölçümleri ile geç dönem başvuran GKD insidansı arasındaki ilişkiyi tespit etmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmamızda hastane veri tabanında kayıtlı kalça sonogramı ve pelvis X-ray görüntüsü olan çocukları araştırdık (0-1 yaş). Yüz otuz çocuk bu çalışmaya dahil edildi (260 kalça), 82 (%63,1) tanesi kız ve 48 (%36,9) tanesi ise erkekti. Dr. Graf'ın tanımladığı kriterlere uygunluğuna göre kalça ultrasonografi görüntülerini iki gruba ayırdık. Kriterleri karşılayan ultrasonograflar Graf grubunu (GG) ve karşılamayanlar ise Kontrol grubunu (KG) oluşturdu. Radyologların raporlarında belirttiği açılar dikkate alındı. Ultrasonografi ile elde edilen tanımlar pelvis X-ray görüntüsü ile elde edilen tanımlarla kıyaslandı.

BULGULAR: Standart olmayan ultrasonograflar incelendiğinde 47 (%35,2) kalçada düzlem hatası, 34 (%25,3) kalçada anatomik belirteçlerin yanlış tespit edilmesi ve 53 (%39,5) hastada her iki hatanın birlikte yapıldığı tespit edildi. Gelişimsel kalça displazisi tanısında GG grubunun sensitivite ve spesifitesi KG grubuna nispeten daha yüksektir.

SONUÇ: Bu çalışmanın sonucuna göre geç başvuran GKD prevalansını azaltmak için standart kalça ultrasonografları gereklidir.

ANAHTAR KELİMELER: Gelişimsel kalça displazisi, Ultrasonografi, Graf

ABSTRACT

OBJECTIVE: Treatment of Developmental Dysplasia of Hip (DDH) in early period is easier and less invasive than the treatment in late period. For diagnosing of developmental hip dysplasia, ultrasonography before femoral head ossification is critical. Ultrasonography (USG) should be in accordance with predetermined standards. In this study, we aimed to determine the relationship between unstandardized USG measurements and the incidence of late presenting DDH.

MATERIAL AND METHODS: We investigated children (aged 0-1) with hip sonograms and pelvis X-rays recorded in the hospital database. One hundred and thirty children were included in this study (260 hips), 82 (63.1%) were female and 48 (36.9%) were male. We divided hip ultrasonography images into two groups according to their compliance with the criteria defined by Dr. Graf. The ultrasonography images that met the criteria formed the Graf group (GG) and those that did not formed the Control group (CG). The angles specified by the radiologists in their reports were taken into consideration. Diagnoses obtained by ultrasonography were compared with those obtained by pelvis X-ray image.

RESULTS: When unstandardized ultrasonographies were examined, it was found that plane error in 47 (35.2%) hips, incorrect detection of anatomical markers in 34 (25.3%) hips, and both errors were performed together in 53 (39.5%) patients. In the diagnosis of developmental hip dysplasia, the sensitivity and specificity of the GG group are higher than the CG group.

CONCLUSIONS: According the result of this study, standard hip ultrasonographies are necessary to diminish the prevalence of late presenting DDH.

KEYWORDS: Developmental hip dysplasia, Ultrasonogram, Graf

Geliş Tarihi / Received: 15.07.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 20.01.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Dr. Hakan YURTEN

Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

E-mail: hakanyurten@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-1448-5486, 0000-0001-5589-5129, 0000-0003-1780-0074

GİRİŞ

Gelişimsel kalça displazisi (GKD) kalça eklem kapsülünün gevşekliğine yada mekanik faktörlere bağlı olarak kalçanın anormal gelişimi yada çıkığına ifade eder. Gelişimsel kalça displazisinin; displazi, subluksasyon, dislokasyon, teratolojik gibi çeşitli formları mevcuttur. İlk doğum, makat geliş, kız cinsiyet, bağ doku hastalıkları bilinen risk faktörleridir (1). Gelişimsel kalça displazi teşhisinin tanımlanabilmesi için uygun görüntüleme teknikleri gereklidir. Femur başının kemikleşmesinden önce (4 - 6 ay) ultrasonografi (US); femur başı kemikleştikten sonra pelvis grafisi uygun görüntüleme seçeneğidir (1, 2). Standart ve tekrarlanabilir bir US görüntüsü için Dr Graf kontrol listelerini (Checklist 1 - 2) detaylı tariflemiştir (3). Tonnis 1976 yılında pelvis grafisinin değerlendirilmesinde kullanılan asetabular indeksi (AI) tanımlamıştır (4).

Gelişimsel kalça displazisinin tedavisi çocuğun yaşına ve ortopedi doktorunun tecrübesine göre değişmektedir. Gelişimsel Kalça Displazisi tedavisinde hastanın yaşı belirleyici bir faktördür; altı aylıktan daha küçük çocuklarda pavlik bandajı benzeri metotlarla konservatif tedavi çoğu zaman yeterli olurken, daha ileri yaş grubunda osteotomi gibi daha agresif tedavi yöntemleri gerekmektedir (1, 5-6). Ultrasonografinin yaygın kullanımı GKD'nin erken tanı ve tedavi oranını artırmış ve cerrahi işlem oranını azaltmıştır. Buna rağmen geç başvuran GKD olgularının tedavisi yüksek oranda cerrahi işlem gerektirmektedir. Bunun yanı sıra normal kalça US'si olan çocuklarda ilerleyen dönemlerde asetabular displazi gelişebilmektedir. Bu noktada pelvis grafisinin ne zaman çekilmesi gerektiği ise tartışılmaktadır (7 - 10).

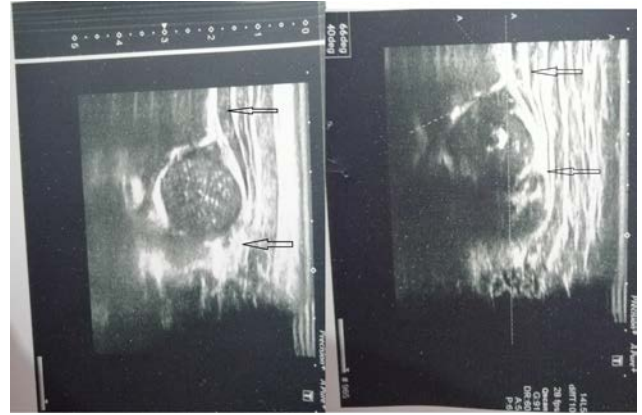
Türkiye'de GKD prevalansı 10-15/1000 olarak tahmin edilmektedir (11). Kliniğimizde GKD rutin taramakta olup 6. hafta ve sonrasında US, 4-6 ay sonrasında ise pelvis grafisi çekilmektedir. Bu tarama sürecinde karşılaştığımız olağan dışı durum ise normal kalça US'lerine rağmen pelvis grafilerinde beklenenden yüksek oranda displazik kalça tespit edilmesiydi. Ebeveynlerin tedavi sürecine katılımlarında isteksiz olmaları bu hastalara tedavi sürecinin başlatılmasında ayrı güçlük oluşturdu. Bu güçlüğü aşabilmek adına yapılan incelemelerde birçok US görün-

tüsünün Graf kriterlerine uygun olmadığı ve ölçümlerin yanlış yapıldığı tespit edildi. Standart olmayan US ölçümleri ile geç dönem başvuran GKD insidansı arasında istatistiksel ilişkiyi belirlemek amacı ile bu çalışmayı yaptık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak hazırlanmıştır. 2015 Haziran - 2018 Mayıs tarihleri arasında hastane veri tabanında kayıtlı 0 - 1 yaş grubu hastalar incelenmiştir. 417 çocuğun GKD açısından tarandığı tespit edildi. Doğum tarihi, cinsiyet, US görüntü ve raporu ve pelvis görüntüsü eksiksiz olan çocuklar çalışmaya dahil edildi. Sadece 130 (260 kalça) çocuk çalışmaya dahil edilirken verilerinde eksiklik olan çocuklar ya da bir kalça US görüntüsü Graf kriterlerini karşılarken diğer kalça US görüntüsü karşılamayan çocuklar çalışma dışında bırakıldı.

Bu çalışmada çocuklara çekilmiş son kalça US dikkate alındı. Graf kursu sertifikalı bir ortopedi doktoru kontrol listelerinde (Checklist 1-2) belirtilen kriterleri karşılayıp karşılamama durumlarına göre US görüntülerini iki gruba ayırdı (**Resim 1**) (3).



Resim 1: Uygun olmayan Ultrasonografi örnekleri

Graf kriterlerini karşılamayan 134 kalça US görüntüsü Kontrol Grubu (KG) içerisinde toplandı; diğer 126 kalça US görüntüsü Graf Grubunu (GG) oluşturdu (**Tablo 1**).

Kontrol grubunda düzlem hatasına veya anatomik belirteçlerin yanlış belirlenmesine bağlı yapılan hatalar kayıt edildi. Tüm kalça US'leri radyologlar tarafından çekilmişti ve raporlarında belirttikleri alfa açıları bu çalışmada kullanıldı. Son kalça US'si çekildiği esnada tüm çocuklar 3 aydan daha büyük olduklarından alfa açısı 60°

ve üzeri normal kalça ve bu değerin altı patolojik kalça olarak kabul edildi.

Tablo 1: Toplam hasta ve toplam kalça sayısının gruplara göre dağılımı

	Sayı	Toplam Kalça	Yüzde
Kontrol Grubu	67	134	51,5%
Graf Grubu	63	126	48,5%

Graf kursu sertifikalı iki ortopedi doktoru son kalça US sonrası alınan ilk pelvis grafisinde asetabular indeks ölçümünü gerçekleştirdi (kappa : 0,83). 2013 yılında yayınlanan çocuklarda asetabular indeks değerleri göz önünde bulundurulurken kalçalar patolojik ya da normal olarak belirlendi (**Tablo 2**) (12). İki grubun tanıları pelvis grafisi ile konulan tanılar ile karşılaştırıldı. SPSS 21 (IBM, USA) programı kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı.

Tablo 2: Sağlıklı Türk çocuklarında asetabular indeks değerleri

		Sağ kalça AI	SS	Sol kalça AI	SS
6ay-1y	Erkek	20,4	3,9	21,6	4,1
	Kız	23,0	4,7	24,1	4,8

Etik Kurul

Bu çalışma için Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınmıştır (11.09.2018/30).

BULGULAR

Bu çalışmaya dahil edilen 130 hastadan 82 (%63,1) tanesi kız ve 48 (%36,9) tanesi ise erkekti. Son US çekildiği esnada hastaların yaşı en az 5 ay, en çok 7 ay ve ortalaması ise 6,23 aydı. İlk pelvis grafisi alındığı esnada hastaların yaş ortalaması 7,18 aydı (en az 5; en çok 10 ay) (**Tablo 3**).

Tablo 3: Ultrasonografi ve pelvis X-ray grafileri çekildiği esnada çocukların yaş ortalaması

	İlk US (ay)	Son US (ay)	Pelvis X-ray (ay)
Sayı	130	130	130
Ortalama	2,47	6,23	7,18
Std. Sapma	0,982	0,721	1,378
En az	1	5	5
En çok	6	7	10

Pelvis grafisinde AI değerleri göz önünde bulundurulduğunda 62 çocukta bilateral normal kalça; 43 çocukta bilateral patolojik kalça ve 25 çocukta sadece tek taraflı patolojik kalça tespit edildi.

Toplamda 260 kalçadan 149 (%57,30) kalçanın normal ve 111 (%42,70) kalçanın patolojik olduğu belirlendi. Kontrol grubunda 59 (%44) kalçanın normal; 75 (%66) kalçanın ise patolojik olduğu tespit edildi. Graf grubunda 90 (%71,42) kalçanın normal ve 36 (%28,58) kalçanın ise patolojik olduğu tespit edildi. Kontrol grubunda (134 kalça) US raporlarına göre 102 (%76,11) kalçanın normal ve 32 (%23,88) kalçanın patolojik olduğu tespit edildi. Pelvis grafisi tanıları ile karşılaştırıldığında; US raporunda normal olduğu raporlanan 49 kalçanın patolojik ve patolojik olduğu raporlanan 6 kalçanın ise normal olduğu tespit edildi. Kontrol grubunun patolojik kalçayı tespit etmede sensitivitesi %34,6 olarak bulundu. Kontrol grubunun daha detaylı istatistikleri **Tablo 4a-b** gösterilmiştir.

Tablo 4a: GKD tanısında KG grubunun istatistikleri

	Pelvis X-ray grafisine göre tanılar			Toplam
	Patolojik	Normal		
KG grubu	s	s		
Patolojik	True positive	False positive	6	32
Normal	False negative	True negative	53	102
Toplam	75	59		134

Tablo 4b: GKD tanısında KG grubunun istatistikleri

İstatistikler	Değer	95% CI
Sensitivite	34.67%	24.04% to 46.54%
Spesifite	89.83%	79.17% to 96.18%
Positive Likelihood Ratio	3.41	1.50 to 7.74
Negative Likelihood Ratio	0.73	0.60 to 0.88

Graf grubunda (126 kalça) US raporlarına göre 93 (%73,80) kalça normal ve 33 (%26,99) kalçanın patolojik olduğu tespit edildi. Pelvis grafisi tanıları ile karşılaştırıldığında; US raporuna göre normal olduğu raporlanan 6 kalçanın patolojik ve patolojik olduğu raporlanan 3 kalçanın ise normal olduğu tespit edildi. Patolojik kalçayı tespit etmek için GG grubunun sensitivitesi %83,33 olarak hesaplandı. Graf grubunun detaylı istatistikler **Tablo 5a-b** gösterilmiştir.

Tablo 5a: GKD tanısında GG grubunun istatistikleri

	Pelvis X-ray grafisine göre tanılar			Toplam
	Patolojik	Normal		
GG grubu	s	s		
Patolojik	True positive	False positive	3	33
Normal	False negative	True negative	87	93
Toplam	36	90		126

Tablo 5b: GKD tanısında GG grubunun istatistikleri

İstatistikler	Değer	95% CI
Sensitivite	83.33%	67.19% to 93.63%
Spesifite	96.67%	90.57% to 99.31%
Positive Likelihood Ratio	25.00	8.14 to 76.79
Negative Likelihood Ratio	0.17	0.08 to 0.36

Kontrol grubunda 47 (%35,2) kalçada düzlem hatası, 34 (%25,3) kalçada anatomik belirteçlerin yanlış tespit edilmesi ve 53 (%39,5) hastada her iki hatanın birlikte yapıldığı tespit edildi.

Kontrol grubunda US rapor tanıları pelvis grafi tanıları ile kıyaslandığında; 79 (%59) tanının doğru ve 55 (%41) tanının ise yanlış olduğu tespit edildi. Graf grubunda ise 117 (%92,9) tanının doğru ve 9 (%7,1) tanının ise yanlış olduğu görüldü (**Tablo 6**). İstatistiksel olarak GKD tanısında GG grubu CG grubuna göre daha başarılı olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

Tablo 6: Grup tanıların Pelvis X-ray grafi tanıları ile kıyaslanması

	Tanılar	Kontrol Grubu		Graf Grubu	
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Tanıların Yanlış		55	%41,0	9	%7,1
Doğruluğu Doğru		79	%59,0	117	%92,9

TARTIŞMA

Literatüre bakıldığında GKD'nin erken tanı ve tedavisi geç başlayan tedavilere nispeten daha başarılıdır. Erken evrede femur başı kemikleşmeden önce GKD tanısı için görüntüleme seçeneği US'dir. Gelişimsel kalça displazisi tanısı almış çocuğa bu dönemde başlanacak Pavlik bandajı osteotomi gibi invazif tedavi gereksinimini önleyebilir (1-5,13).

2017 yılında Dr. Graf standart bir US'nin nasıl çekileceğini ve US görüntüleri değerlendirilirken kontrol edilmesi gereken kontrol listelerini tariflemiştir (3). Ek olarak Dr. Graf bu kontrol listelerine uymayan US görüntülerinin GKD tanısında kullanılmaması gerektiğini belirtmiştir.

Bizim çalışmamızda kullandığımız US raporları radyologlar tarafından hazırlanmış ve kontrol listesine uygun olmayanlarda dahil Graf sınıflamasına göre alt tipler belirtilmişti. Bu sebepten normal olarak raporlanmış displastik kalçaların evine gönderilmiş olma ihtimali mevcuttur.

Bu çalışmanın sonuçlarından biri GKD'nin teşhisinde standart olmayan kalça US'lerinin (Kontrol grubu) sensitivitesi düşüktür. Standart olmayan kalça US raporları ile bir kalçanın normal yada patolojik olduğunu belirlemek güçtür.

Sandra U. 2016 yılında yayımladığı çalışmasında pelvis grafisi ile ultrasonografileri kıyaslamıştır (14). Bahsi geçen çalışmada tedavi edilerek Graf sınıflamasına göre Tip 1'e ulaşan kalçalar daha sonra pelvis grafi ile değerlendirilmiş ve %17 oranında hafif displazi, %11 oranında ağır displazi geliştiği bildirilmiştir. Pelvis grafilerin nasıl çekildiği çalışmada anlatılırken ultrasonografilerle ilgili herhangi bilgi mevcut değildir.

Farklı bir çalışmada Graf kursu sertifikalı bir ortopedistin çektiği kalça US'lerin pelvis grafileri ile %94 oranında uyumlu olduğu bildirilmiştir (15). Bizim çalışmamızda standart US'lerin olduğu GG grubunun GKD tanısında sensitivitesi %83,33'tür. Literatürde US prob yönelimi ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada prob yönelimi Graf sınıflamasını %54 oranında değiştirebileceği belirtilmiştir (16). Kolb A. yayınladığı çalışmada Graf kriterleri limitlerinde kalınsa dahi US prob yöneliminin alfa derecesini ve Graf sınıflamasını değiştirebileceğini belirtmiştir (17). Fakat bu çalışmalarda Graf kriterlerinin dışındaki US'lerin etkileri ile ilgili bir karşılaştırma mevcut değildir. Bizim çalışmamızda farklı olarak Graf kriterlerine uygun olan (GG) ve olmayan (KG) US'ler kıyaslanmıştır.

Bizim çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Retrospektif bir çalışma olmasının yanı sıra hastane veri tabanında bilgilerinde eksiklik olan bir çok çocuk çalışmaya dahil edilmemiştir. Gelişimsel kalça displazisinin tedavi süreci ortopedi, pediatri ve radyoloji bölümlerinin işbirliği ile yönetilmelidir. Ultrasonografi GKD'nin erken tanı ve tedavisinde önemi büyüktür. Bir kalça US'si değerlendirilirken sınıflama yapmadan önce US'nin kriterlere uygunluğu değerlendirilmelidir. Aksi takdirde yanlış tanı ile GKD tedavisinin geç başlaması kaçınılmaz bir sonuç olacaktır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmaya katkılarından dolayı Prof. Dr. Vedat ŞAHİN'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Parcells BW. Pediatric Hip and Pelvis. *Pediatr Clin North Am.* 2020;67(1):139-152.
2. Edmonds EW, Hughes JL, Bomar JD, Brooks JT, Upasani VV. Ultrasonography in the Diagnosis and Management of Developmental Dysplasia of the Hip. *JBSJ Rev.* 2019;7(12):5
3. Graf R. Hip Sonography: Background; Technique and Common Mistakes; Results; Debate and Politics; Challenges. *HIP International.* 2017;27, 215–219.
4. Tonnis D. Normal values of the hip joint for the evaluation of X-rays in children and adults. *Clin Orthop Relat Res* 1976; 119:39–47.
5. Sarkissian EJ, Sankar WN, Zhu X. et al. Radiographic follow-up of DDH in infants: are X-rays necessary after a normalized ultrasound? *J Pediatr Orthop.* 2015; 35:551–555.
6. Turcan Ş, Özdemir, M, Edis Özdemir FA. Optimal Timing of ultrasound for the diagnosis of developmental hip dysplasia in infants: 1st or 5th week? *Eur J Ther. r* 2021; 27(3): 224-229.
7. Agostiniani R, Atti G, Bonforte S, et al. Recommendations for early diagnosis of Developmental Dysplasia of the Hip (DDH): working group intersociety consensus document. *Ital J Pediatr.* 2020;46(1):150.
8. Geertsema D, Meinardi JE, Kempink DRJ. Screening program for neonates at risk for developmental dysplasia of the hip: comparing first radiographic evaluation at five months with the standard twelve week ultrasound. A prospective cross-sectional cohort study. *International Orthopaedics.* 2019;43(8):1933-38.
9. Price KR, Dove R, Hunter JB. The use of X-ray at 5 months in a selective screening programme for developmental dysplasia of the hip. *J Child Orthop.* 2011; 5:195–200.
10. Altınel L, Kose K, Aksoy Y, ve ark. Anaokulu Çocuklarında Sık Karşılaşılan Ortopedik Problemler ve Ebeveynlerin Bilgi Düzeyleri. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 2006; 7(2):33-37.
11. Doğruel H, Atalar H, Yavuz OY, ve ark. Türkiye’de gelişimsel kalça displazi sıklığının ve tarama programlarının değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Med.* 2008; 28:357-60.
12. Akel I, Songur M, Karahan S. ve ark. Acetabular index values in healthy Turkish children between 6 months and 8 years of age: a cross-sectional radiological study. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2013; 47:38–42.
13. Konya MN, Tuhanioğlu Ü, Aslan A, Yıldırım T, Bursalı A, Şahin V, Demir B. Asetabular displazili hastalarda Tönnis ve Steel osteotomilerinin kısa dönem klinik ve radyolojik sonuçlarının karşılaştırılması. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi.* 2013;24(2):96-101.
14. Utzschneider S, Chita C, Paulus A. et al. Discrepancy 183 between sonographic and radiographic values after ultrasound-monitored treatment of developmental dysplasia of the hip. *Archives of Medical Science.* 2016; 12:145-149.
15. Pillai A, Joseph J, McAuley A. et al. Diagnostic accuracy of static graf technique of ultrasound evaluation of infant hips for developmental dysplasia. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011;131(1): 53–8.
16. Jaremko J, Mabee M, Swami V, et al. Potential for change in US diagnosis of hip dysplasia solely caused by changes in probe orientation: patterns of alpha-angle variation revealed by using three-dimensional US. *Radiology.* 2014;273(3):870-8.
17. Kolb A, Benca E., Willegger M, et al. Measurement considerations on examiner-dependent factors in the ultrasound assessment of developmental dysplasia of the hip. *International Orthopaedics.* 2017;41(6): 1245.

FİZİK TEDAVİ UYGULANAN HASTALARIN ROMATİZMAL HASTALIKLAR VE KAPLICA TEDAVİLERİ HAKKINDAKİ BİLGİ VE DAVRANIŞLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ?

ASSESSMENT OF THE KNOWLEDGE AND BEHAVIORS OF THE PATIENTS UNDERGOING PHYSICAL THERAPY ABOUT RHEUMATIC DISEASES AND SPA TREATMENTS

Erdal DİLEKÇİ¹, Kağan ÖZKUK², Barış KAKI³

¹İzzet Baysal Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölümü

²Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı

³Uşak Üniversitesi, İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi, Ekonometri Bölümü, Ekonometri Anabilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Kaplıca merkezi bulunan fizik tedavi hastanesine başvuran hastaların romatizmal hastalıklar (RH) ve kaplıca tedavileri (KT) hakkındaki bilgi düzeyi, davranış, tutum ve inanç düzeylerini tespit etmek ve sağlık eğitimi için hedef grupları belirlemek.

GEREÇ VE YÖNTEM: Tüm katılımcılara yaş, cinsiyet ve eğitim durumu bilgilerini içeren demografik özelliklerle ilgili 9 adet tanımlayıcı soru ile kaplıca başvuru nedenleri ve kullanım alışkanlıkları gibi RH ile kaplıca tedavileri hakkında bilgi düzeyini belirleyen 27 sorudan oluşan toplamda 36 soruluk anket uygulandı.

BULGULAR: 750 kişi ile gerçekleştirilen çalışmada katılımcıların 439'u (%58.5) kadın ve 311'i (%41.5) erkek idi. 27 anket sorusundan 11 soruya katılımcıların %50'sinden fazlası doğru cevap vermişti. Çalışmaya katılanların cinsiyetleri bakımından sorulara verilen doğru yanıtlarda RH bilgi düzeyinde ($p=0.578$) ve KT bilgi düzeyinde ($p=0.976$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Eğitim durumuna göre RH ve KT hakkındaki bilgi düzeyleri karşılaştırıldığında RH hakkındaki bilgi düzeyi ile eğitim durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark ($p=0.524$) saptanmazken, KT hakkındaki bilgi düzeyi ile eğitim durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark ($p<0.001$) saptandı. İlköğretim (7.16 ± 2.70), lise (7.47 ± 2.53) ve üniversite (7.38 ± 2.58) eğitim düzeyi grupları arasında istatistiksel olarak benzer düzeyde soruya doğru cevap verdikleri, orta-öğretim (8.31 ± 2.61) grubunda ise doğru cevap sayısının diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Yaş grupları dikkate alınarak RH ve KT hakkındaki bilgi düzeyleri karşılaştırıldığında, bilgi düzeyleri ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı (sırasıyla $p=0.011$, $p=0.016$).

SONUÇ: Düzenlenecek eğitim programları ile genel nüfus ve hasta popülasyonunun romatizmal hastalıklar ve kaplıca tedavileri ile ilgili bilgi düzeylerinin artırılması ve bununla ilgili stratejik planlamaların yapılması gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Romatizmal ve kas-iskelet sistemi hastalıkları, Kaplıca tedavileri, Bilgi seviyesi, Sağlık eğitimi

ABSTRACT

OBJECTIVE: To identify the levels of knowledge, behaviours, attitudes and beliefs about rheumatic diseases (RD) and spa treatments (ST) among patients attending a physiotherapy hospital with spa center and to determine the target group for health education.

MATERIAL AND METHODS: A total of 36 questions, consisting of 9 descriptive questions about demographic characteristics including age, gender and educational status, and 27 questions that determine the level of knowledge about RH and spa treatments, such as reasons for applying to spas and usage habits, were administered to all participants.

RESULTS: The study included 750 individuals, of whom 439 were female (58.5%) and 311 were male (41.5%). More than 50% of participants gave the correct answer to 11 questions among the 27 survey questions. In terms of the gender of participants, correct responses about RD knowledge level ($p=0.578$) and ST knowledge levels ($p=0.976$) were not identified to have a statistically significant difference. When knowledge levels about RD and ST were compared according to educational level, there was no statistically significant difference between knowledge levels about RD and educational levels ($p=0.524$), while a statistically significant difference was identified between the level of knowledge about ST and educational levels ($p<0.001$). Groups with primary school (7.16 ± 2.70), high school (7.47 ± 2.53) and university education (7.38 ± 2.58) provided statistically similar levels of correct responses, while the middle school group (8.31 ± 2.61) were observed to have a statistically significant difference in the number of correct responses compared to the other groups ($p<0.05$). When the knowledge levels about RD and ST were compared considering the age groups, a statistically significant difference was found between knowledge levels and age groups ($p=0.011$, $p=0.016$, respectively).

CONCLUSIONS: With the educational programs to be organized, it is necessary to increase the knowledge level of the general population and the patient population about rheumatic diseases and spa treatments and to make strategic plans related to this.

KEYWORDS: Rheumatic and musculoskeletal system diseases, Spa treatments, Knowledge level, Health education

Geliş Tarihi / Received: 26.03.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 28.01.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Dr. Erdal DİLEKÇİ

İzzet Baysal Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölümü

E-mail: erdaldilekci@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-7507-2808, 0000-0001-6448-8146, 0000-0002-5836-5438

GİRİŞ

Romatizmal hastalıklar (RH) çok farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilirler. Romatizmal hastalık terimi eklemleri, eklemle bağlantılı yumuşak dokuyu ve konnektif dokuyu birlikte tutan bununla beraber eklem dışı doku ve organları da içine alan klinik tabloları kapsar. Romatizmal hastalıklar çoğunlukla kas-iskelet sistemini etkilediğinden, toplumda kas iskelet sistemi hastalıkları romatizmal hastalıklar olarak ifade edilmektedir. Dünyada, kronik ağrı ve özürüllüğe yol açan nedenler arasında en sık kas iskelet sistemi hastalıkları yer almaktadır (1). Kronik hastalıklar arasında kas iskelet sistemi hastalıkları yaşanan toplumlar için büyük bir halk sağlığı sorunudur. Romatizmal hastalıklar her yaşta ve iki cinsiyette görülmekle beraber kadınlar erkeklerden daha sık etkilenmektedir (2). Romatizmal hastalıkların kesin tanısına, tıbbi öykü değerlendirmesi, fizik muayene, spesifik laboratuvar testleri ile görüntüleme incelemeleri yapılarak ulaşılmaktadır. Kas iskelet sistemi hastalıklarına bağlı ağrı ve fiziksel fonksiyon bozukluğu hastaların yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilemektedir. Herkes için en uygun olan tek bir ilaç veya tedavi bulunmamakla beraber ağrıyı yönetmeye ve artrit semptomlarını kontrol etmeye yardımcı olan tedavi seçenekleri vardır.

Sıcak su kaynaklarının hastalıkların tedavisi amacıyla kullanımı insanlık tarihi kadar eskidir.

Kaplıca tedavisi (KT), geleneksel olarak balneolojik kaynaklar (termal ve mineralli sular, çamurlar, gazlar) ile bu kaynakların doğal olarak bulunduğu yerlerde (kaplıca ve ılıcalarda), bazen iklimsel faktörler ile kombine yapılan tedavi olarak tanımlanabilir (3). Termo-mineralli sular, tıbbi çamurlar ve gazlar ile yapılan banyo, içme ve inhalasyon uygulamaları kaplıca tedavisinin temel yöntemlerini oluştururlar (3).

Hastalıklar ve tedavileri hakkında bilgi sahibi olmak, tutum ve davranışlarda değişikliklere yol açmakta ve doğrudan sağlık durumunu etkilemektedir (4). Romatizmal hastalığı olan hastalarda eğitimlerin tedavi, fonksiyonel yetersizlik, global değerlendirme, psikolojik iyilik ve depresyon açısından olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (2). Ayrıca tıbbi kararlara katılımın, hastanın sağlık hizmetlerinden duyduğu mem-

nuniyet ve sağlık sonuçları ile pozitif yönde ilişkili olduğu bildirilmiştir (5). Kaplıca merkezi bulunan fizik tedavi hastanesine başvuran hastaların romatizmal hastalıklar ve kaplıca tedavileri hakkındaki bilgi düzeyi, davranış, tutum ve inanç düzeylerini tespit etmek ve sağlık eğitimi için hedef grupları belirlemek amacıyla bu anket çalışmasını planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Tasarımı

Bu çalışma Bolu İzzet Baysal Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kesitsel ve tanımlayıcı anket çalışması Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak planlandı ve etik kurul onayı alındı.

Çalışma ortamı ve Katılımcılar

Araştırma 01.06.2019-15.07.2019 tarihleri arasında yapılmıştır ve araştırmanın evrenini Bolu İzzet Baysal Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi tedavi amaçlı başvuran hastalar oluşturmaktadır. Örneklem büyüklüğü Raosoft, Inc programı (<http://www.raosoft.com/samplesize.html>) ile 75000 kişilik evrende %99 güven düzeyi %5 hata payı ile 658 kişi olarak belirlenmiştir. Araştırmacı tarafından çalışmaya katılmayı kabul eden bireylerle yüz-yüze görüşülerek veriler toplanmıştır.

Önyargı

Tüm katılımcıların cevaplarında yanlış anlamaların önlenmesi için çalışmanın amacı ve sorularla ilgili açıklamalar yapılmıştır. Araştırmacı tarafından yanıltıcı-yönlendirici yorumlardan ve tepkilerden kaçınılmıştır. Tüm anketler hastalar tarafından bildirildiği gibi doldurulmuştur.

Veri Kaynakları

Bu çalışmada araştırmacı, birden fazla soru içeren standart bir anket protokolü kullanarak bilgi topladı. Katılımcılar yaş, cinsiyet ve eğitim durumu bilgilerini içeren demografik özellikleri (**Tablo 1**) ile 9 adet evet-hayır şeklinde cevaplanan tanımlayıcı soru, kaplıca başvuru nedenleri ve kullanım alışkanlıklarını gösteren sorular (**Tablo 2**) ile doğru ya da yanlış olarak kabul edilen RH ile kaplıca tedavileri (KT) hakkında bilgi düzeyini belirleyen 27 sorudan oluşan anket doldurdular (**Tablo 3**).

Anket sorularından 1 - 11. numaralı sorular RH hakkında bilgi düzeyini, 12 - 27. numaralı sorular KT hakkında bilgi düzeyini gösteren sorulardır.

Tablo 1: Hastaların demografik özelliklerine ait frekans dağılımı

		Frekans(n)	Yüzde
Cinsiyet	Kadın	439	58.5
	Erkek	311	41.5
Eğitim	İlkokul	255	34
	Ortaokul	169	22.5
	Lise	209	27.9
	Üniversite	117	15.6
Yaş	20-29	42	5.6
	30-39	100	13.3
	40-49	130	17.3
	50-59	195	26
	60-69	209	27.9
	70 ve üzeri	74	9.9
Toplam		750	100

Tablo 2: Kaplıca tedavisi için başvuru nedenleri ile kaplıca kullanım alışkanlıkları frekans dağılımları

Hastaneye başvuru nedenleri nelerdir?	n(%) Yok	n(%) Var
• Romatizmal yakınma (tek başına) yaygın ağrı	336(44.8)	414(55.2)
• Romatizmal yakınma (başka rahatsızlıklarla birlikte) yaygın ağrı	540(72)	210(28)
• Bel ağrısı	151(20.1)	599(79.9)
• Boyun ağrısı	171(22.8)	579(77.2)
• Diz ağrısı	166(22.1)	584(77.9)
• Kalça ağrısı	252(33.6)	498(66.4)
• Diğer eklem ağrıları	359(47.9)	391(52.1)
	Hayır	Evet
1. Daha önce romatolojik hastalıklar hakkında herhangi bir eğitim veya bilgilendirme aldınız mı?	219(29.2)	531(70.8)
2. Kendinizde herhangi bir romatolojik hastalık var mı?	302(40.3)	448(59.7)
3. Ailenizde (birinci derece akrabalar için) romatolojik hastalığı olan bir birey var mı?	390(52.0)	360(48.0)
4. Kaplıca tedavisi etkilidir?	109(14.5)	641(85.5)
5. Kaplıca tedavisine inanmıyorum?	316(42.1)	434(57.9)
6. Kaplıcada tedavi sonrası hareketlerim, yürüyüşüm rahatlıyor	95(12.7)	655(87.3)
7. Kaplıca tedavisi sonrası ağrı kesici ilaç ihtiyacım azalıyor	175(23.3)	575(76.7)
8. Kaplıca tedavisi için farklı ilde geldim	252(33.6)	498(66.4)
9. Daha önce kaplıcadan fayda gördüğüm için tekrar geldim	182(24.3)	568(75.7)

Tablo 3: Hastaların demografik özelliklerine ait frekans dağılımı

Anket soruları	Doğru	Yanlış
1. Romatizmal hastalıklar bulaşıcıdır (Hayır)*	56(7.5)	694(92.5)
2. Aile öyküsü ve genetik faktörler romatizmal hastalıklar için önemlidir. (Evet)*	534(71.2)	216(28.8)
3. Romatizmal hastalıklar akciğer ve kalp gibi organlarda da hasara yol açabilir. (Evet)*	489(65.2)	261(34.8)
4. Romatizmal hastalıklar kadınların hastalığıdır ve erkeklerde görülmez (Hayır)*	106(14.1)	644(85.9)
5. Romatizmal hastalıklar çocuk, genç, erişkin veya yaşlı hastalarda ortaya çıkabilir (Evet)*	609(81.2)	141(18.8)
6. Kireçleme romatizmal hastalaktır (Evet)*	533(71.1)	217(28.9)
7. Romatizmal hastalıklar genellikle hafif ağrı kesici ve kas gevşetici ilaçlar ile kontrol altına alınabilir (Hayır)*	319(42.5)	431(57.5)
8. Romatizmal hastalıkları sadece eklemlere hasar verir (Hayır)*	238(31.7)	512(68.3)
9. Romatizmal hastalıkların tedavisinde sadece ilaçlar kullanılır (Hayır)*	139(18.5)	611(81.5)
10. Romatizmal hastalıklar için rehabilitasyonun ve egzersizin tedavide yeri yoktur. (Hayır)*	107(14.3)	643(85.7)
11. Romatizmal hastalıkların tedavisi yoktur (Hayır)*	201(26.8)	549(73.2)
12. Kaplıca tedavisi romatizması olan tüm hastalara iyi gelir (Hayır)*	442(58.9)	308(41.1)
13. Kaplıca tedavisi iltihaplı romatizması olan tüm hastalara iyi gelir (Hayır)*	172(22.9)	578(77.1)
14. Kaplıca tedavisi iltihaplı romatizması olan hastalar akut ataklarında gidebilirler (Hayır)*	249(33.2)	501(66.8)
15. İltihaplı romatizması olan kaplıcaya giremez? (Hayır)*	440(58.7)	310(41.3)
16. Kaplıca tedavisi sadece havuz tedavisidir (Hayır)*	297(39.6)	453(60.4)
17. Kaplıca tedavisi en az 10 gün olmalıdır (Hayır)	364(48.5)	386(51.5)
18. Kaplıca tedavisi en az 21 gün olmalıdır (Hayır)*	488(65.1)	262(34.9)
19. Kaplıca havuzunda (38° üstü) yüzülebilir, egzersiz yapılabilir (Hayır)*	228(30.4)	522(69.6)
20. Kaplıca havuzunda sıcaklığı dikkate alınmadan en az 20 dakika kalınırsa faydalıdır (Hayır)	351(46.8)	399(53.2)
21. Kaplıca sadece ağrıları iyi gelir. (Hayır)	360(48.0)	390(52.0)
22. Kaplıca vücudun direncini artırır (Evet)*	529(70.5)	221(29.5)
23. Kaplıcaya herhangi bir kalp hastalığı olanlar giremez (Hayır)*	526(70.1)	224(29.9)
24. Kaplıca tedavisi sadece bel-boyun-diz gibi ağrılı durumlarda uygulanır (Hayır)	384(51.2)	366(48.8)
25. Kaplıca tedavisi sadece ülkemizde popülerdir (Hayır)*	414(55.2)	336(44.8)
26. Kaplıcaya sadece yaşlılar gider (Hayır)*	166(22.1)	584(77.9)
27. Kaplıca tedavisi Avrupada yaygındır (Evet)*	245(32.7)	505(67.3)

*Evet-Hayır oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır (P<0.001).

Etik Kurul

T.C. Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 170/11 sayılı numarası ile onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada kategorik veriler için tanımlayıcı istatistikler, frekans ve oran ile sürekli sayısal veriler ve bilgi düzeyleri için ise aritmetik ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Kaplıca tedavisi (KT) ve romatizmal hastalık (RH) bilgi düzeylerinin her bir hasta için elde edilmesi, ilgili sorulara vermiş oldukları 1 ve 0 biçiminde kodlanmış değerlerin toplamı şeklinde olmuştur. Kadın ve erkek hastaların KT ve RH bilgi düzeyleri arasında fark olup olmadığının belirlenmesinde Student t testi kullanılmıştır. Hastaların yaş grupları ve eğitim seviyelerinin farklı olmasının KT ve RH bilgi düzeyinde farklılık meydana getirip getirmediği tek yönlü varyans analizi ile incelenmiştir. Yaş grupları ve eğitim seviyeleri arası farklılık bulunan değişkenler için Duncan çoklu karşılaştırma testi ile hangi yaş grubu ya da eğitim seviyesinin farklı olduğu ortaya konulmuştur. Bununla birlikte cinsiyetler arasında yaş bakımından farklılık olmadığı Student t testi ile belirlenmiştir. Ayrıca cinsiyetler bakımından eğitim seviyelerinin farklı olup olmadığı ve yaş gruplarına göre eğitim seviyeleri arasında farklılıklar çapraz tablolarda gösterilip ki kare testi ile test edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık seviyesi p<0,05 olarak kabul edilmiştir. 0.001'den küçük olan p değerleri için p<0.001 ifadesi kullanılmıştır. Duncan çoklu karşılaştırma testlerinde gruplar arası farklılık 0,05'den büyük ya da küçük olarak verilmiştir. Çalışma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 24.0 yazılımından yararlanılmıştır.

BULGULAR

Bolu İzzet Baysal Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesine tedavi amaçlı başvuran hastalardan 750 kişi ile gerçekleştirilen çalışmada katılımcıların cinsiyet dağılımları 439 (%58.5) kadın ve 311 (%41.5) erkek idi Tablo 1. Ayrıca katılımcıların eğitim durumu ve yaş gruplarına göre frekans ve oranları Tablo 1'de özetlendi. Hastaların yaş ortalamaları kadınlarda 53.49±13.73 ve erkeklerde 52.63±13.66 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0.400) (**Tablo 4**).

Kadınlarda 186 kişi (%42.4) ilköğretim, erkeklerde ise 117 kişi (%37.6) lise mezunu idi (**Tablo 5**). Kadın ve erkeklerin eğitim seviyelerinde dağılıma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Tablo 4: Yaş değişkeni bakımından cinsiyetlerin karşılaştırılması

	Yaş		T test	
	Ortalama±SS	t value	p değeri	
Kadın	53.49±13.73	0.872	0.400	
Erkek	52.63±13.66			
Toplam	53.13±13.69			

Tablo 5: Eğitim seviyelerinin cinsiyete göre dağılım oranları ile Cinsiyet X Yaş ilişkisi

Cinsiyet		Eğitim n(%)				Total
		İlkokul	Ortaokul	Lise	Üniversite	
Kadın	186 (42.4)	93 (21.2)	92 (21.0)	68 (15.5)	439	
	69 (22.2)	76 (24.4)	117 (37.6)	49 (15.8)		
Toplam	255 (34.0)	169 (22.5)	209 (27.9)	117 (15.6)	750	

Pearson Chi Square=40.812 ve p <0.001

Hastaların yaş kategorileri ile eğitim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0.001$). Yaş ilerledikçe eğitim seviyesinde belirgin bir düşüş saptandı (**Tablo 6**).

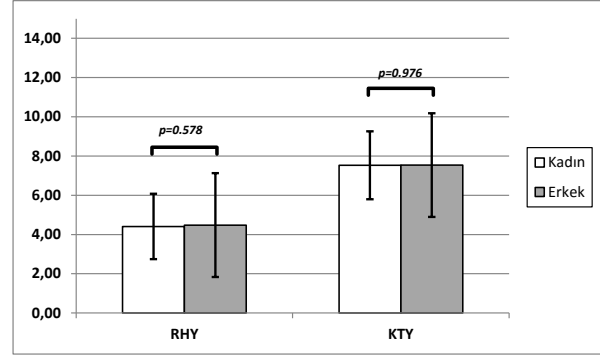
Tablo 6: Farklı eğitim seviyelerinde yaş kategorilerinin dağılımları ile Eğitim X Yaş ilişkisi

Eğitim	Yaş kategorisi n(%)						Toplam
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 ve üzeri	
İlkokul	0(0)	4(1.6)	18(7.1)	63(24.7)	110(43.1)	60(23.5)	255
Ortaokul	2(1.2)	11(6.5)	27(16)	65(38.5)	57(33.7)	7(4.1)	169
Lise	15(7.2)	42(20.1)	52(24.9)	57(27.3)	37(17.7)	6(2.9)	209
Üniversite	25(21.4)	43(36.8)	33(28.2)	10(8.5)	5(4.3)	1(0.9)	117
Toplam	42(5.6)	100(13.3)	130(17.3)	195(26.0)	209(27.9)	74(9.9)	750

Pearson Chi Square=345.75 ve p <0.001

Katılımcıların hastaneye başvuru nedenleri sorgulandığında 414 kişide yaygın ağrı, 210 kişide ek rahatsızlıkla birlikte yaygın ağrı, 599 kişide bel ağrısı, 579 kişide boyun ağrısı, 584 kişide diz ağrısı, 489 kişide kalça ağrısı, 391 kişide de diğer eklem ağrıları olduğu saptandı Tablo 2. Katılımcılardan 531 (%70.8) kişi romatolojik hastalıklar hakkında herhangi bir eğitim veya bilgilendirme aldığını, 641 (%85.5) kişi kaplıca tedavisinin etkili olduğunu, 434 (%57.9) kişi kaplıca tedavisine inanmadığını, 498 (%66.4) kişi kaplıcada tedavisi için farklı ilden geldiğini, 655 (%87.3) kişi kaplıcada tedavisi sonrası eklem hareketlerinin ve yürüyüşünün rahatladığını ve 568 (%75.7) kişi daha önce kaplıcadan fayda gördüğü için tekrar geldiğini bildirdi Tablo 2. 27 anket sorusunda 11 soruya katılımcıların %50 sinden fazlası doğru cevap vermiştir (2, 3, 5, 6, 12, 15, 18, 22, 23, 24 ve 25. sorular) Tablo 3. En yüksek oranda doğru cevabı 5. soru olan "Romatizmal hastalıklar çocuk, genç, erişkin veya yaşlı hastalarda ortaya çıkabilir" sorusuna (609 kişi (%81.2)), En yüksek oranda yanlış cevabı 1. soru olan "Romatizmal hastalıklar bulaşıcıdır" sorusuna (694 kişi (%92.5) verilmiştir Tablo 3.

Çalışmaya katılanların cinsiyetleri bakımından sorulara verilen doğru yanıtlarda RH bilgi düzeyinde ($p=0.578$) ve KT bilgi düzeyinde ($p=0.976$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Şekil 1**).

**Şekil 1:** Cinsiyete göre RH ve KT karşılaştırması (t test)

Eğitim durumuna göre ile RH ve KT hakkındaki bilgi düzeyleri karşılaştırıldığında RH hakkındaki bilgi düzeyi ile eğitim durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark ($p=0.524$) saptanmazken, KT hakkındaki bilgi düzeyi ile eğitim durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark ($p<0.001$) saptandı.

İlköğretim (7.16 ± 2.70), lise (7.47 ± 2.53) ve üniversite (7.38 ± 2.58) eğitim düzeyi grupları arasında istatistiksel olarak benzer düzeyde soruya doğru cevap verdikleri, ortaöğretim (8.31 ± 2.61) grubunda ise doğru cevap oranının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu gözlemlendi ($p<0.05$) (**Tablo 7**).

Tablo 7: RH ve KT bilgi düzeyi ortalamaları bakımından eğitim seviyelerinin karşılaştırılması

Eğitim	n	RH		KT	
		$\bar{X} \pm S.S.$	95% CI	$\bar{X} \pm S.S.$	95% CI
İlkokul	255	4.36±1.71	(4.15-4.57)	7.16±2.70 ^B	(6.83-7.49)
Ortaokul	169	4.60±1.81	(4.32-4.87)	8.31±2.61 ^A	(7.91-8.70)
Lise	209	4.45±1.73	(4.22-4.69)	7.47±2.53 ^B	(7.12-7.81)
Üniversite	117	4.37±1.42	(4.11-4.63)	7.38±2.58 ^B	(6.91-7.86)
p değeri		0.524		0.000151	

A ve B üst simgeleri Duncan post hoc testine göre gruplar arası farklılıkları belirtmek için kullanılmıştır. Aynı harfi taşıyan gruplar $p>0.05$ seviyesinde istatistiksel olarak farklıdır, farklı harf taşıyan gruplar ise $p<0.05$ seviyesinde istatistiksel olarak farklıdır. \bar{X} aritmetik ortalamayı, S.S. ise standart sapmayı göstermektedir. "B" harfi ile etiketlenmiş olan eğitim seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Bununla birlikte "A" harfi ile etiketlenmiş olan ortaöğretim grubu diğer gruplardan Tukey testinde başlangıçta belirlenen 0.05 istatistiksel önem seviyesinde farklıdır.

Yaş grupları dikkate alınarak RH ve KT hakkındaki bilgi düzeyleri karşılaştırıldığında, bilgi düzeyleri ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı (sırasıyla $p=0.011$, $p=0.016$) Tablo 8. RH ortalama bilgi düzeyi bakımından en düşük seviye 70 ve üzeri yaş grubunda 3.96 ± 1.69 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte 20-29 ve 60-69 yaş gruplarının

RH bilgi düzeyi ortalaması hem 70 ve üzeri yaş grubu hem de 30-59 arasındaki yüksek ortalamalı tüm yaş grupları istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0.05$). RH bilgi düzeyi ortalaması bakımından 30 - 59 arasında yer alan yaş grupları ile 70 ve üzeri yaş grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). KT için ise yine 70 ve üzeri yaş grubu ortalama en düşük bilgi düzeyine sahipti KT için ise yine 70 ve üzeri yaş grubu ortalama (6.62 ± 2.65) en düşük bilgi düzeyine sahipti ve bu ortalama değerleri 20 - 29 yaş grubundaki hastalar hariç diğer yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). 20 - 29 yaş grubundaki hastaların KT bilgi seviyesi ortalamaları (7.14 ± 2.33), istatistiksel olarak tüm yaş grupları ortalamaları ile istatistiksel olarak benzer olarak saptandı ($p>0.05$). RH için 70 yaş ve üzeri grup Tablo 8'de B etiketi ile işaretlenmiş olup en düşük ortalamaya sahip gruptu. Ancak bu grup AB etiketi taşıyan 60 - 69 yaş ile 20 - 29 yaş gruplarından istatistiksel olarak benzerdi ($p>0.05$). 70 ve üzeri yaş grubu A ile etiketlenmiş olan 30 - 39, 40 - 49 ve 50 - 59 yaş gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$). Bununla birlikte 20 - 29 ve 60 - 69 yaş grupları, 30 - 59 yaş grupları ile de istatistiksel olarak benzerdi ($p>0.05$) (**Tablo 8**).

Tablo 8: RH ve KT bilgi düzeyi ortalamaları bakımından yaş kategorilerinin karşılaştırılması

Yaş	n	RH		KT	
		$\bar{X} \pm S.S.$	95% CI	$\bar{X} \pm S.S.$	95% CI
20-29	42	4.26 ± 1.82^{AB}	(3.69-4.83)	7.14 ± 2.33^{AB}	(6.42-7.87)
30-39	100	4.77 ± 1.64^A	(4.44-5.10)	7.54 ± 2.39^A	(7.07-8.01)
40-49	130	4.61 ± 1.50^A	(4.35-4.87)	7.90 ± 2.53^A	(7.46-8.34)
50-59	195	4.57 ± 1.69^A	(4.33-4.81)	7.77 ± 2.62^A	(7.40-8.14)
60-69	209	4.27 ± 1.78^{AB}	(4.03-4.51)	7.50 ± 2.84^A	(7.11-7.89)
70 ve üzeri	74	3.96 ± 1.69^B	(3.57-4.35)	6.62 ± 2.65^B	(6.01-7.23)
<i>p değeri</i>		0.011		0.016	

\bar{X} aritmetik ortalamayı, S.S. ise standart sapmayı göstermektedir. A ve B üst simgeleri Duncan post hoc testine göre gruplar arası farklılıkları belirtmek için kullanılmıştır. Aynı harfi taşıyan gruplar $p>0.05$ seviyesinde istatistiksel olarak farksız, farklı harf taşıyan gruplar ise $p<0.05$ seviyesinde istatistiksel olarak farklıdır.

KT bakımından yaş gruplarında en düşük ortalama 70 ve üzeri yaş grubu (B etiketli grup) iken 20 - 29 yaş grubu (AB etiketli grup) ile istatistiksel olarak farksızdır. Bununla birlikte 70 ve üzeri yaş grubu ortalaması 30 - 69 yaş gruplarından (A etiketli gruplar) istatistiksel olarak önemli derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$). 30 ile 69 arasında yer alan yaş grupları (A etiketli gruplar) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). 20 - 29 yaş grubu (AB etiketli) ile 30 - 69 yaş (AB etiketli) gruplarda istatistiksel olarak ortalama bakımından aynı kabul edilmektedir ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda, bünyesinde kaplıca tedavi ünitesi de bulunan Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesine tedavi amaçlı başvuran hastaların RH ve KT hakkındaki bilgi düzeyleri ve kaplıca kullanım alışkanlıklarının tespiti amaçlandı.

Romatizma eklemleri, kemikleri, kıkırdağı, tendonları, bağları ve kasları etkileyen çeşitli ağrılı tıbbi durumları ifade eder. Kas-iskelet sistemi hastalıkları olarak da adlandırılan RH, ağrı ve kas-iskelet sisteminin bir veya daha fazla bölgesinde hareket ve fonksiyonel işlevlerde azalma ile karakterizedir. RH çeşitli artralji ve artrit tiplerinden osteoporoza ve sistemik bağ dokusu hastalıklarına kadar 200'den fazla farklı hastalığı kapsar (2). RH noninflamatuvar ve inflamatuvar olarak ikiye ayrılabilir. RH'nin büyük bir çoğunluğu kronik karakterde olup bu hasta grupları sürekli şekilde takip ve tedavi gereksinimi duyarlar. Bu süreçte hastaların bilgilendirilmesi ve eğitimi, hastalığın takip ve tedavi başarısı ile hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından çok büyük bir önem arz etmektedir.

Katılımcıların %50 civarı kendilerinde veya ailelerinde RH bulunduğunu ifade etmelerine ve %70.8 RH hakkında eğitim veya bilgilendirme aldıklarını ifade etmelerine rağmen 11 sorudan 7'sine yüksek oranda yanlış cevap verdiler (1, 4, 7, 8, 9, 10 ve 11 sorular sırasıyla yanlış cevap oranları %92.5, %85.9, %57.5, %68.3, %81.5, %85.7 ve %73.2). Bu yüksek orandaki bilgi eksikliği planlanmış ve sürekli eğitim ihtiyacını ortaya koymuştur.

Birçok çalışmada bilgi gereksinimlerinin hastaların yaşı ve eğitimi ile ilişkili olduğunu gösterilmiş, ancak RH olan hastalarda hastalık hakkındaki genel bilgi düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır (6 - 8).

Çalışmamızda kadınların %42.4'ü ilköğretim, erkeklerinde %22.2'si ilköğretim, %24.4'ü ortaöğretim mezunu idi Tablo 5. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 53.13 ± 13.69 olup 50 yaş üzerinde eğitim düzeylerinin sıklıkla ilköğretim ve ortaöğretim düzeyinde olduğu görüldü Tablo 6. Hastalarımızın % 70.8'i RH'lar hakkında daha önce eğitim veya bilgilendirme aldınız mı sorusuna evet cevabı vermekle Tablo 2 beraber

eğitim durumuna göre RH ve KT hakkındaki bilgi düzeyleri karşılaştırıldığında RH hakkındaki bilgi düzeyi ile eğitim durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark ($p=0.524$) saptanmazken, KT hakkındaki bilgi düzeyi ile eğitim durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark ($p<0.001$) saptandı.

Yaş grupları dikkate alınarak RH ve KT hakkındaki bilgi düzeyleri karşılaştırıldığında ise, literatür ile uyumlu şekilde bilgi düzeyleri ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı (sırasıyla $p=0.011$, $p=0.016$).

Çoğunlukla bu tarz çalışmalar hasta grupları veya toplumun farklı kesimleri ile yapılmış olmakla beraber meslek gruplarını kapsayan bir çalışmada eğitimcilerin RH ile ilgili bilgi düzeyleri değerlendirilmiş ve romatizmal hastalıklar konusundaki bilgi düzeyleri ortalamanın üzerinde bulunmuştur (9). Yine sağlık çalışanlarını kapsayan çalışmada hekim ve fizyoterapistler benzer ve yüksek oranda doğru cevap verirken diğer meslek grupları daha düşük fakat ortalamanın üzerinde benzer oranda doğru cevap verdikleri bildirilmiştir (10). Ülkemizde romatoid artrit tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların hastalıkları ile ilgili bilgi düzeyleri ölçülmüş ve hastalıkları hakkında eğitim almadıkları vurgulanmıştır. Hastaların romatoid artrit hakkındaki bilgi seviyeleri düşük bulunmuştur (11, 12). Bu bilgi düzeyi çalışmalarında da bilgi düzeyi düşük tespit edilmiştir. Eğitim önemi vurgulanmış ve farkındalığının artırılması ile erken tanı ve tedavinin daha başarılı olabileceği belirtilmiştir.

Kaplıca tedavileri kas iskelet sistemi hastalıkları yüzyıllardır kullanılmaktadır. Kaplıca tedavisi birçok tıbbi uygulamayı içermektedir ve kas-iskelet sistemi bozukluklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan non-farmakolojik bir yöntemdir (3, 13-15). Diz, boyun, bel gibi kas-iskelet sistemi kaynaklı ağrı, fiziksel fonksiyon bozukluğu, günlük yaşam aktiviteleri skorları gibi birçok problem üzerine KT'nin etkili olduğu gösterilmiştir (16, 17). Günlük yaşantının getirdiği stress ve yorgunluktan uzak, sadece fiziksel ve bedensel değil, zihinsel ve ruhsal sağlık için de ideal bir ortam oluşturan kaplıcalar günümüzde sadece tedavi amaçlı değil, sağlığını korumak ve daha sağlıklı yaşamak isteyen birçok kişi tarafından da kullanılmaktadır (16). Fakat toplu-

mumuzda geleneksel kullanımdan gelen yanlış inanış ve bilginin yanında çelişkili görüşlere sıkça rastlanmaktadır. Çalışmamızda da 750 kişiden 434 (%57.9) kişi kaplıca tedavisine inanmadığını ifade etmesine rağmen 641 (%85.5) kişi tedaviyi etkili bulurken katılımcıların $\frac{3}{4}$ 'ünden fazlası tedavi sonrası eklem hareketlerinde iyileşme, kullanılan ağrı kesici ilaç miktarında azalma ve fayda gördükleri için tekrar tedavi amaçlı sağlık tesisine başvurduklarını ifade etmeleri bu çelişkili düşünceyi göstermektedir. Ayrıca çalışma kapsamında KT ile ilgili soruların 16 sorudan 9 soruya %50'den fazla oranda yanlış cevap verildiği saptandı (13, 14, 16, 17, 19, 20, 21, 26 ve 27 sorular sırasıyla yanlış cevap oranları %77.1, %66.8, %60.4, %51.5, %69.6, %53.2, %52, %77.9, %67.3). Özellikle KT ile ilgili kullanım sebep ve alışkanlıklarını gösteren sorulara verilen yüksek yanlış oranlarının, geleneksel kullanımdan gelen alışkanlık ve çekincelerden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamıza katılan hastalarımızın çoğunun RH ile ilgili eğitim ve bilgilendirme almış olması, ve yine çoğunluğunun sıklıkla kullandıkları KT ile ilgili yanlış bilgilere sahip olmaları nedeniyle bu ve benzeri kronik hastalıkları olan bireyleri ve aldıkları süregen tedavileri etkileyen sağlık konularında etkili eğitim programlarının düzenlenmesi ve tekrarlanmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Böylelikle tedavinin etkinliği artmakla beraber özellikle kronik hastalıklar nedeniyle oluşan gereksiz sağlık harcamaları da önlenmiş olacaktır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı bu konuda uzman araştırmacılar tarafından hazırlanan anketin geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasının yapılmamış olmasıdır.

Toplumlarda ortalama yaş arttıkça romatizmal hastalıklardan etkilenen birey sayısı artmaktadır. Bu duruma paralel şekilde ilaç dışı tedaviler başta olmak üzere alternatif tedavi arayışları da artmaktadır. Riskli popülasyon başta olmak üzere toplumun her kesimini kapsayacak şekilde romatizmal hastalıklar ve kaplıca tedavisi hakkında etkinlik, davranış ve tutumları etkileyecek stratejilerin belirlenerek toplumun bilgi düzeyini artırmayı hedefleyen eğitim programları düzenlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Treede R-D, Rief W, Barke A et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*; 2015;156(6):1003-7.
2. Brekke M, Hjortdahl P, Kvien TK Involvement and satisfaction: a Norwegian study of healthcare among 1,024 patients with rheumatoid arthritis and 1,509 patients with chronic non inflammatory musculoskeletal pain. *Arthritis Rheum*. 2001;45(1):8-15.
3. Gutenbrunner C, Bender T, Cantista P, et al. A proposal for a worldwide definition of health resort medicine, balneology, medical hydrology and climatology. *Int J Biometeorol*. 2010;54(5):495–507.
4. Taal E, Rasker JJ, Wiegman O Semin Group education for rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 1997;26(6):805-16.
5. Kjekken I, Dagfinrud H, Mowinckel P, et al. Rheumatologycare: Involvement in medical decisions, received information, satisfaction with care, and unmet healthcare needs in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis and rheumatism*. 2006;55(3):394–401.
6. Neame R, Hammond A, Deighton C. Need for information and for involvement in decision making among patients with rheumatoid arthritis: a questionnaire survey. *Arthritis and rheumatism*. 2005;53(2):249–55.
7. Severo M, Gaio R, Lucas R, Barros H. Assessment of the general public's knowledge about rheumatic diseases: evidence from a Portuguese population-based survey. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:211.
8. Hennell SL, Brownsell C, Dawson JK. Development, validation and use of a patient knowledge questionnaire (PKQ) for patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2004;43(4): 467–71.
9. Dal N, Karahan A, Yılmaz, Kösehasanoğulları M, ve ark. Eğitimcilerin İnflamatuvar Romatizmal Hastalıklar Hakkındaki Bilgi Düzeyinin Değerlendirilmesi: Kesitsel Bir Çalışma. *Uşak Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*. 2017;10: 233-43.
10. Dilekci E, Ozkuk K, Kaki B. Assessment of the healthworkers' knowledge and belief about rheumatic and musculoskeletal diseases and spa treatments: A descriptive study. *MedicineScience* 2019;8(4):901-7.
11. Karahan AY, Bağçacı S, Salbaş E, et al. The assessment of knowledge level about their disease in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Exp Invest*. 2014;5(3):429-34.
12. Bozbas GT, Gurer G. The Knowledge Level of Turkish Rheumatoid Arthritis Patients about Their Diseases. *Anatol Clin*. 2018;1:12-8.
13. Karagülle M, Karagülle MZ (2015) Effectiveness of balneotherapy and spa therapy for the treatment of chronic low back pain: a review on latest evidence. *Clin Rheumatol*. 2015;34(2):207-14.
14. Fioravanti, A, Karagülle M, Bender T, Karagülle MZ. Balneotherapy in osteoarthritis: Facts, fiction and gaps in knowledge. *European Journal of Integrative Medicine*. 2017;9:148-50.
15. Özkuk K, Uysal B, Ateş Z, Ökmen BM, Sezer R, Dilek G. The effects of inpatient versus outpatient spa therapy on pain, anxiety and quality of life in elderly patients with generalized osteoarthritis: A pilot study. *Int J Biometeorol*. 2018;62(10):1823-32.
16. Özkuk K, Gürdal H, Karagülle M, Karagülle M. Diz Osteoartritli Hastaların Balneolojik Tedavilerinde Süreye Alternatif Bir Yaklaşım. *Ege Tıp Bilimleri Dergisi*. 2018;1 (1):1-6.
17. Koyuncu E, Okmen BM, Ozkuk K, Tasoglu O, Ozgirgin N. The effectiveness of balneotherapy in chronic neck pain. *Clin Rheumatol*. 2016;35:2549–55.

CROHN HASTALIĞININ ACİL CERRAHİ TEDAVİSİNDE ÖNCE DEN CROHN HASTALIĞI TANISI OLAN VE OLMAYAN HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF EMERGENCY SURGERY OF CROHN'S DISEASE IN PATIENTS WITH AND WITHOUT PRIOR DIAGNOSIS OF CROHN

Gürcan ŞİMŞEK¹, Mehmet Eşref ULUTAŞ¹, Alpaslan ŞAHİN¹, Ethem ÖMEROĞLU², Kemal ARSLAN¹

¹Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü

²Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü

ÖZET

AMAÇ: Crohn hastalığının (CH) tedavisinde birçok yeni gelişme olmasına karşın cerrahi tedavi gereksinimi hastalığın çeşitli dönemlerinde %70-90 arasındadır. Cerrahi tedavi endikasyonları komplikasyonlar ve medikal tedavi yetersizliği olmak üzere iki ana başlıkta toplanabilir. Bu çalışma; kliniğimizde CH nedeni ile acil şartlarda opere edilen hastalarımızın cerrahi tedavilerini, sonuçlarını belirtmek ve preop CH tanısı olan ve olmayan vakalar arasındaki farkları ortaya koymak amacı ile yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma retrospektif olarak yapıldı. Kliniğimizde Ocak 2014 ve Aralık 2019 tarihleri arasında acil şartlarda opere edilen ve patolojik olarak CH tanısı olan hastalar dahil edildi. Hastaların demografik verileri, preop dönemde CH tanısı alıp almadıkları, CH tanısı varsa; süresi ve kullanılan medikal tedaviler kaydedildi. Daha sonra preop CH tanısı olan ve olmayanlar iki gruba ayrıldı. Tüm hastaların; başvuru semptomları, cerrahi tedavi endikasyonları, hastalığın tutulum yeri, uygulanan cerrahi tedavi ve eşlik eden malignite durumları kaydedildi ve bu iki grup karşılaştırıldı. $P < 0,05$ olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Çalışmaya 22 hasta dahil edildi. Hastaların 14'ü kadın (%59,1) ve 8'i erkekti (%40,9). Ortalama yaş 39.23 ± 18.48 'di. Hastalardan 7'sinin (%31,8) preop dönemde CH tanısı vardı. En sık (%86) başvuru semptomu karın ağrısıydı. En sık uygulanan acil cerrahi prosedür sağ hemikolektomiydi. (% 30,5) Karşılaştırılan 2 grup arasında ; başvuru semptomları, tutulum yerleri, preop ön tanılar, stoma oranı ve stoma kalma zamanları ile eşlik eden malignite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$).

SONUÇ: CH' da en sık acil cerrahi tedavi endikasyonu obstrüksiyondur. Perforasyon sıklığı literatüre göre daha sık bulunmuştur. (%18,1) Hastaların operasyon öncesi CH tanısının olması tedavide stoma sıklığını arttırmaktadır ancak istatistiksel olarak fark tespit edilememiştir. Komplikasyon nedeniyle ameliyat edilen hastalarda preoperatif dönemde CH tanısının bilinmesi cerrahi tedaviyi etkilemekte gibi görünmektedir.

ANAHTAR KELİMELE: Crohn Hastalığı, Komplikasyon, Acil cerrahi

ABSTRACT

OBJECTIVE: Although there are many new developments in the treatment of Crohn's disease (CD), the need for surgical treatment is required between 70% and 90% at various stages of the disease. Surgical treatment indications can be grouped under two main headings as complications and medical treatment insufficiency. This study was conducted to state the surgical treatment and results of our patients who were operated in emergency conditions due to CD in our clinic and to reveal the differences between with and without previous Crohn's diagnosis.

MATERIAL AND METHODS: The study was conducted retrospectively. Patients who were operated under emergency conditions in our clinic between January 2014 and December 2019 and who were pathologically diagnosed with CD were included. Demographic data of all patients, whether there is a previous CD diagnosis, previously diagnosed of CD patients's duration disease time and medical treatments used were recorded. Later, those with and without the diagnosed of CD were divided into two groups. Admission symptoms, indications for surgical treatment, disease involvement, surgical treatment and accompanying malignancy of all patients were recorded and these two groups were compared. $A P < 0.05$ was considered significant.

RESULTS: 22 patients were included in the study. 14 of the patients were female (59.1%) and 8 of them were male (40.9%). The mean age was 39.23 ± 18.48 . 7 (31.8%) of the patients had a previous diagnosis of CD. The most common (86%) presenting symptom was abdominal pain. The most common emergency surgical procedure was right hemicolectomy. (30.5%) Among the two groups compared; There was no statistically significant difference between admission symptoms, involvement locations, preoperative diagnoses, stoma rate, stomata time and accompanying malignancy rates ($p > 0.05$).

CONCLUSIONS: The most common emergency surgical treatment indication in CH is obstruction. The frequency of perforation was found to be more frequent than the literature. (18.1%) The fact that patients were diagnosed with CD before the operation increases the frequency of stoma in treatment, but statistically, no difference was found. Knowing the preoperative diagnosis of CD in patients operated on due to complications seems to affect surgical treatment.

KEYWORDS: Crohn's Disease, Complication, Emergency surgery

Geliş Tarihi / Received: 28.07.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 08.02.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Dr.Mehmet Eşref ULUTAŞ

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü

E-mail: esref_ulutas@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-4087-9331, 0000-0002-9206-4348, 0000-0001-5707-1203, 0000-0002-4943-6871, 0000-0002-3880-8318

GİRİŞ

Crohn hastalığı (CH) gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde görülebilen ve transmural tutulum ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. CH tedavisinde birçok yeni gelişme olmasına karşın cerrahi tedavi gereksinimi hastalığın çeşitli dönemlerinde %70-90 arasındadır (1 - 3).

CH'da cerrahi tedavi endikasyonu komplikasyon geliştiği zaman vardır. Bu komplikasyonlar obstrüksiyon, perforasyon, kanama, apse gelişimi, fistülizasyon ve malignite olarak sıralanabilir. CH'da en sık cerrahi tedavi endikasyonu olan komplikasyon obstrüksiyondur (4).

CH'da en sık tercih edilen cerrahi yöntem rezeksiyon prosedürleridir. Rezeksiyon sonrası anastomoz veya stoma uygulanmaktadır (5). Ancak hastalık nüks edebilir ve tekrarlayan rezeksiyonlar gerekebilir. Tekrarlayan rezeksiyonlarda kısa barsak sendromu riski akılda olmalıdır. Bu nedenle striktüroplasti teknikleri de halen güncelliğini korumaktadır (4).

Preop dönemde CH tanısı olmayan ve geçirdiği acil cerrahi sonucunda CH tanısı alan hastalar ile preop dönemde CH tanısı olup acil şartlarda opere edilen hastaların; cerrahi tedavi endikasyonları ve sonuçlarını kıyaslayan bir çalışmaya literatürde rastlamadık.

Bu çalışma; kliniğimizde CH nedeni ile acil şartlarda opere edilen hastalarımızda cerrahi tedavi; endikasyonlarını, şeklini, sonuçlarını ve hastalığın tutulum yerini belirlemek ve preop CH tanısı olan ve olmayan vakalar arasındaki farkları ortaya koymak amacı ile yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda hastane kayıtlarının kullanımı için Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulu (TUEK) onayı alındı. Sonrasında çalışma retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya Ocak 2014 ve Aralık 2019 tarihleri arasında acil şartlarda opere edilen, bilinen veya nihai patoloji sonucu CH tanısı olan hastalar dahil edildi. Elektif şartlarda yapılan operasyonlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri, preop CH tanısının olup olmadığı, CH tanısı varsa; süresi ve kullanılan medikal tedaviler

kaydedildi. Tüm hastaların; başvuru semptomları, cerrahi tedavi endikasyonları, hastalığın tutulum yeri, uygulanan cerrahi tedavi ve eşlik eden malignite varlığı kaydedildi. Daha sonra hastalar preop CH tanısı olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldılar. Gruplar; demografik özellikler, semptomlar, ameliyat endikasyonları, hastalığın lokalizasyonu, ameliyat şekli, stoma açılma sıklığı ve eşlik eden malignite oranları açısından yaş ve cinsiyet dağılımları yanında başvuru şikayetlerinin sıklığı, preop tanı, tutulum yerleri, stoma açılma sıklıkları ve eşlik eden malignite varlığı açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldılar.

Çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS Statistics ver. 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA) programı ile analiz edildi. Veriler ortalama \pm SD olarak ifade edildi. Değişkenler, nicel parametreler için Chi-square ve Fisher's exact testi ve kantitatif parametreler için eşleştirilmemiş Student's t testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. P değerinin <0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 22 hasta dahil edildi. Hastaların 14'ü kadın (%59,1) ve 8'i erkekti (%40,9). Ortalama yaş 39.23 ± 18.48 olarak tespit edildi. Hastalardan 7'si (%31,8) preop CH tanısı olan vakalardı. Hastaların demografik verileri ve başvuru şekilleri **Tablo 1** özetlenmiştir.

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri ve başvuru anındaki özellikleri

ÖZELLİK	ORANLAR
Yaş (std/medyan)	39.23 \pm 18.48 / 35.5
Cinsiyet (erkek, kadın)	n: 8, (%40,9) -n: 14, (%59,1)
Acil servis başvurusu,	n: 17, (%77,3)
Diğer kliniklerden devir	n: 5, (%22,7)
CH tanısı olanlar	n: 7, (%31,8)
Takip süresi medyan (ay,min-max)	32 (4-62)

Tüm hastalar içerisinde en sık (%86) tespit edilen semptom karın ağrısıydı. Karın ağrısına eşlik eden bulantı ve kusma %63,6 (n=14) ise en sık başvuru şekli olarak tespit edildi. Hastaların başvuru semptomları detaylı olarak **Tablo 2** görülmektedir. Opere edilen hastaların 7'sinde (%30,5) ilk değerlendirmede periton irritasyon bulguları vardı. Preop tanı yöntemleri arasında en sık bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılmıştı. On bir hastada tanı BT ile (%50), 5 hastada di rek grafi ile (%22.72), 4 hastada ultrasonografi

ile (%18.18), 1 hastada da manyetik rezonans görüntüleme (MR) ile (%4.54) tanı konulmuştur.

Tablo 2: Hastaların başvuru semptomları

Başvuru Semptomları	Oranlar
Karın Ağrısı	%13,6 (n=3)
Karın ağrısı,bulantı ve kusma	%63,6(n=14)
Karın ağrısı,bulantı ve ateş	%9,1(n=2)
Anal bölgede ağrı ve akıntı	%9,1(n=2)
Yara yerinden intestinal içerik akması	%4,5(n=1)

Perforasyon tespit edilen 3 hastadan sadece 1'inde direkt grafide serbest hava tespit edilmiştir. Çalışmada en sık uygulanan acil cerrahi prosedür sağ hemikolektomiydi. Sağ hemikolektomiyi ileum rezeksiyonu takip etmektedir.

Hastalara uygulanan ameliyatlar detaylı olarak görülmektedir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 7'si preop CH tanısı olan ve medikal tedavide almakta olan hastalardı. Preop dönemde CH tanısı olan hastaların genel özellikleri detaylı olarak **Tablo 3, 4 ve 5** görülmektedir.

Tablo 3: Hastalara uygulanan ameliyatlar

Yapılan Ameliyat	Oran
Sağ hemikolektomi	% 30,5(n=7)
Sağ hemikolektomi + segmenterileum rezeksiyonu	%21,8(n=5)
Segmenter ileum rezeksiyonu	%26(n=6)
Anterior Rezeksiyon	%4,3(n=1)
Perianal apse drenajı+gevşek seton uygulaması	%8,7(n=2)
Apendektomi	%8,7(n=2)

Tablo 4: Çalışmada önceden CH tanısı olan hastaların özellikleri

CH tanısı olanlar	Oran
CH TANI ALMA ZAMANI (medyan ay)	22
CH İÇİN TEDAVİ ALMA ORANI	%85,7 (n=6)
ALINAN MEDİKAL TEDAVİ	
Mesalazin	%42,9 (n=3)
Mesalazin+steroid+anti-TNF	%28,6 (n=2)
Mesalazin+steroid	%14,3 (n=1)

Tablo 5: Hastaların operasyon nedenleri ve tutulum yerleri

	İleoçekal Bölge	Sigmoid Kolon	İleum	Perianal Bölge
Obstrüksiyon	7	1	5	-
Perforasyon	3	-	1	-
Apendisit	2	-	-	-
Perianal Apse	-	-	-	2
Enterokütenöz Fistül	1	-	-	-

Preop CH tanısı olup olmamasına göre hastalar 2 gruba ayrılarak istatistiksel olarak kıyas-

landıklarında; başvuru semptomları, hastalığın tutulum lokalizasyonu, preop ön tanıları, stoma oranı ve stoma kalma zamanları ile eşlik eden malignite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Gruplar arasında yapılan istatistiksel analiz sonuçları **Tablo 6** görülmektedir.

Tablo 6: CH tanısı olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	Tüm vakalar (n=22)	CH tanısı olmayanlar (n=15)	CH tanısı olanlar (n=7)	p
Yaş (ort.)	39,23	37,14	40,2	0,647
Cinsiyet				
Erkek	%40,9	%42,9	%40	0,905
Kadın	%59,1	%57,1	%60	
Başvuru Semptomu				
Karın Ağrısı	%13,6	%0	%20	-
Karın ağrısı,bulantı ve kusma	%63,6	%57,1	%66,7	0,181
Karın ağrısı,bulantı ve ateş	%9,1	%14,3	%6,7	0,421
Anal bölgede ağrı ve akıntı	%9,1	%28,6	-	-
Yara yerinden intestinal içerik akması	%4,5	%6,7	-	-
Preop ön tanı				
Perforasyon (n=4)	%18,1	%20	%14,3	0,501
Obstrüksiyon (n=13)	%59,2	%46,7	%57,1	0,666
Perianal sepsis (n=2)	%9,1	%0	%28,6	0,03
Enterokütenöz Fistül (n=1)	%4,5	%6,7	%0	0,334
A.Apendisit (n=2)	%9,1	%20	%0	0,082
Stoma Oranı (n=8)	%36,3	%40	%42,9	0,905
Stoma kalma süresi (medyan/ay)	3,4	3,2	4	0,742
Eşlik eden malignite	%4,5	%0	%6,7	0,508

Operedilen 8 hastaya (%36.36) stoma yapılmıştı. Bunlardan 6 hastaya uç ileostomi, 2 hastaya da uç ileostomiye ek olarak mukus fistül yapıldığı tespit edildi. Bütün hastaların ostomisi takip eden dönemlerde kapatıldı ve ek problemlerle karşılaşılmadı. Ostomi yapılma oranı en yüksek patoloji perforasyon olup tüm perforasyon vakalarında ostomi yapılmıştı. Obstrüksiyonlarda ise 3 hastaya (%23) ostomi açılmıştı (**Resim 1**).



Resim 1: Sağ hemikolektomi ve ileum rezeksiyonu yapılan bir hastanın ameliyat piyesi

Obstrüksiyon nedeniyle stoma açılan tüm vakalar preop CH tanısı olan ve steroid ve/veya anti-TNF kullanan hastalardı. Postoperatif 1 hastada kısa barsak sendromu gelişti. Bu hastanın mükerrer hastane yatışlarının olduğu ve dirençli hipokalseminin olduğu tespit edildi. Bu hastanın stoması kapatıldıktan sonra hipokalsemi düzeldi. Çalışmamızda medyan takip süresi 33 ay olup nüks tespit edilmedi.

TARTIŞMA

CH nedeni ile yapılan cerrahi müdahalelerde sadece probleme yol açan bağırsak segmentine müdahale edilmelidir. Bu müdahale için konvansiyonel ve laparoskopik yöntemler kullanılabilir. Laparoskopik yöntemler morbidite, hastanede kalış süresi ve maliyet açısından üstün bulunurken; 3 aylık takipte konvansiyonel yöntemlerle arasında yaşam kalitesi açısından fark saptanmamıştır (6). Çalışmamızda tüm hastalar konvansiyonel metodlar ile opere edilmiştir.

CH' da obstrüksiyon en sık cerrahi tedavi endikasyonudur. CH' da yapılan cerrahi müdahalelerin %20 - 25 kadarını obstrüksiyonlar oluşturmaktadır (7, 8). CH'da ortaya çıkan darlıklar tipik olarak tekrarlayan akut alevlenmeler sonucunda ortaya çıkan fibrotik skar neticesinde gelişmektedir (9). CH da ortaya çıkan inflamatuvar darlıklarda biyolojik tedaviler kullanılır ve bu hastalarda endoskopik dilatasyon işlemleri de gerekebilir (10). CH' da tıkanıklık genellikle terminal ileum düzeyinde görülür. Kolon seviyesinde de darlık olabilir. Ancak kolonik darlıkların görülme sıklığı %5 civarındadır (11). Bizim çalışmamızda da darlıkların %92'si terminal ileum ve ileoçekal valv düzeyindeydi. Kolon düzeyinde darlık sıklığı %7,7 (n=1) olarak bulunmuştur.

Obstrüksiyon nedeni ile opere edilen hastaların tamamına kontrastlı BT çekilmiş ve akut intestinal obstrüksiyon ortaya konulmuştur. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık görülen darlık lokalizasyonu ileum ve ileoçekal valv düzeyindeydi. Bu hastaların tamamı sağ hemikolektomi ve/veya ileum rezeksiyonu ile tedavi edildi. Sadece 1 hastada sigmoid kolonda darlık vardı ve anterior rezeksiyon ile tedavi edildi. Preop CH tanısı olan ve olmayan hastalarda obstrüktif ileoçekal tutulum sıklığı arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Kolon obstrüksiyonu olan hastanın CH tanısı mevcuttu. Çalışmamız-

da preop CH tanısı olan ve olmayan hastalar kıyaslandığında obstrüksiyon nedeni ile yapılan ameliyat oranları benzer olup istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Serbest perforasyon CH'da nadir fakat gürültülü bir komplikasyondur. CH'da perforasyon görülme sıklığı %1-3 arasındadır. CH'da perforasyon ileum, jejunum veya gastroduodenal bölgede görülebilir. Kolon perforasyonları genellikle toksik megakolonun akut alevlenmelerinde görülebilir (12, 13). CH'da perforasyon şüphesi varsa hasta hızlı bir şekilde resüsite edilerek operasyona alınmalıdır. Eğer steroid kullanan bir hasta ise geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi operasyon öncesinde başlanmalıdır. Perforasyon nedeni ile opere edilen hastaların tamamına düz karın grafisi çekilmişti. Ancak sadece bir hastada diyafragma altı serbest hava tespit edildi. Hastaların yapılan karın USG'lerinde tüm hastalarda pelvik bölgede serbest sıvı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda toplam 4 hasta (%18,1) perforasyon nedeni ile opere edildi. Perforasyona bağlı yapılan operasyon oranı literatüre nazaran oldukça yüksekti. Bunun nedeni çalışmaya preop CH tanısı olmayan ancak postoperatif dönemde CH tanısı alan hastaların çalışmaya dahil edilmesi olabilir. Gruplar arasında perforasyon görülme oranları arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Perforasyon nedeni ile yapılan ameliyatların tamamında ostomi yapılmıştır.

CH' da perianal tutulum prevalansı 10 yıl içerisinde %74' tür. Perianal apse ve fistüller CH' da görülen perianal lezyonların %18'ini teşkil eden penetran lezyonlardır. CH'da ortaya çıkan yüzeysel ve iskiorektal apseler eksternal olarak; intersfinkterik ve supralelevator apselerin ise internal drenajı önerilir. Apse drene edildikten sonra antibiyoterapi verilmesi konusunda fikir birliği yoktur. Hastada semptomatik rahatlama ve cilt eriteminde gerileme olduktan sonra biyolojik tedaviye başlanmalıdır (14, 15). Eğer fistül apseye eşlik ediyorsa apse ve sepsisin tekrarlamasını önlemek için gevşek bir seton tatbik edilmelidir (16). Çalışmamızda 2 hastaya (%9,1) perianal sepsis nedeni ile acil operasyon uygulandı. Bu hastaların önceden CH tanısı mevcuttu. Bu hastalara apse drenajı yapıldıktan sonra gevşek drenaj setonu uygulanmıştı. Ameliyat sonrası her iki hastada da antibiyotik kullanılmıştı.

Hastaların her ikisi de drenaj işleminden 7 gün sonra anti-TNF tedavisi almaya başladılar. Çalışmaya dahil edilen tüm vakalarda stoma yapılma oranı %36,3 olarak tespit edildi. Preop CH tanısı olanlarda bu oran %42,9 iken preop CH tanısı bilinmeyen vakalarda bu oran %40'tı. Preop CH tanısı olan hastalarda ostomi oranı yüksek görülmektedir. Ancak gruplar arasında ostomi açılma oranları arasında fark yoktu ($p>0,05$). Preop CH tanılı hastaların kullandığı steroid ve/veya anti-TNF ajanların cerrahları ostomiye daha yakın hale getirdiği kanaatindeyiz.

İnce bağırsağın adenokarsinomları nadir görülen tümörlerdir. Less ve ark. yaptıkları popülasyon bazlı Kohort analizinde CH'da ince barsak adenokarsinom riskini 60 kat yüksek bulmuştur (17). Greenstein ve ark. CH olanlarda ince barsak karsinomu için iki yıllık sağkalımı %9, de novo karsinomlar için ise %15 - %25 olarak bildirmiştir (18). Çalışmamızda akut intestinal obstrüksiyon nedeni ile opere edilen ve stoma açılan hastanın preop CH tanısı vardı. Hasta medikal tedavi altındaydı. Hastaya fibrotik darlık ön tanısı ile rezeksiyon uygulanmıştı. Nihai patoloji rapor ile ince barsak karsinom tanısı konulmuştu. CH olanların en az %80'i hayatlarında bir cerrahi geçirecektir. Bu hastaların en az %40'ı birden fazla ameliyat geçirecektir. Ameliyat sonrası nüksler genellikle 36. aydan sonra ortaya çıkmaktadır (19 - 21). Çalışmamızda nüks tespit edilmemiştir. Bu çalışmada medyan takip süresinin 33 ay olması nüks izlenmemesinin en önemli nedeni olduğu kanısındayız.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Toplam 22 hastayı içeren bu seride istatistiksel sonuçlar elde edilebilmiştir. Yaptığımız literatür taramasında, çalışmamızda olduğu gibi preop CH tanısı olan ve olmayan hastaların acil ameliyatlarının neden ve sonuçlarının kıyaslandığı bir çalışmaya rastlamadık.

Sonuç olarak; CH'da en sık acil cerrahi tedavi endikasyonu obstrüksiyondur. Perforasyon sıklığı literatüre nazaran çalışmamızda daha sık tespit edilmiştir. Hastaların operasyon öncesinde CH tanısı olması tedavide ostomi sıklığını aritmetik olarak arttırmaktadır ancak artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. Cerrahlar için oldukça meydan okuyucu vakalar olan CH'na bağlı acil ameliyatlara ilgili daha kesin yargılara ulaşabilmek için; daha uzun süre takipli, hasta sayısının

nispeten daha çok olduğu, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamız dizayn açısından bildiğimiz kadarı ile tek olma özelliğindedir.

KAYNAKLAR

1. Bernstein CN, Loftus EV, Ng SC, et al. Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. *Gut*. 2012;61(4):622-9.
2. Bouguen G, Biroulet LP. Surgery for adult Crohn's disease: what is the actual risk? *Gut*. 2011;60(9):1178-81.
3. Rungoe C, Langholz E, Andersson M, et al. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nation wide cohort study *Gut*. 1979-2011. 2014;63(10):1607-16.
4. Hwang JM, Varma MG. Surgery for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008(7);14(17): 2678-2690.
5. Frolkis AD, Dykeman J, Negron ME, et al. Risk of Surgery for Inflammatory Bowel Diseases Has Decreased Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis of Population-Based Studies. *Gastroenterology*. 2013;145(5):996-1006.
6. Maartense S, Dunker MS, Slors JF, et al. Laparoscopic-assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease: a randomized trial. *Ann Surg*. 2006;243(2):143-9; 150-3.
7. Muldoon R, Herline AJ. Crohn's disease: surgical management. Steele SR, Hull TL, Read TE et al (editors). The ASCRS textbook of colon and rectal surgery. 3rd edition. New York: Springer International Publishing. 2016: 843-68.
8. Alos R, Hinojosa J. Timing of surgery in Crohn's disease: a key issue in the management. *World J Gastroenterol*. 2008;14(36):5532-9.
9. Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, et al. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg*. 2002;184(1):45-51.
10. Bessissow T, Reinglas J, Aruljothy A et al. Endoscopic management of Crohn's strictures. *World J Gastroenterol*. 2018;24(17):1859-67.
11. Yamazaki Y, Ribeiro MB, Sachar DB et al. Malignant strictures in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1991;86(7):882-5.
12. Bundred NJ, Dixon JM, Lumsden AB et al. Free perforation in Crohn's colitis: a ten year review. *Dis Colon Rectum*. 1985;28(1):35-7.
13. Nordlinger B, Saint-Marc O. Free perforation. Michelassi F, Milsom JW (editors). Operative strategies in inflammatory bowel disease. New York:Springer-Verlag, 1999; 369-73.
14. Truong A, Zaghian K, Fleshner P. Anorectal Crohn's Disease. *Surg Clin North Am*. 2019;99(6):1151-1162.

- 15.** Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122(4): 875–80.
- 16.** Zalieckas JM. Treatment of perianal Crohn's disease. *Semin Pediatr Surg*. 2017; 26(6):391–7.
- 17.** Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Intestinal and extra-intestinal cancer in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:287–293.
- 18.** Greenstein A. Malignancy in Crohn's disease. *Perspect Colon Rectal Surg*. 1995;8:137–159.
- 19.** Lewis RT, Maron DJ. Efficacy and complications of surgery for Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol [N Y]*. 2010;6:587–96.
- 20.** Chardavoyne R, Flint GW, Pollack S, Wise L. Factors affecting recurrence following resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1986;29:495–502.
- 21.** Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg*. 2000;231:38–45.

PERİPARTUM HİSTEREKTOMİ OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: TÜRKİYE'NİN BATI BÖLGESİNDEKİ ÜÇÜNCÜ BASAMAK BİR SAĞLIK MERKEZİNİN DENEYİMLERİ

EVALUATION OF PERIPARTUM HYSTERECTOMY CASES: EXPERIENCES OF A TERTIARY HEALTH CENTER IN WESTERN REGION OF TURKEY

Ümit ÇABUŞ, Cihan KABUKÇU, Deniz Aydın CEYLAN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Son üç yıl içinde kliniğimizde uygulanan peripartum histerektomi olgularını retrospektif olarak incelemeyi ve peripartum histerektominin insidansını, risk faktörlerini, endikasyonlarını, uygulanan cerrahi yöntemleri, komplikasyonları ve sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya Ocak 2017 ve Ocak 2020 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde peripartum histerektomi uygulanan hastalar dahil edildi. Peripartum kanaması olan ancak konservatif yaklaşımlar uygulanarak (defektif plasenta insersiyon alanının sütürasyonu veya segmental rezeksiyonu, uterus kompresyon sutureleri, intrauterin balon uygulamaları, uterin veya internal iliak arter ligasyonu vb.) peripartum histerektomi yapılmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta bilgileri, hasta dosyaları ve hastane kayıt sisteminde elde edildi. Hastaların demografik ve klinik verileri analiz edilerek değerlendirildi.

BULGULAR: Üç yıllık süre içinde kliniğimizde toplam 3220 doğum gerçekleşti. Bu hastalardan yirmibir tanesine peripartum histerektomi uygulanmış olup insidansı 6,5/1000 idi. Postpartum kanama grubunda peripartum histerektomi için en sık endikasyon plasenta yerleşim ve invazyon anomalileriydi (% 90,4) ve bu anomaliler arasında da en sık görülen histopatolojik tanı plasenta previa ve plasenta increta (% 33,33) birlikteliğiydi. Masif transfüzyon, mesane hasarı, relaparotomi ve yara yeri enfeksiyonu PH uygulanan hastalarda en sık görülen morbidite nedenleriydi.

SONUÇ: Günümüzde plasenta yerleşim ve invazyon anomalileri peripartum kanamaların en sık nedeni olmaya başlamıştır. Peripartum histerektomi ise abnormal plasentasyon için temel tedavi şekli olmaya devam etmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Postpartum kanama, Anormal plasentasyon, Peripartum histerektomi

ABSTRACT

OBJECTIVE: We aimed to retrospectively examine the cases of peripartum hysterectomy performed in our clinic in the last three years and to evaluate the incidence, risk factors, indications, surgical methods, complications, and results of peripartum hysterectomy.

MATERIAL AND METHODS: Patients who had undergone a peripartum hysterectomy in Pamukkale University Medical Faculty Hospital between January 2017 and January 2020 were included in the study. We excluded all patients with the massive peripartum hemorrhage who were treated with conservative approaches (such as suturing or segmental resection of the defective placenta insertion area, uterine compression sutures, intrauterine balloon applications, and uterine or internal iliak artery ligation) rather than hysterectomy. Data of the patients were obtained from patient files and hospital medical records. The demographic and clinical data of the patients were recorded and analyzed.

RESULTS: During the three years, a total of 3220 births took place in our hospital. Peripartum hysterectomy was performed in twenty-one patients; the incidence was 6.5/1000. The most common indication for peripartum hysterectomy in the postpartum hemorrhage group was placental location and invasion anomalies (90.4%) and among these anomalies, the most common histopathological diagnosis was the association of placenta previa and placenta increta (33.33%). Massive transfusion, bladder damage, relaparotomy, and wound infection were the major causes of morbidity in patients with peripartum hysterectomy.

CONCLUSIONS: Recently, placental location and invasion anomalies have become the most common cause of peripartum hemorrhages. Peripartum hysterectomy is the leading treatment method for patients with abnormal placentation.

KEYWORDS: Postpartum hemorrhage, Abnormal placentation, Peripartum hysterectomy

Geliş Tarihi / Received: 31.08.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 25.03.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Öğr.Üyesi Ümit ÇABUŞ

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

E-mail: umitcabus@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-5478-5673, 0000-0003-3331-5714, 0000-0001-8780-4084

INTRODUCTION

According to the World Health Organization (WHO) data, 810 women die each day due to preventable causes related to pregnancy and childbirth (1). Uncontrolled bleeding caused by obstetric reasons, which frequently occurs in the postpartum period, is the most important cause of maternal morbidity and mortality.

Regardless of the way of birth, postpartum hemorrhage (PPH) is defined as having cumulative blood loss of 1000 ml or more and/or having symptoms of hypovolemia (hypotension, tachycardia, etc.) within the first 24 hours after birth (2). PPH is called primary or early if it occurs within the first 24 hours after birth, secondary or late if it occurs within 24 hours after delivery, or postpartum within 12 weeks. Approximately, 3% to 5% of obstetric patients will experience postpartum hemorrhage (3). The most common causes of postpartum bleeding are uterine atony, placental location and invasion anomalies, uterine rupture, placental retention, coagulation disorders, uterine inversion, lacerations, and vascular injuries. While uterine atony was the most common cause of PPH in the past (2), placental location and invasion anomalies have become the most common cause of postpartum hemorrhage due to older age at pregnancy, use of assisted reproductive techniques, the increase in the number of cesarean delivery, and previous uterine surgery in recent years (4 - 6).

The term Placenta Accreta Spectrum (PAS) disorder is used to describe invasion disorders of the placenta. PAS disorder is defined as the abnormal attachment and invasion of villous tissues to the deeper vascular areas of the myometrium. According to the classification made by FIGO in 2019, PAS is evaluated as three grades: Grade 1: Abnormally adhering placenta (placenta adherenta or creta), Grade 2: Abnormal invasive placenta (increta), Grade 3: Abnormal invasive placenta (percreta) (7).

Various medical and surgical methods are available for the prevention and treatment of postpartum bleeding. Intrauterine balloon applications, uterine compression sutures, uterine or internal iliac artery ligation, segmental resec-

tion of the defective placental insertion area, and peripartum hysterectomy (PH) are some examples for surgical treatments. Although PH is quite risky, it is an effective surgical method applied during delivery or unstoppable bleeding within the first 24 hours after delivery (8). Unwanted morbidities such as transfusion requirement, re-exploration, and major surgical complications may develop with PH (9). When PH is applied under suitable conditions and by experienced surgeons, it is lifesaving. If the risk factors are known in advance, PH can be applied under suitable conditions in terms of maternal and neonatal health.

In this study, we aimed to examine retrospectively the cases of peripartum hysterectomies performed in our clinic in the last three years and to evaluate the incidence, risk factors, indications, surgical methods, complications, and results of peripartum hysterectomies.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Patients who underwent a peripartum hysterectomy in the Department of Obstetrics and Gynecology, Pamukkale University Medical Faculty between January 2017 and January 2020, were included in this retrospective study.

Exclusion criteria comprised of patients with the massive peripartum hemorrhage who were treated with conservative approaches (such as suturing or segmental resection of the defective placental insertion area, uterine compression sutures, intrauterine balloon applications, and uterine or internal iliac artery ligation) rather than hysterectomy.

Patients' ages, pregnancy and abortion numbers, delivery patterns (vaginal delivery/cesarean delivery), and bleeding history in the antenatal period were determined from the files. Reports of ultrasonography and magnetic resonance imaging methods for placental placement and invasion were examined. Patients' postoperative hospital stay, preoperative and postoperative hemoglobin levels, blood products given during or after the operation, temporary ureter catheterization before the operation, complications and histopathological

examination results of hysterectomy materials were evaluated. The gestational week at birth, birth weight, neonatal intensive care need, and duration of stay were also determined from the files.

Ethical Committee

This investigation was approved by the Pamukkale University Medical Faculty ethics committee (17.03.2020 / 06). All procedures were per the principles of the Declaration of Helsinki.

Statistical Analysis

In our study, the samples were not normally distributed because of the small number of cases; it was better to use non-parametric statistical tests. Therefore, statistical analysis was made with Wilcoxon Two Related-Samples and Mann-Whitney tests. The data were expressed as means \pm SE (Standard Error). Statistical significance was set at $p < 0.05$, and the categorical variables were expressed as percentages. Data were analyzed with the IBM Statistical Package for the Social Science, version 21 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

RESULTS

During the last three years (2017-2019), a total of 3220 deliveries were performed in our clinic. Of the deliveries, 765 (23.76%) were carried out as normal spontaneous vaginal delivery (NSVD) and 2455 (76.24%) were carried out as by cesarean section (C/S). Peripartum hysterectomy (PH) was performed in 21 of 3220 births, and its incidence is 6.5/1000. Five of the peripartum hysterectomy cases were performed in 2017, 10 in 2018, and 6 in 2019 (**Table 1**).

Table 1: Delivery numbers, type of deliveries, peripartum hysterectomy numbers and incidences by years

Year	Delivery numbers (n)	VD (n)	C/S (n)	PH (n)	Incidence of PH (n/1000 delivery)
2017	793	190 (%24,83)	603 (%24,56)	5	6,3
2018	1009	231 (%30,2)	778 (%31,7)	10	9,4
2019	1418	344 (%44,97)	1074 (%43,74)	6	4,2
Total	3220	765 (%100)	2455 (%100)	21	6,5

C/S: Cesarean section, PH: Peripartum hysterectomy, VD: Vaginal delivery

The most common indication for PH was placental location and invasion anomalies (90.4%).

Among the placental location and invasion anomalies, the most common histopathological diagnosis was the association of placenta previa and placenta increta (33.33%), (**Figure 1**).

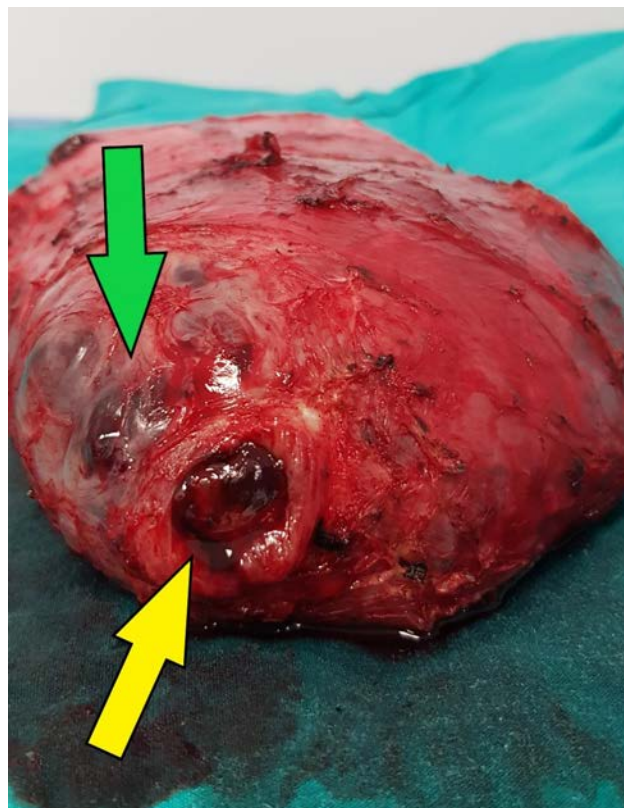


Figure 1: Hysterectomy material of a case with placenta previa totalis and placenta increta (Yellow arrow points to placental location in cervix and green arrow points to myometrial invasion areas of placenta). Notice that the placenta in situ.

61.9% of PH cases were applied under elective conditions and 38.1% of the cases were performed under emergency conditions. Distribution according to the PH indications and application conditions were indicated in **Table 2**.

Table 2: Indications for peripartum hysterectomies

Indications	Elective conditions (n,%)	Emergency conditions (n,%)	Total (n,%)
Pl. accreta+ Pl. previa	3 (%23,07)	2 (%25)	5 (%23,80)
Only Pl. accreta	1 (%7,7)	0	1 (%4,76)
Pl. increta+ Pl.previa	6 (%46,15)	1 (%12,5)	7 (%33,33)
Only Pl. increta	0	1 (%12,5)	1 (%4,76)
Pl. percreta + Pl.previa	1 (%7,7)	0	1 (%4,8)
Only Pl. previa	2 (%15,38)	2 (%25)	4 (%19,04)
Uterine atony	0	1 (%12,5)	1 (%4,8)
Uterine rupture	0	1 (%12,5)	1 (%4,8)
Total (n,%)	13 (%61,9)	8 (%38,1)	21 (%100)

The mean demographic data of hysterectomized patients were as follows: age 33.52 ± 1.17 , gravida 4.24 ± 0.39 , parity 4.24 ± 0.33 , number of abortions 2.48 ± 0.18 , a gestational week at birth 34.86 ± 0.63 (**Table 3**).

Table 3: Demographic characteristics and clinical parameters of patients undergoing peripartum hysterectomy

Demographic characteristics	Mean±SE
Age	(33,52 ±1,17)
20-25	1 (%4,76)
26-30	6 (%28,57)
31-35	6 (%28,57)
36-40	7 (%33,33)
≥41	1 (%4,76)
Gravida	(4,24 ±0,39)
0-2	4 (%19,04)
3-4	9 (%42,85)
5-6	7 (%33,33)
≥7	1 (%4,76)
Parity	(4,24 ±0,33)
1	6 (%28,57)
2	7 (%33,33)
3	4 (%19,04)
≥4	4 (%19,04)
C/S	(1,66 ±)
0	1 (%4,76)
1	10 (%47,6)
2	5 (%23,8)
3	5 (%23,8)
D&C	(2,48 ±0,18)
0	10 (%47,61)
1	6 (%28,57)
2	5 (%23,8)
Gestational week	(34,86 ±0,63)
24-32	3 (%14,28)
33-34	4 (%19,04)
35-37	12 (%57,14)
38-42	2 (%9,5)
Preoperative Hgb level (g/dL)	10,6714 ±0,33
Postoperative Hgb level (g/dL)*	10,1286 ±0,44
Transfused ES unit	3,05 ±0,5
Transfused FFP unit	1,19 ±0,29
Postoperative hospitalization period (days)	7,14 ±0,66
Newborn weight (grams)	2421,90 ±129,84
NICU stay (days)	13,67 ±4,8

C/S: Cesarean section, D&C: Dilatation and curettage, ES: Erythrocyte suspension, FFP: Fresh frozen plasma, Hgb: Hemoglobin, NICU: Neonatal intensive care unit

* Hemoglobin level after ES transfusion on the postoperative first day

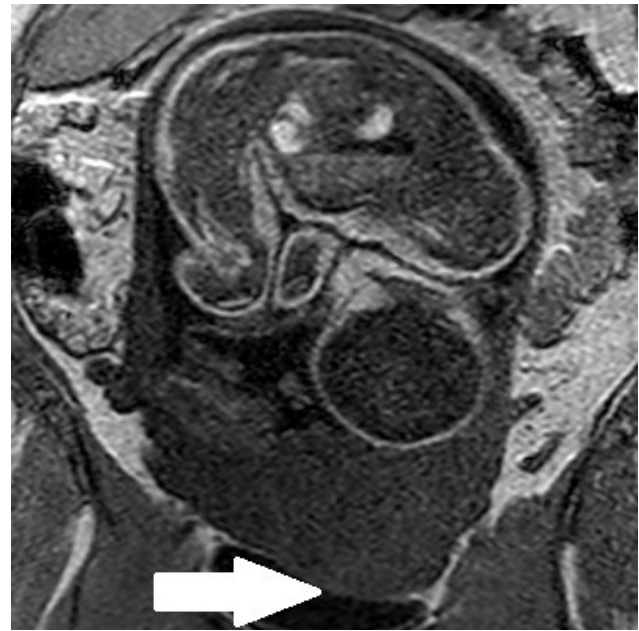
While 20 patients (95.2%) had a prior history of at least one cesarean section, only one patient (4.8%) had a vaginal delivery who also had a history of curettage. Mean preoperative and postoperative hemoglobin levels, the number of transfused erythrocyte suspension (ES) and fresh frozen plasma (FFP) suspension, postoperative hospitalization period of patients, birth weight of newborn babies, and duration of stay in neonatal intensive care unit (NICU) are shown in Table 3. When these results were evaluated according to their application whether, in elective or emergency conditions, neonatal intensive care unit (NICU) stay time ($p=0.038$), total transferred ES ($p=0.004$) and FFP units were higher ($p=0.024$) while preoperative Hb level was lower in patients who underwent emergency surgery (**Table 4**).

Table 4: Comparison of elective and emergency groups with respect to hematologic parameters, duration of NICU stay of newborn and gestational week at birth

	Emergency conditions (Mean±SE)	Elective conditions (Mean±SE)	p
Preoperative Hgb level	9,67 (±0,7)	11,28 (±0,2)	0,015
Total transfused ES units	4,75 (±0,7)	2 (±0,5)	0,004
Total transfused FFP units	2 (±0,5)	0,79 (±0,3)	0,024
NICU stay (days)	26,1 (±11,3)	6 (±1,7)	0,038
Gestational week at birth	33,7±4,3	35,5(±1,4)	0,500

ES: Erythrocyte suspension, FFP: Fresh frozen plasma, Hgb: Hemoglobin, NICU: Neonatal intensive care unit

Placental placement anomaly was observed in all 21 patients by ultrasonography. In twelve of them, a placental invasion anomaly was detected by magnetic resonance imaging (MRI) (**Figure 2**).

**Figure 2:** MRI image of placental location and invasion anomaly (Pl. previa totalis + pl. accreta). Arrow indicates complete myometrial invasion by placenta

Ten of these patients were operated under elective conditions, and two were operated under emergency conditions. Six of nine patients who did not have preoperative MRI were operated under emergency conditions, and three patients were operated under elective conditions. Surgical skin incision types in PH cases that were performed under emergency conditions were Pfannenstiel (PF), infra umbilical median (IUM), and IUM + supra umbilical median (SUM) incisions. Surgical skin incision types applied under elective conditions were IUM. Surgical uterine incision types applied to the uterus were lower segment high transverse (28.57%) and fundal midline vertical (71.43%) incisions (**Figure 3**).

**Figure 3:** Hysterectomy with placenta left in situ. Arrow shows the closure of the uterus after fundal midline vertical incision

Two of the six transverse incisions applied were performed in elective conditions, and four of them were performed in emergency operations. A vertical incision was performed in 11 electives and 4 emergency operations. One of these patients had uterine atony, one had a complete uterine rupture, and the others had placental adhesion anomaly. Besides, total hysterectomy was performed in all cases. The causes of morbidity in patients undergoing PH included massive transfusion, bladder injury, relaparotomy, and wound infection. Only one patient received a massive transfusion, and another one developed a post-operative wound infection. One patient underwent relaparotomy due to postoperative hemorrhage. Bladder damage was observed in three patients who had deep placental invasion anomaly and rigid adhesions between the bladder and uterus due to previous C/S. Bladder defects that occurred were repaired by Urologists, and no sequelae occurred in these patients. A temporary ureter catheter was applied to 13 patients to prevent ureter injuries. A preoperative catheter was applied to 11 patients who were operated on under elective conditions, and one patient who was operated under emergency conditions. A prophylactic temporary ureter catheter was applied to one patient to prevent ureteral kink formation after the operation. Eight patients were not catheterized (two in elective and six in urgent conditions). A preoperative temporary ureter catheter was applied to all patients with bladder injury, and these patients were operated under elective conditions. No maternal mortality was observed in patients undergoing PH in our clinic, although in a case of PH under emergency conditions due to uterine rupture, the fetus was delivered dead.

DISCUSSION

Despite the improvements in antenatal imaging methods, medical treatment options, and transfusion capacity in recent years, PH is still a valuable and pertinent method in preventing maternal mortality and morbidity. The frequency and indications of PH application worldwide vary according to the level of development of societies, geographical, ethnic, and cultural structures. For example, indications for hystere-

ctomy and incidence rates according to a study in Pakistan are uterine atony and 4,01/1000, while in Australia these findings are abnormal placentation and 1,1/1000, respectively (10, 11). Two examples whose incidences are similar in Europe are England and Nordic countries (Denmark, Finland, Sweden, Norway, and Iceland) in which the most common indications are uterine atony and placental invasion disorder, respectively (12, 13). Aside from different continents or countries, differences are observed even in separate regions within the same country. For instance, the incidence and most common indication of PH were 3.36/1000 and uterine atony respectively in Eastern Turkey, but they were 0.5/1000 and placental adhesion anomaly respectively in Western Turkey (14, 15).

In our study, the most common indication and incidence of PH are placental adhesion disorder and 6.4/1000, respectively. Our data in terms of the indications of PH was consistent with data from Western Turkey, but the incidence was higher. The explanation for this high incidence may be that our clinic is a tertiary referral hospital where the number of patients with older age pregnancies, previous cesarean section, or uterine surgery histories was high among the patients who were admitted or referred. The high percentage of C/S deliveries in our clinic also reflects this condition.

In the current study, the rate of PH due to uterine atony was lower compared to the literature. Uterine atony cases are encountered more frequently in secondary healthcare institutions and treatment is performed there. Additionally, these cases are referred less frequently to tertiary health institutions such as our clinic. In uterine atony cases with massive hemorrhage, a successful response has been obtained with conservative medical and surgical treatment methods in our clinic. The only patient who underwent PH due to uterine atony in our study was admitted under emergency conditions with hypovolemic shock and direct hysterectomy was preferred to prevent time loss with conservative treatment methods. For patients who were not supposed to get the benefit of a conservative approach in preoperative evaluation, direct PH was preferred and performed

under elective conditions. Age, obstetric and surgical history of the patients, findings on imaging techniques, and general condition of the patients were primary factors affecting this decision. Therefore, we did not have any patients who have performed PH upon an unsuccessful trial of conservative treatment methods. This condition highlights the importance of preoperative evaluation in determining the timing and choice of treatment. If the PH is to be performed due to postpartum hemorrhage, this can be done in two ways; total or subtotal hysterectomy. In the current study, most of the patients (n=17, 80.95%) who underwent PH had lower uterine segment involvement. Therefore, the total hysterectomy was applied to these patients.

All four patients (%19,05) in the group without lower uterine segment involvement were over 35 years of age. We preferred the total hysterectomy instead of subtotal hysterectomy as a surgical method in these patients to avoid the potential risk of malignancy developing in the cervical stump and the need for regular cytology examinations and other associated problems such as bleeding or discharge associated with the residual cervical stump.

It is difficult to predict other causes of peripartum bleeding apart from placental location and invasion anomalies during the antenatal period. The Doppler ultrasonographic evaluation is useful even though its ability to determine the degree of extrauterine penetration of the placenta is insufficient. Indeed, detection of at least one of the findings such as lacunae in the placenta, hypoechoic area in the retro placental area, irregularity, or hypervascularization between the bladder and uterus serosa and less than 1 cm thickness of the myometrium below the placenta suggests PAS disorder. However, magnetic resonance imaging (MRI) is the most preferred method for determining placental location and depth of invasion in peripheral organs (16). In our study, MRI was performed in 12 of 21 patients who underwent PH to confirm the preliminary diagnosis of placental location anomaly with ultrasonography. Histopathological definitive diagnoses were compatible with preliminary diagnoses made by imaging met-

hods. In literature, placenta previa and accreta are the most common causes of PH due to placental adhesion disorder (17 - 20), but in our results, placenta previa and increta co-occurrence was noticed as the primary finding which differentiates our study from the others.

Preparation for PH and delivery can be performed under elective conditions, if placenta adhesion disorder is detected in the antenatal period, moreover, to reduce the need for neonatal intensive care, antenatal steroid applications can be performed for fetal lung maturation before delivery. In elective PH, pre-operative hemoglobin values, peripartum blood loss, and transfusion need are significantly lower than emergency PH (21). Knowing the diagnosis of placental adhesion disorder earlier provides advantages such as explaining possible morbidity to the patient and obtaining a consent form (22). In our study, all patients undergoing PH were compared according to whether the operations were performed in elective or emergency conditions. There were significant differences between the groups in terms of pre-operative hemoglobin level ($p=0.015$), transfused ES units ($p=0.004$), transfused FFP units ($p=0.024$), and NICU stays ($p=0.038$). Accordingly, in patients undergoing PH performed under emergency conditions, the basal hemoglobin levels were lower; the number of transfused ES and FFP units was higher, and also the length of hospitalization of their babies in the neonatal intensive care unit was longer compared to the elective cases.

The type of skin incision determines the ease of surgical application and exploration. In our study, performing PH whether under emergency or elective conditions has been the determinant factor in the skin and uterine incision types. Median vertical skin incisions (IUM, IUM + SUM) were performed in 92.3% of patients operated under elective conditions. This rate was 37.5% in patients operated under emergency conditions. Also, in 84.6% of patients operated under elective conditions, uterine midline vertical incision was applied for fetal delivery. But this rate was 50% for those operated under emergency conditions. Uterus incision pattern varies according to etiology and placental

location; a fundal vertical incision is the most preferred method in PAS disorders (23). The most common morbidities detected in PH applications are massive transfusion requirement, disseminated intravascular coagulation (DIC), re-exploration due to persistent bleeding, febrile morbidity, skin and/or intra-abdominal infection, hematoma, adjacent organ injuries (24). The most common cause of morbidity in our study was bladder injury in three patients who had deep placental invasion and rigid adhesions between the bladder and uterus due to previous C/S. Of these three cases, the bladder was dissected intentionally in a controlled manner by the surgeon to prevent further damage in two patients. Urologists have restored bladder damage without the need for partial cystectomy. Massive transfusion, wound infection, and postoperative bleeding relaparotomy in three patients were other morbidities.

During PH, the most common adjacent organ injuries are those seen in the bladder and ureter (25), because the surgeon has to hurry usually, and anatomical changes related to pregnancy are added to this risk. To reduce the risk of complications, it may be necessary to inflate the bladder with saline, dissect the ureters, and insert a ureter catheter (26 - 29). It is routine in our clinic to attach transient ureter catheters to patients to prevent ureteral injuries before elective PH. It is not certain that catheter application prevents ureteral injuries, but no catheter injuries occurred in patients undergoing catheterization in our study. The limited number of catheter-treated patients was an important drawback of this study. However, a prospective study on this subject has still ongoing in our clinic so that we will obtain more illuminating data in the future. In conclusion, placental invasion anomalies for which peripartum hysterectomy is the main treatment, have become the most common cause of peripartum hemorrhage recently. New definitions, various medical and surgical treatment approaches are being developed to reduce the risks of mortality and morbidity in these patients. After an early diagnosis, the surgical approach performed by an experienced team in elective conditions seems to be a better and safer treatment approach if PH is applied due to invasion anomaly.

REFERENCES

1. World Health Organization (WHO). Maternal mortality, 19 September 2019, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>. (Accessed April 6, 2020).
2. Shields LE, Goffman D, Caughey AB. Postpartum hemorrhage. ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, Number 183, October 2017.
3. Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg*. 2010;110(5):1368-73.
4. Betrán AP, Ye J, Moller AB, Zhang J, Gülmezoglu AM, Torloni MR. The increasing trend in cesarean section rates: global, regional and national estimates: 1990-2014. *PLoS One*. 2016;11(2): e0148343.
5. Van den Akker T, Brobbel C, Dekkers OM, Bloemenkamp KW. Prevalence, indications, risk indicators, and outcomes of emergency peripartum hysterectomy worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2016;128(6):1281-94.
6. Özcan HÇ, Uğur MG, Balat Ö, Tepe NB, Sucu S. Emergency peripartum hysterectomy: single-center ten-year experience. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017;30(23):2778-83.
7. Jauniaux E, Ayres-de-Campos D, Langhoff-Roos J, Fox KA, Collins S. FIGO placenta accreta diagnosis and management expert consensus panel. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 ;146(1):20-4.
8. Sebghati M, Chandraharan E. An update on the risk factors for and management of obstetric hemorrhage. *Women's Health (Lond)*. 2017;13(2):34-40.
9. Bodelon C, Bernabe-Ortiz A, Schiff MA, Reed SD. Factors associated with peripartum hysterectomy. *Obstet Gynecol*. 2009;114(1):115-23.
10. Kazi S. Emergency peripartum hysterectomy: A great obstetric challenge. *Pak J Med Sci*. 2018;34(6):1567-70.
11. Arulpragasam K, Hyanes G, Epee-Bekima M. Emergency peripartum hysterectomy in a Western Australian population: Ten-year retrospective case-note analysis. *ANZJOG*. 2019;59(4):533-7.
12. Knight M; UKOSS. Peripartum hysterectomy in the UK: management and outcomes of the associated hemorrhage. *BJOG*. 2007;114(11):1380-7.
13. Jakobsson M, Tapper AM, Colmorn LB, et al. Emergency peripartum hysterectomy: results from the prospective Nordic Obstetric Surveillance Study (NOSS). *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(7):745-54.
14. Turgut A, Sak ME, Özler A, et al. Acil peripartum histerektomiler: 189 olgu deneyimimiz. *Perinatoloji Dergisi*. 2013;21(4):113-8.

- 15.** Temizkan O, Angın D, Karakuş R, Şanverdi İ, Polat M, Karateke A. Changing trends in emergency peripartum hysterectomy in a tertiary obstetric center in Turkey during 2000–2013. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2016; 17: 26-34.
- 16.** Finazzo F, D'antonio F, Masselli G, et al. Interobserver agreement in MRI assessment of severity of placenta accreta spectrum disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 ;55(4):467-73.
- 17.** Çalışkan AC, Akpınar E, Aytan H, Demirtürk F. Emergency peripartum hysterectomy: a 4-year review. *Nobel Med.* 2010; 6(3): 20-3.
- 18.** Tahlak MA, Abdulrahman M, Hubaishi NM, et al. Emergency peripartum hysterectomy in the Dubai health system: A fifteen-year experience. *Turk J Obstet Gynecol.* 2018; 15:1-7.
- 19.** Sharma B, Sikka P, Jain V, Jain K, Bagga R, Suri V. Peripartum hysterectomy in a tertiary care hospital: Epidemiology and outcomes. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2017 ;33(3):324-8.
- 20.** Machado LS. Emergency peripartum hysterectomy: Incidence, indications, risk factors, and outcome. *North American Journal of Medical Sciences.* 2011;3(8):358-61.
- 21.** Erfani H, Fox KA, Clark SL, et al. Maternal outcomes in unexpected placenta accreta spectrum disorders: a single-center experience with a multidisciplinary team. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(4): 337.e1-337.e5.
- 22.** Kalelioglu I, Corbacioğlu Esmer A, Has R, et al. Placenta invazyon anomalisinin yönetimi ve sezaryen histerektomi: tersiyer bir merkezin sekiz yıllık deneyim. *J Turk Soc Obstet Gynecol.* 2013;10(3):143-5.
- 23.** Collins SL, Alemdar B, van Beekhuizen HJ, et al. Evidence-based guidelines for the management of abnormally invasive placenta: recommendations from the International Society for Abnormally Invasive Placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(6):511-26.
- 24.** Briery CM, Rose CH, Hudson WT, et al. Planned vs emergent cesarean hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(2): 154.e1-5.
- 25.** Maraschini A, Lega I, D'Aloja P, Buoncristiano M, Dell'Oro S, Donati S; Regional obstetric surveillance system working group. Women undergoing peripartum hysterectomy due to obstetric hemorrhage: A prospective population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(2):274-82.
- 26.** Matsubara S, Kuwata T, Usui R, et al. Important surgical measures and techniques at cesarean hysterectomy for placenta previa accreta. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013 ;92(4):372-7.
- 27.** Lauroy A, Verhaeghe C, Vidal F, Parant O, Legendre G, Guerby P. Perioperative outcomes using LigaSure compared with conventional technique in peripartum hysterectomy. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(1):229-34.
- 28.** Özcan HÇ, Balat Ö, Uğur MG, Sucu S, Tepe NB, Kazaz TG. Use of bladder filling to prevent urinary system complications in the management of placenta percreta: a randomized prospective study. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018;78(2):173-178.
- 29.** Hoffman MS, Karlinski RA, Mangar D, et al. Morbidity associated with nonemergent hysterectomy for placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202:628.e1–5.

FİBROİDLERİN DOPPLER ULTRASONOGRAFİ VE MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF DOPPLER ULTRASONOGRAPHY AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF FIBROIDS

Pelin ERGENEKON

Medipol Üniversitesi Sefaköy Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışma, boyut ve büyüme dahil olmak üzere miyomların çeşitli özelliklerinin değerlendirilmesinde Doppler ultrasonografi (USG) ve Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özelliklerini karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Tanımlayıcı tipteki bu çalışma, Türkiye'de özel bir jinekoloji kliniğine başvuran kadın hastalar üzerinde yapılmıştır. Hastaların Doppler USG ve MRG ölçümleri yapıldı ve aşağıdaki indeksler hesaplandı: diyastolik ortalama oranı (DAR), sistolik/diyastolik oranı (SDR), end-diyastolik velosite (EDV), pik sistolik hız (PSV), hızlanma süresi (AT), zaman ortalamalı ortalama hız (Tmean), empedans indeksi (LML), akselerasyon indeksi (AI), diyastolik/sistolik oran (DSR), direnç indeksi (RI), pulsatilite indeksi (PI), zaman ortalamalı maksimum hız (TAMX). Bu indeksler tüm çalışma grubunda ve 49 yaşından büyükler arasında değerlendirildi.

BULGULAR: PSV, EDV, TAMX, Tort, PI, RI, SDR, AT, AI, DSR, LML, DAR indeksleri ve tümör boyutu değişim ortalamalarının Doppler USG ve MRI sonuçları hem çalışma grubunda hem de 49 yaşından daha büyük kadınlarda benzer bulundu. Çalışma grubundaki kadınların Doppler USG ile ölçülen PSV, EDV, TAMX, Tort, PI, RI, SDR, AT, AI, DSR, LML, DAR indeksleri ve tümör boyutu ile MRG ölçümleri arasında güçlü pozitif korelasyon olduğu bulundu.

SONUÇ: Araştırmada elde edilen sonuçlar Doppler USG'nin miyom tanısında MRG kadar uygun olduğunu ortaya koymuştur.

ANAHTAR KELİMELER: Leiomyoma, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Ultrasonografi, Uterus

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aimed to compare Doppler ultrasonography (USG) and magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of various characteristics of myomas, including size and growth.

MATERIAL AND METHODS: This descriptive study was conducted on female patients admitted to a private gynecology clinic in Turkey. Doppler USG and MRI measurements of the patients were performed and the following indices were calculated: Diastolic average ratio (DAR), Systolic/diastolic ratio (SDR), End-diastolic velocity (EDV), Peak systolic velocity (PSV), Acceleration time (AT), Time-averaged mean velocity (Tmean), Impedance index (LML), Acceleration index (AI), Diastolic/systolic ratio (DSR), Resistivity index (RI), Pulsatility index (PI), Time-averaged maximum velocity (TAMX). These indices were evaluated in the whole study group and also among those older than 49 years.

RESULTS: Doppler USG and MRI results of PSV, EDV, TAMX, Tort, PI, RI, SDR, AT, AI, DSR, LML, DAR indexes and tumor size change averages were found to be similar in both the study group and women older than 49 years. It was found that there were strong positive correlations between Doppler USG and MRI measurements of PSV, EDV, TAMX, Tort, PI, RI, SDR, AT, AI, DSR, LML, DAR indices and tumor size change among the women in the study group.

CONCLUSIONS: The results found in the research revealed that Doppler USG is as convenient as MRI in the diagnosis of myomas.

KEYWORDS: Leiomyoma, Magnetic Resonance Imaging, Ultrasonography, Uterus

Geliş Tarihi / Received: 13.10.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 31.03.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Dr.Pelin ERGENEKON

Medipol Üniversitesi Sefaköy Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

E-mail: drpelinergenekon@gmail.com

Orcid No: 0000-0002-8676-8314

INTRODUCTION

Myomas are benign monoclonal tumors of myometrium smooth muscle cells (1). Uterine fibroids are the most common benign neoplasms in women of reproductive age and their lifetime prevalence is between 30-70% (2).

Choosing the right medical treatment depends on determining the size, number and position of fibroids (1). Ultrasonography (USG) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) are considered to be the most appropriate methods to evaluate the number, volume, additional structure and location of myomas, as well as providing information regarding their relationship with endometrial cavity and uterine layers in terms of vascularization and differential diagnosis (3).

USG is an easy, accessible, harmless and inexpensive diagnostic procedure (3). Color Doppler USG provides an assessment of vascularity, which may be useful in distinguishing solid and cystic uterine masses and in the differential diagnosis of adenomyosis (4). MRI has very low intra-observer variability which is perfect for precise mapping of the individual fibroid position and is also safe for the measurement of very large fibroid dimensions, despite its limitations in discriminating or directly diagnosing endometrial polyps (4). MRI helps define what can be expected in surgery and can help the surgeon be aware of all myomas during surgery (5). Despite its well-defined advantages, MRI is expensive and accessibility may be a limiting factor in some regions. Furthermore, MRI is not recommended in early pregnancy (6). Comparisons between the efficacy of Doppler USG and MRI in various diseases have been performed previously (7, 8). However, there are only a few studies evaluating Doppler USG and MRI with regard to their capabilities in the detection and assessment of myomas (9). Thus, the aim of this study was to compare Doppler USG and MRI in the evaluation of various myoma-related indices, including size and growth.

MATERIALS AND METHODS

This descriptive study was conducted with a total of 256 women who were admitted to a private gynecology clinic in Turkey.

The MRI machine used in this research was a 1.5-Tesla scanner produced by Siemens Healthcare (Erlangen, Germany). In the measurement of the masses, the classical uterine MRI protocol was followed. Following the coronal SSFSE positioning of the baseline image, small FOW and higher resolution pelvic array were used. Both T1 and T2-weighted images were recorded. The Doppler USG machine used in this research was manufactured by SonoSite Titan (Bothell, USA).

Measurements were performed by trained and experienced technicians who had 12 years of experience and were blinded to the objectives of the study.

In order to prevent systematic bias that may arise from always performing the first measurement with one of the modalities (MRI or Doppler USG), the first measurement method used was chosen randomly in each patient. Both measurements were conducted on the same day in order to prevent possible time-dependent variations in measured variables.

The following indices were calculated from both modalities: DAR: Diastolic average ratio, SDR: Systolic/diastolic ratio, EDV (cm/s):End-diastolic velocity, PSV (cm/s):Peak systolic velocity, AT (ms):Acceleration time, Tmean (cm/s):Time-averaged mean velocity, LML: Impedance index, AI: Acceleration index, DSR: Diastolic/systolic ratio, RI: Resistivity index, PI: Pulsatility index, TAMX (cm/s): Time-averaged maximum velocity. Moreover, the change in tumor size relative to the baseline value was calculated as a percentage. In addition to evaluating the results of the whole study group, we also analyzed a subgroup that was comprised of patients older than 49 years.

Collected data were analyzed by means of Statistical Package for Social Sciences program version 15.0 (SPSS IBM, Armonk, NY, USA). Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation, and categorical variables were denoted as numbers or percentages where appropriate. The suitability of the data for normal distribution was evaluated by Smirnov-Kolmogorov test. Pearson correlation analysis was used to evaluate the correlations between Doppler USG and MRI results. Statistical significance level was accepted as $p \leq 0.05$.

Ethical Committee

Approval was obtained from the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of Istanbul Medipol University (Decision Number: 518, Decision Date: 25/06/2020). The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the Good Clinical Practice. The patients were given detailed information about the purpose and scope of the study. After the written consent of the patients who agreed to participate in the study was obtained, measurements were performed and data were recorded.

RESULTS

Doppler and MRI results of PSV, EDV, TAMX, Tort, PI, RI, SDR, AT, AI, DSR, LML, DAR indexes and tumor size change averages were found to be statistically similar with the two modalities Table 1. In the analysis of the whole study group, we found very strong positive correlations between the Doppler USG and MRI measurements of the following indices: PSV, EDV, TAMX, Tort, PI, RI, SDR, AT, AI, LML and DAR. Additionally, we also found that there was an excellent positive correlation between DSR index (as measured by Doppler USG) and tumor size change (as measured by MRI) (**Table 1**).

Table 1: Correlation of Doppler US and MRI indices

	Doppler USG		MRI	
	Mean±Sd (%99 CI)	Mean±Sd (%99 CI)	r	p
PSV (cm/s)	90.47±27.82 (85.95-94.98)	91.32±28.54 (86.69-95.95)	0.98	< 0.0001*
EDV (cm/s)	28.97±17.09 (26.20-31.74)	29.30±17.44 (26.47-32.13)	0.99	< 0.0001*
TAMX (cm/s)	52.82±21.46 (49.33-56.29)	53.32±21.98 (49.75-56.88)	0.99	< 0.0001*
Tort (cm/s)	26.55±12.68 (24.49-28.61)	26.79±12.96 (24.68-28.89)	0.99	< 0.0001*
PI	1.53±0.68 (1.42-1.64)	1.54±0.69 (1.43-1.65)	0.99	< 0.0001*
RI	0.80±0.10 (0.78-0.82)	0.81±0.11 (0.79-0.83)	0.90	< 0.0001*
SDR	3.52±1.34 (3.30-3.74)	3.56±1.37 (3.33-3.78)	0.99	< 0.0001*
AT (ms)	115.83±27.11 (111.43-120.23)	116.95±28.09 (112.39-121.50)	0.97	< 0.0001*
AI	0.82±0.25 (0.78-0.86)	0.83±0.26 (0.79-0.87)	0.98	< 0.0001*
DSR	0.26±1.63 (0.31-0.41)	0.26±1.65 (0.31-0.41)	1.00	< 0.0001*
LML	3.62±1.35 (3.40-3.84)	3.66±1.39 (3.43-3.88)	0.99	< 0.0001*
DAR	0.57±0.18 (0.54-0.60)	0.58±0.18 (0.55-0.61)	0.98	< 0.0001*
Tumor size change (%)	10.77±21.07 (7.32-14.19)	10.68±20.92 (7.29-14.10)	1.00	< 0.0001*

*p values less than 0.05 are accepted as statistically significant

In women older than 49 years, similarly, the indices and tumor size change were found to be statistically similar with Doppler USG and MRI Table 2. The PSV, TAMX, Tort, PI, RI, SDR, AT, AI, LML, DAR indices were found to have a very strong positive correlation in measurements performed with Doppler USG and MRI. In addition, it was found that the Doppler USG and MRI results of EDV, DSR indices and tumor size change correlated significantly (**Table 2**).

Table 2: Correlation of Doppler US and MRI indices in women older than 49 years

	Doppler USG		MRI	
	Mean±Sd (%99 CI)	Mean±Sd (%99 CI)	r	p
PSV (cm/s)	88.87±26.19 (80.69-98.45)	89.35±26.30 (81.17-99.54)	0.98	< 0.0001*
EDV (cm/s)	27.00±16.24 (21.26-32.73)	27.24±16.87 (21.28-33.20)	1.00	< 0.0001*
TAMX (cm/s)	55.20±21.59 (47.57-62.82)	55.67±22.21 (47.82-63.51)	0.99	< 0.0001*
Tort (cm/s)	27.57±13.54 (22.79-32.56)	27.73±13.90 (22.82-32.64)	0.99	< 0.0001*
PI	1.48±0.67 (1.25-1.72)	1.49±0.65 (1.26-1.72)	0.99	< 0.0001*
RI	0.80±0.11 (0.76-0.84)	0.80±0.11 (0.76-0.84)	0.91	< 0.0001*
SDR	3.35±1.27 (2.90-3.79)	3.38±1.33 (2.91-3.85)	0.99	< 0.0001*
AT (ms)	113.46±30.35 (102.74-124.18)	114.10±30.65 (103.27-124.92)	0.98	< 0.0001*
AI	0.82±0.26 (0.72-0.91)	0.82±0.26 (0.73-0.91)	0.98	< 0.0001*
DSR	0.37±0.39 (0.23-0.51)	0.37±0.38 (0.23-0.50)	1.00	< 0.0001*
LML	3.55±1.41 (3.05-4.04)	3.58±1.48 (3.05-4.10)	0.99	< 0.0001*
DAR	0.56±0.17 (0.50-0.62)	0.56±0.17 (0.50-0.62)	0.98	< 0.0001*
Tumor size change (%)	11.87±23.15 (3.69-20.04)	11.71±23.25 (3.50-19.92)	1.00	< 0.0001*

*p values less than 0.05 are accepted as statistically significant

DISCUSSION

Imaging is crucial for the diagnosis and management of myomas. The main purpose of imaging is the determination of the number, size and location of fibroids as well as the dimensions of the uterus, and determination of vascularity (4). This study aims to compare Doppler USG and MRI to determine whether there are any differences that might affect the imaging indices related to the size and properties of myomas.

The average values of the various indices and tumor size change measured by both imaging modalities were statistically similar in the study groups and also in women aged over 49 years. It was found that the Doppler USG and MRI measurements of baseline PSV, EDV, TAMX, Tort, PI, RI, SDR, AT, AI, LML, DAR indices demonstrated significant and positive correlations. In women aged over 49 years, it was found that there were significant and positive correlations between Doppler USG and MRI results of PSV, TAMX, Tort, PI, RI, SDR, AT, AI, LML and DAR. In addition, it was found that EDP, DSR indices and Doppler USG and MRI results of the tumor size change correlated significantly.

In a systematic review evaluating the importance of USG and MRI in the diagnosis of myoma, it was reported that MRI (sensitivity 77%, specificity 89%) was superior to transvaginal USG (sensitivity 72%, specificity 81%) in the diagnosis of myoma (10). In another study, it was reported that the results of MRI (sensitivity: 0.77, specificity: 0.89) were more favorable than the results of transvaginal USG (sensitivity: 0.72-0.82, specificity: 0.85-0.81) in the diagnosis of adenomyoma (11). According to the results of

a meta-analysis in which the results of 31 studies were previously evaluated, the diagnostic performance of transvaginal USG (sensitivity 0.79, specificity 0.83) and MRI (sensitivity 0.78, specificity 0.93) was reported to be similar in the diagnosis of adenomyosis (12). In the study of Sam et al., Transvaginal USG was reported to be a highly specific (91.8%), cost-effective and readily available alternative for the diagnosis of uterine adenomyosis compared to MRI, but less sensitive (36.8%) (13). According to Hameed's research, the correct detection rate of myoma on USG (73.3%) was significantly lower than the rate of correct detection on MRI (98.1%). According to this study, the mean number of fibroids detected by USG (1.62 ± 1.07) was lower than the number detected by MRI (2.14 ± 1.49) (14).

Interestingly, Kim et al. reported that Doppler USG (sensitivity: 100%, specificity: 92%) was more reliable than MRI (sensitivity: 91%, specificity: 91%) in detecting subserosal and extra-uterine myomas (9). This latter result suggests that the localization of the tumor may provide some advantages to USG evaluation, especially considering that MRI results would not be particularly altered with regard to location. However, it is also possible that better results related with USG examination are associated with the personal experience and skillfulness of the sonographers. Measurement of fibroid growth rates has an important role in the development of tumor-inhibiting treatment modalities for perimenopausal women. Unlike Doppler USG, MRI remains as an expensive imaging tool that requires more resources (15). Previously, findings from some other studies have confirmed the general evidence for the reliability of Doppler USG when performed by experienced and skilled sonographers (16 - 22). In the present study, the results of Doppler USG and MRI related to fibroid size changes and other indices were similar.

The findings of the present study indicate that Doppler USG is as successful as MRI in measuring fibroid growth and other features of myomas. As such, in settings where MRI is unavailable, clinical diagnosis of myomas and decision making for treatment can be safely based on Doppler USG findings. Therefore, Doppler USG can still be addressed as a reliable tool for the diagnosis and management of fibroids.

More extensive research is needed to evaluate the possible limitations of both Doppler USG and MRI in the detection and assessment of myomas.

Limitations

The power of the present study is limited by a relatively small cohort size, its conductance at a single center and lack of comparison with histopathological findings.

REFERENCES

1. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril*. 2007;87(4):725-36.
2. Doherty L, Mutlu L, Sinclair D, Taylor H. Uterine fibroids: clinical manifestations and contemporary management. *Reprod Sci*. 2014;21(9):1067-92.
3. Testa AC, Di Legge A, Bonatti M, Manfredi R, Scambia G. Imaging techniques for evaluation of uterine myomas. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2016;34:37-53.
4. Mclucas B. Diagnosis, imaging and anatomical classification of uterine fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2008;22(4):627-42.
5. Dueholm M, Lundorf E, Olesen F. Imaging techniques for evaluation of the uterine cavity and endometrium in premenopausal patients before minimally invasive surgery. *Obstet Gynecol Surv*. 2002;57(6):389-403.
6. Mitchell D. Benign disease of the uterus and ovaries. Applications of magnetic resonance imaging. *Radiol Clin North Am*. 1992;30(4):777-87.
7. Terslev L, Torp-Pedersen S, Savnik A, et al. Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging of synovial inflammation of the hand in rheumatoid arthritis: a comparative study. *Arthritis & Rheumatology*. 2003;48(9):2434-41.
8. Hawkes R, Patterson A, Priest A, et al. Uterine artery pulsatility and resistivity indices in pregnancy: Comparison of MRI and Doppler US. *Placenta*. 2016;43:35-40.
9. Kim SH, Sim JS, Seong CK. Interface vessels on color/power Doppler US and MRI: a clue to differentiate subserosal uterine myomas from extrauterine tumors. *J Comput Assist Tomogr*. 2001;25(1):36-42.
10. Champaneria R, Abedin P, Daniels J, Balogun M, Khan KS. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2010;89(11):1374-84.
11. Bazot M, Daraï E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fertility and Sterility*. 2018;109(3):389-97.

- 12.** Liu L, Wong L, Mol B, Condous G, Costa F, Leonardi M. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2019;45:54.
- 13.** Sam M, Raubenheimer M, Manolea F, et al. Accuracy of findings in the diagnosis of uterine adenomyosis on ultrasound. *Abdominal Radiology*. 2020;45(3):842-50.
- 14.** Hameed AM. A comparative study of ultrasonography & magnetic resonance imaging with pathological results in diagnosis, localization & measurement of uterine leiomyomas. *Muthanna Medical Journal*. 2017;4(1):8-19.
- 15.** Idowu BM, Ibitoye BO, Adetiloye VA. Uterine Artery Doppler Velocimetry of Uterine Leiomyomas in Nigerian Women. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2017;39(9):464-70.
- 16.** Cho YW, Park SH. Measurement of pulp blood flow rates in maxillary anterior teeth using ultrasound Doppler flowmetry. *Int Endod J*. 2015;48(12):1175-80.
- 17.** Takase-Minegishi K, Horita N, Kobayashi K, et al. Diagnostic test accuracy of ultrasound for synovitis in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2017;57(1):49-58.
- 18.** Cotti E, Esposito SA, Musu D, Campisi G, Shemesh H. Ultrasound examination with color power Doppler to assess the early response of apical periodontitis to the endodontic treatment. *Clin Oral Investig*. 2018;22(1):131-40.
- 19.** Dyson A, Jeffrey M, Kluckow M. Measurement of neonatal heart rate using handheld Doppler ultrasound. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2017;102(2):116-9.
- 20.** Hansen KL, Møller-Sørensen H, Kjaergaard J, et al. Vector flow imaging compared with conventional Doppler ultrasound and thermodilution for estimation of blood flow in the ascending aorta. *Ultrason Imaging*. 2017;39(1):3-18.
- 21.** Alavi A, Sibbald RG, Nabavizadeh R, Valaei F, Coutts P, Mayer D. Audible handheld Doppler ultrasound determines reliable and inexpensive exclusion of significant peripheral arterial disease. *Vascular*. 2015;23(6):622-9.
- 22.** Cantisani V, Maceroni P, D'andrea V, et al. Strain ratio ultrasound elastography increases the accuracy of colour-Doppler ultrasound in the evaluation of Thy-3 nodules. A bi-centre university experience. *Eur Radiol*. 2016;26(5):1441-9.

ÜRİNER SİSTEM TAŞI TANISI İÇİN ÇEKİLEN KONTRASTSIZ ABDOMEN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİLERDEKİ İNSİDENTAL BULGU SIKLIĞI

FREQUENCY OF INCIDENTAL FINDINGS IN UNENHANCED ABDOMINAL COMPUTED TOMOGRAPHY FOR DIAGNOSIS OF URINARY SYSTEM STONE

Emre EMEKLİ¹, Elif GÜNDOĞDU²

¹Etimesgut Şehit Sait Ertürk Devlet Hastanesi, Radyoloji Bölümü
²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Ürolitiazis her yaşı etkileyebilen sık görülen üriner bir patolojidir. Ürolitiazis için çekilen bilgisayarlı tomografi (BT) ile tüm abdominal organlar görüntülenmektedir. Renal ve ekstrarenal insidental bulguya (İB'ya) rastlanabilmektedir. Bu çalışmada ürolitiazis için abdomen BT çekilen hastalarda İB sıklığını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak 2019 - 2020 tarihleri arasında ürolitiazis ön tanısı ile poliklinikten yönlendirilerek abdominal BT çekilen hastalar retrospektif olarak tarandı. 1056 hasta çalışmaya dahil edildi. Bulgular renal, ekstrarenal; klinik önemli ve önemsiz bulgular olarak sınıflandırıldı. Klinik önemli bulgular 65 yaş üstü ve 65 yaş altı grupta değerlendirildi. İleri görüntüleme veya işlem gerektiren hastalar, klinik önemli hasta grubu olarak değerlendirildi.

BULGULAR: 1056 hastanın 549 (%52) tanesi erkek, 507 (%48) tanesi kadın hastaydı. Hastaların yaş ortalaması 50,55±14,95 yıldı. Altı yüz kırk beş (%61) hastada üriner sistem taşı, 675 (%63,9) hastada İB saptandı. Üç yüz iki (%28,59) hastada 304 tane insidental renal bulgu mevcuttu. Üç yüz seksen üç (%36,26) hastada ise ekstrarenal 725 bulgu saptandı. On hastada hem renal hem de ekstrarenal İB mevcuttu. Ekstrarenal İB'lar içerisinde 413 (%56,8) hastada hepatobiliyer sistemde, 136 (%18,7) hastada gastrointestinal sistemde ve 41 hastada adrenal bezde (%5,6) İB mevcuttu. 47 (%4,45) hastada klinik önemli İB saptandı. Klinik önemli İB'lar 65 yaş üstü grupta %7,23 oranında ve 65 yaş altı grupta %3,71 oranında tespit edildi.

SONUÇ: İB'lara abdomen BT'de sık rastlanır ve çoğunluğu klinik olarak önemsizdir. Yaş ile birlikte klinik önemli İB varlığında artış olmaktadır. Özellikle ileri yaş hastalarda bu bulguların asemptomatik dönemde erken tespit edilmesi ile hastaların sağ kalımı, tedavi edilebilme şanslarının arttığı unutulmamalıdır.

ANAHTAR KELİMELER: Bilgisayarlı tomografi, insidental bulgular, Ürolitiazis

ABSTRACT

OBJECTIVE: Urolithiasis is a common urinary tract pathology that can affect all age groups. All abdominal organs are imaged with computed tomography (CT) taken for urolithiasis. Therefore, renal and extrarenal incidental findings (IFs) may be encountered. In this study, we aimed to evaluate the incidence of IF in the patients who took abdominal CT for urolithiasis.

MATERIAL AND METHODS: Patients referred to the outpatient clinic with a pre-diagnosis of urolithiasis and who took abdominal CT between January 2019 and 2020 were evaluated retrospectively. One thousand fifty-six patients were included in the study. IFs were classified as renal - extrarenal, clinically significant - clinically insignificant findings. Clinically significant findings were evaluated in the over-65 and under-65 age groups. Patients requiring additional imaging and procedures were evaluated as a clinically significant patient group.

RESULTS: Five hundred and forty-nine (52%) of 1056 patients were male, and 507 (48%) were female. The mean age of the patients was 50.55 ± 14.95 years. Six hundred and forty-five (61%) patients had urinary stones, IF was found in 675 (63.9%) patients. Three hundred and four renal IFs were present in 302 (28.59%) patients. In 383 (36.26%) patients, 725 extrarenal findings were detected. Ten patients had both renal and extrarenal IF. In the extrarenal IFs, 413 (56.8%) patients had findings in the hepatobiliary system, 136 (18.7%) patients in the gastrointestinal system, and 41 patients (5.6%) in the adrenal gland. Clinically significant IFs were detected in 47 (4.45%) patients. Clinically significant IF was detected in 7.23% in the patient group over 65 years of age and 3.71% in the under-65 age group.

CONCLUSIONS: IFs are common in abdominal CT and most of them are clinically insignificant. The presence of clinically significant IF increases with age. It should be kept in mind that especially in elderly patients, the early detection of these findings in the asymptomatic period increases the survival and treatment chances of the patients.

KEYWORDS: Computed tomography, Incidental findings, Urolithiasis

Geliş Tarihi / Received: 10.11.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 06.04.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Dr. Emre EMEKLİ

Etimesgut Şehit Sait Ertürk Devlet Hastanesi, Radyoloji Bölümü

E-mail: emreemekli90@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-5989-1897, 0000-0002-1729-6958

GİRİŞ

Ürolitiazis geniş yaş aralığını etkileyen sık görülen üriner sistem patolojilerinden biridir. Taşın sayısına, yerine, boyutuna, obstrüksiyon varlığına göre farklı tedavi seçenekleri mevcuttur. Bunlar: medikal tedavi, ekstrakorporeal şok dalga litotripsi, perkütan nefrolitotomi ve açık cerrahi gibi seçeneklerdir. Tanı için direkt grafi, intravenöz piyelografi (IVP), ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) gibi çeşitli radyolojik modaliteler kullanılmaktadır (1, 2). Özellikle son zamanlarda üriner sistemi görüntüleme amacıyla IVP'nin yerini kontrastsız abdomen BT almıştır ve rutin olarak kullanılmaktadır. Taş tespitinde BT'nin yüksek duyarlılığa sahip olduğu bildirilmektedir (2). Multidedektör BT teknolojisinin gelişmesiyle sagittal ve koronal reformat görüntülerin alınabilmesi tanı koymaya büyük katkı sağlamaktadır. BT ile taş varlığının tespiti yanında eşlik edebilecek obstrüksiyon bulguları ve buna ikincil gelişen komplikasyonlar da saptanabilmektedir. BT'nin diğer avantajları da zamandan ve masraftan kazanç sağlaması, kontrast madde kullanılmamasıdır. Ancak hastanın radyasyona maruz kalması en önemli dezavantajdır. Klinik olarak diğer organ sistemleri semptomları ile ayırım yapılamayan semptomları olan veya bilinen taşı olan hastalarda komplikasyon şüphesi açısından BT önemli avantaja sahiptir (1-4). Üriner sistem taşı için çekilen BT ile tüm abdominal organlar görüntülenmektedir. Bu nedenle üriner sistemde veya üriner sistem dışında insidental görüntüleme bulgularına rastlanabilmektedir. Literatürde tüm görüntüleme yöntemleri dikkate alındığında %70 oranında insidental bulgu (İB) saptandığı bildirilmiştir (5, 6). İB'lar genellikle klinik olarak önemsiz olmakla birlikte, literatürde malignite gibi insidental olarak saptanan olgular da bildirilmektedir (7, 8). Bu çalışmada üriner sistem taşı için poliklinik şartlarında kontrastsız abdomen BT çekilen hastalarda İB'ların insidansını ve önemini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Planı

Ocak 2019 - Ocak 2020 tarihleri arasında ürolitiazis ön tanısı ile poliklinikten yönlendirilerek abdominal BT çekilen hastalar retrospektif olarak

tarandı. Acil servisten yönlendirilen hastaların tetkikleri çalışmaya dahil edilmedi. Toplamda 1067 hasta tespit edildi. Hastaların 11 tanesi uygun olmayan çekim kalitesi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan 1056 hasta çalışmaya dahil edildi. BT tetkikleri 64-kesit (Toshiba, Aquillon 64, Japan) veya 128-kesit (GE, Revolution EVO, USA) çok kesitli BT cihazlarında gerçekleştirilmişti. Hastalar supin pozisyonda elleri başlarının üstüne koyularak tarandı. BT parametreleri şu şekildeydi: 1:1 pitch, 200-250 mAs, 120 kVp, ve 0.5-0.625 izotropik uzaysal çözünürlük. BT tetkiklerinde oral ve intravenöz kontrast madde kullanılmamıştı. Görüntülerin değerlendirilmesi iki radyolog tarafından konsensusla gerçekleştirildi. Hastalarda taş varlığı, yeri kaydedildi.

Ayrıca üriner sistem taş değerlendirmesi dışında bütün BT incelemeleri abdominal kesitlere dahil akciğer parankimindeki ve kesitler dahilindeki kemik yapılarıdaki patolojiler açısından da değerlendirildi. Kadın ve erkek grubundaki ürolitiazis ve İB sayıları kaydedildi. Bulgular renal ve ekstrarenal bulgular olarak sınıflandırıldı.

Ayrıca yaş grupları 65 yaş altı; 65 yaş ve üstü olarak iki gruba ayrıldı. Bütün bulgular klinik olarak önemli ve önemsiz olarak da sınıflandırıldı. İleri görüntüleme veya işlem gerektiren, klinisyene refere edilmesi gereken hastalar klinik olarak önemli hasta grubu olarak değerlendirildi. Hastaya müdahale yapılmasını gerektirmeyen, sadece takip edilebilecek hasta grubu klinik olarak önemsiz olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Devamlı değişkenler ortalama ve standart sapma ile, kategorikal değişkenler sayı veya yüzdelere ifade edildi. Hasta yaş grupları arasındaki İB ortalama değerleri Mann-Withney U testi ile değerlendirildi. Her iki cinsiyet arasındaki karşılaştırma bağımsız grup t testi ile karşılaştırıldı.

SPSS programı kullanılarak $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Etik Kurul

Çalışma öncesinde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik kurul onayı alınmıştır (25403353-050.99-E.52019).

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 1056 hastanın 549 (%52) tanesi erkek, 507 (%48) tanesi kadın hastaydı. Hastaların yaş ortalaması $50,55 \pm 14,95$ yıl (18-83 yıl) aralığındaydı. Kadınlarda yaş ortalaması $51,61 \pm 14,52$ yıl (18 - 83 yıl), erkeklerde $49,57 \pm 15,30$ yıldır (20 - 82 yıl). Hastaların 645'inde (%61) üriner sistem taşı mevcuttu. Üriner sistem taşı olan hastalardan 213'ünde (%33) bilateral, 147'sinde (%22,8) sağ tarafta, 264'ünde (%41) ise sol tarafta taş tespit edildi. Taş tespit edilen hastaların 261'inde (%43,6) bir adet taş mevcutken, geri kalan 364'ünde (%56,4) birden fazla taş vardı. Hastaların 605'inde renal taş, 40'ında üreter taşı, 21 tanesinde mesane taşı mevcuttu. Taş dışında 675 hastada toplam 1029 İB saptandı. Bu hastaların 433 tanesinde bir, 174 tanesinde iki, 57 tanesinde üç, 18 tanesinde dört ve 3 tanesinde beş adet İB mevcuttu. Çalışma popülasyonundaki 302 hastada toplam 304 tane taş dışında insidental renal bulgu mevcuttu. 383 (%36,3) hastada ise ekstrarenal 725 bulgu saptandı. 10 hastada insidental renal ve ekstrarenal bulgu mevcuttu (**Tablo 1 ve 2**).

Tablo 1: İnsidental renal bulgular

Renal İnsidental Bulgular	Sayı
Bulgu	
Renal Kist	246
Atnal Böbrek Anomalisi	14
Çift Toplayıcı Sistem	14
Anjiyomiyolipom	12
Atrofik Böbrek	8
Renal Ektopi	3
Renal Solid Kitle	2
ODPKH	2
Rotasyon Anomalisi	2
Ksantogranüloamatöz Pyelonefrit	1

Tablo 2: Ekstrarenal insidental bulgular

Ekstrarenal İnsidental Bulgular	Sayı
Bulgu	
Karaciğer Yağlanması	123
Karaciğer Kisti	66
Karaciğerde Parankimal Kalsifikasyon	36
Kronik Karaciğer	9
Solid Karaciğer Kitleleri	5
Safra Kesesi Taşı	45
Aksesuar Dalak	108
Dalak Kisti	5
Hepatosplenomegali	11
Pankreas Kisti	3
Kısa Pankreas	2
Adrenal Adenom	36
Adrenal Lipom	2
Nonadenomatöz Adrenal Kitle	3
Sigmoid Divertikül	84
Duodenum Divertikülü	21
Mezenterik Pannikülit	45
Hiatal Herni	27
Kolon Malpozisyonu	1
İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı(Chron)	1
Kolon Perforasyonu	1
Kolon Kitleleri	1
Over Kisti	17
Uterus Miyomu	16
Mesane Taşı	21
Mesane Divertikülü	6
Mesane Kitleleri	1
Spondilolistezis	16
Akciğer Nodülü	6
Paraaortik Lenfadenopati	1
Retroperitoneal Kitle	1
Retroperitoneal Fibrozis	2
Elastofibroma Dorsi	1
Yaygın Asit	2

Renal İB'lar içerisinde 246 hastada saptanan kist ilk sırada yer almaktaydı. Ekstrarenal bulgular içerisinde 413 hastada hepatobiliyer sistem (karaciğer, safra kesesi ve yolları, pankreas, dalak) bulgusu, 136 hastada gastrointestinal sistem (mide, ince barsaklar, kolon ve rektum) ve 41 hastada adrenal bezi bulgusu mevcuttu. Tüm bulgular ayrı ayrı değerlendirildiğinde en sık İB 123 hastada izlenen karaciğer yağlanması, ikinci sıklıkta ise 108 (% 14,8) hastada saptanan aksesuar dalaktı. Erkek ve kadın grupları karşılaştırıldığında 372 (% 67,75) erkek hastada, 273 (%53,84) kadın hastada üriner sistem taşı tespit edildi. Erkek hastalarda 196 renal, 408 ekstrarenal olmak üzere toplamda 604 İB mevcuttu. Kadın hastalarda ise 108 renal, 317 ekstrarenal olmak üzere toplam 425 İB tespit edildi. İB'lar erkeklerde daha sık görülmekteydi. İnsidental bulgular klinik olarak önemli ve önemsiz olarak iki gruba ayrıldı (**Tablo 3**).

Tablo 3: Klinik olarak önemli ve önemsiz insidental bulgular

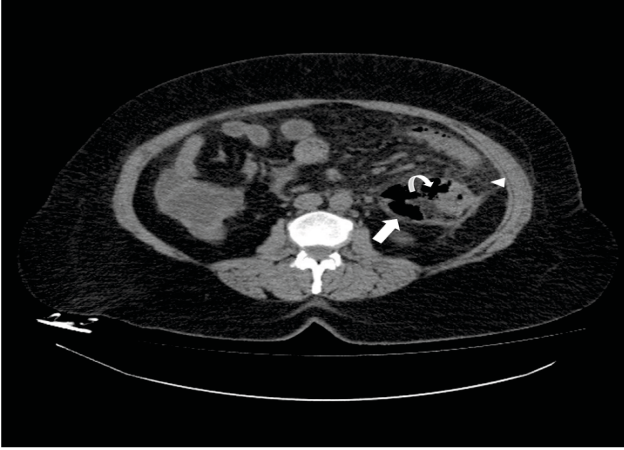
Klinik Önemsiz Bulgular	Sayı	Klinik Önemli Bulgular	Sayı
Bulgu		Bulgu	
Renal Kist	246	Renal Solid Kitle	2
Atnal Böbrek Anomalisi	13	Nonadenomatöz Adrenal Kitle	3
Çift Toplayıcı Sistem	13	Solid Karaciğer Kitleleri	5
Anjiyomiyolipom	12	Kronik Karaciğer	9
Atrofik Böbrek	8	Hepatosplenomegali	11
Renal Ektopi	3	Yaygın Asit	2
ODPKH	2	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (Chron)	1
Rotasyon Anomalisi	2	Kolon Perforasyonu	1
Karaciğer Yağlanması	123	Kolon Kitleleri	1
Karaciğer Kisti	66	Paraaortik Lenfadenopati	1
Karaciğerde Parankimal Kalsifikasyon	36	Retroperitoneal Kitle	1
Safra Kesesi Taşı	45	Mesane Kitleleri	1
Aksesuar Dalak	108	Akciğer Nodülü	6
Dalak Kisti	5	Retroperitoneal Fibrozis	2
Pankreas Kisti	3	Ksantogranüloamatöz Pyelonefrit	1
Kısa Pankreas	2		
Adrenal Adenom	36		
Adrenal Lipom	2		
Sigmoid Divertikül	84		
Duodenum Divertikülü	21		
Mezenterik Pannikülit	45		
Hiatal Herni	27		
Kolon Malpozisyonu	1		
Over Kisti	17		
Uterus Miyomu	16		
Mesane Taşı	21		
Mesane Divertikülü	6		
Spondilolistezis	16		
Elastofibroma Dorsi	1		

Klinik olarak önemli grup içerisinde 2 adet solid renal kitle (1 onkositom, 1 berrak hücreli kanser) (**Resim 1**).



Resim 1: Koronal BT kesitinde 65 yaşında erkek hastada sol böbrek alt polde yerleşim gösteren solid kitle lezyonu (berrak hücreli kanser) izlenmektedir (ok).

3 tane adenom için tipik olmayan dansite değerlerine sahip (> 10 HU) solid s renal kitle (bir tanesi malignite öyküsü nedeniyle metastaz lehine değerlendirildi. Diğer ikisinin ise takip ya da patoloji sonucuna ulaşılmadı. 5 tane solid karaciğer kitlesi (iki tanesine kontrastlı görüntülemeler sonrası hemanjiyom tanısı koyuldu. Diğer solid kitlelerin takip ya da patolojisine ulaşılmadı. 9 hastada kronik karaciğer hastalığı bulguları, 11 hastada hepatosplenomegali, 2 hastada yaygın asit, 1 hastada inflamatuvar bağırsak hastalığı bulguları (hasta patoloji sonucu Crohn tanısı aldı), 1 hastada inen kolon perforasyonu, 1 hastada inen kolonda kitlesel duvar kalınlaşması saptandı (bunların patolojisine ulaşılmadı) (**Resim 2 ve 3**).



Resim 2: Aksiyel BT kesitinde 52 yaşında kadın hastada sol inen kolon çevresinde hava dansiteleri (ok) ve kirlenme (ok başı) izlenmektedir. Kolon duvarında perforasyon lehine duvar devamsızlığı (kıvrımlı ok) izlenmektedir.



Resim 3: Koronal BT kesitinde 45 yaşında erkek hastada inen kolon orta kesiminde çepersel kitlesel duvar kalınlık artışı izlenmektedir (ok).

1 hastada multipl patolojik paraaortik lenf nodları, 1 hastada sağ psoas kası-n rol foramen seviyesinde 5 cm çapında retroperitoneal kitle lezyonu saptandı (**Resim 4**).



Resim 4: Aksiyel BT kesitinde 34 yaşında erkek hastada retroperitoneal alanda sağ nöral foramenden psoas kasına uzana d zun sınırlı kitle lezyonu (şıvannom) izlenmektedir (ok).

6 hastada akciğerde nodül (7 - 10 mm çaplarında), 1 hastada mesane kitlesi (**Resim 5**).



Resim 5: Aksiyel BT kesitinde mesanede sol yan duvarda üreter orifisini etkileyen kalsifikasyon içeren kitlesel kalınlaşma izlenmektedir (ok).

2 hastada retroperitoneal fibrosis, 1 hastada ksantogranülomatöz pyelonefrit olmak üzere 47 (%4,45) hastada klinik olarak önemli bulgular saptandı. Klinik olarak önemli iB'ların 18 tanesi erkek hastalarda, 29 tanesi ise kadın hastalarda tespit edildi.

Klinik önemli bulgular kadınlarda daha sık görülmekteydi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.423$). Hastalar 65 yaş üstü ve 65 yaş altı olarak iki gruba ayrıldı.

65 yaş üstü 221 hasta varken, 65 yaş altında 835 hasta vardı. Yaş grupları içerisinde 65 yaş altı grupta 31 klinik olarak önemli iB tespit edildi.

16 klinik önemli bulgu 65 yaş üst grupta mevcuttu. Yaş grupları arasında klinik olarak önemli bulgular 65 yaş üstü hasta grubunda istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0.024$).

TARTIŞMA

Kontrastsız abdomen BT'nin ürolitiazis tespitindeki duyarlılık ve özgüllüğü bir çok çalışma ile gösterilmiştir (9). Yüksek duyarlılığına ek olarak BT'nin ürolitiazis tanısı için kullanılan diğer modalitelere en önemli üstünlüklerinden biri taş tanısına ek olarak klinik olarak şüphelenilmeyen ancak önemli olabilecek bulguları saptamaya olanak sağlamasıdır (10).

Çalışmamızda ürolitiazis ön tanısıyla çekilen tetkiklerde 645 (%61) hastada üriner sistem taşı saptandı. Literatürde de ürolitiazis için çekilen kontrastsız abdomen BT'lerde üriner sistem taşı saptanma oranları % 60-74 (10,11) aralığında bildirilmiştir. Hasta popülasyonumuzda taş saptanma oranı literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda 675 (% 63,9) hastada toplam 1029 İB mevcuttu. Literatürde farklı hasta grupları ile yapılan çalışmalarda İB oranları farklılık göstermekte olup %10-86 aralığında değişmekteydi. Bu farklılık hasta popülasyonlarının farklı olmasının yanında yapılan çalışmaların bazılarında tüm önemli ve önemsiz insidental bulguların kaydedilmesi, bazı çalışmalarda ise sadece klinik olarak önemli olabilecek bulguların kaydedilmesinden kaynaklanmış olabilir. BT kolonoskopi hastaları ile yapılan bir çalışmada %85 oranında ekstrakolonik İB saptanmıştı (12).

Acil servise gelen travma hastaları ile yapılan çalışmalarda %58-62 oranlarında İB saptandığı bildirilmiştir (13, 14). Acil serviste çekilen tüm abdomen BT'leri değerlendiren bir çalışmada ise bu oran %86 olarak bildirilmiştir (15).

Bizim hasta popülasyonumuza benzer hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda İB sıklığı %11-71 aralığında bildirilmektedir (16, 17).

Bizim çalışmamızda bu oran %63,9 olarak bulunmuş olup literatürle kıyaslandığında birçok çalışmaya kıyasla yüksek olarak değerlendirildi ancak benzer oranlar bildiren çalışmalarda mevcuttu (17). Buna literatürde düşük oranda İB saptanan çalışmaların klinik olarak önemsiz olarak değerlendirdikleri bulguları çalışmaya dahil etmemesi neden olmuş olabilir (11, 15).

Bizim çalışmamıza acil servisten yönlendirilen hastalar dahil edilmemiş, rutin poliklinikten yönlendirilen hastalar dahil edilmiştir. Bu ne-

denle hasta grubu yaş ortalamamız 50,55 yıl olup literatürdeki çalışmalara kıyasla yüksektir (15 - 18). İB oranımızın yüksek olmasının diğer bir nedeni de hasta popülasyonumuzun yaşlarının yüksek olması olabilir. Çalışmamızdaki 302 (%28,6) hastada renal İB mevcuttu. Literatürde renal İB saptanma oranları %3,6'dan %36,1 arasında farklı oranlarda bildirilmiştir (19, 20). Bu fark hasta popülasyonunun farklı olmasından kaynaklanabilmektedir. BT kolonoskopi tetkiki yapılan 1177 hastada Badiani ve ark. (21) renal İB oranını %18,9 olarak bildirmiştir. Lorenz ve ark. 'nın (22) renal sağlıklı donörler üzerinde yaptığı çalışmada bu oran %21,4, travma hastalarında yapılan bir çalışmada %36,1 ve BT anjiyografi tetkiki yapılan hastalarda %3,42 olarak bildirilmiştir (23). Meyer ve ark. (19) ürolitiazis ön tanısıyla çekilen abdomen BT'ler ile yaptığı çalışmada bu oranı %37,42 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda literatürle benzer oranda renal İB saptadık. En sık renal İB kist olarak bildirilmektedir. İki bin yedi yüz elli altı hasta ile yapılan çalışmada renal kistin insidental saptanma oranı %86,03 olarak bildirilmiştir (19). Çalışmamızda 246 hastada kist saptanmıştı, oran %80,9 olup literatür ile uyumluydu. Klinik olarak önemli İB ise iki hastada saptanan renal kitle idi. Literatürde renal hücreli karsinomların %60 kadarının klinik olarak sessiz seyrettiği ve genellikle insidental olarak saptandığı bildirilmektedir (24).

Bu nedenle özellikle böbrekler farklı nedenle çekilen görüntüleme yöntemlerinde iyi değerlendirilmelidir. Literatürde insidental olarak tespit edilen renal kitle oranları da değişkenlik göstermektedir. Travma hastalarında yapılan bir çalışmada bu oran %0,33, BT anjiyografi hastalarında %0,55 olarak bildirilmiştir (20, 25). Bizim çalışmamızda ise %0.19 oranında tespit edildi.

Çalışmamızda 377 hastada 727 ekstrarenal İB saptandı. Tüm bulgular içerisinde %70,6 oranında ekstrarenal bulgu mevcuttur. Ürolitiazis için çekilen kontrastsız abdomen BT ile yapılan çalışmalarda ekstraüriner bulgular %34-72 aralığında değişmektedir (10, 26). Hoppe ve ark. 'nın (17) 1500 hastayı içeren çalışmalarında ekstra-genitoüriner sistem bulgusu %73 oranında bildirilmektedir. Ekstrarenal bulgular içerisinde ise en sık hepatobiliyer sistem, ikinci sıklıkla gastrointestinal sistem, üçüncü sıklıkta ise adrenal bez bulgularının görüldüğü bildirilmektedir (10, 26). Çalışmamızda benzer şekilde %56,8 hasta-

da hepatobiliyer sistem bulgusu ve ikinci sıklıkla % 18,7 hastada ise gastrointestinal bulgu, %5,6 hastada ise adrenal bez bulgusu mevcuttu. Ekstrarenal bulgular ayrı olarak değerlendirildiğinde en sık bulgumuz tüm hastaların %35,7'sinde izlenen karaciğer yağlanmasıydı. Kutaiba ve ark. (27) tarafından 1290 taş için BT çekilen hastada yapılan çalışmada karaciğer yağlanmasının insidental saptanma oranı %11,9-39,1 aralığında bildirilmiş olup çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Hasta grubumuzda 47 (%4,45) hastada klinik önemli bulgu saptadık. Taş için çekilen kontrastsız BT popülasyonunda yapılan çalışmalarda hemen müdahale gerektiren klinik önemli bulgu oranları % 6-12,7 (17, 18) oranı aralığında bildirilmiştir. Çalışmamızdaki klinik önemli hasta oranı literatürle kıyaslandığında düşüktü. Bunun sebebi hastalarımızın poliklinikten yönlendirilen hasta grubu olması olabilir. Literatür çalışmalarına baktığımızda klinik önemli olarak değerlendirilen hasta popülasyonunun tanıları içerisinde apandisit, divertikülit, kolesistit, pankreatit gibi akut patolojiler de yer almaktadır (17). Ancak çalışmamızda acil hasta popülasyonu olmadığı için bizim hasta grubumuzda bu patolojiler mevcut değildi. Bu da klinik önemli hasta oranımızın nispeten düşük olmasını açıklamaktadır. Erkek hastalarda klinik önemli 18 (% 3,27), kadın hastalarda 29 (%5,71) İB saptandı. Kadın hastalarda klinik önemli İB oranı erkeklerle oranla daha yüksekti, literatürde benzer şekilde klinik önemli İB oranını kadınlarda yüksek bulan çalışmalar vardır (18).

Klinik önemli bulgular 65 yaş ve üstü hasta grubunda % 7,23 ve 65 yaş altı grupta %3,71 oranında tespit edildi. İki grup arasında klinik önemli İB oranında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p=0.024$). Literatürde de benzer şekilde yaşla birlikte klinik önemli İB bulgu oranında artış olduğu, 80 yaş üstü hasta grubunda klinik olarak önemli İB saptanma oranınının 18 - 30 yaş aralığına göre dört kat fazla olduğu bildirilmiştir (18).

İnsidental bulgu saptanması, taş haricinde farklı sistem ve organlara özgü tanı konulabilmesi kontrastsız BT'nin avantajlarından biridir. Bu sadece ürolitiazis için çekilen hastalar için değil, diğer nedenlerle çekilen BT'ler için de geçerlidir. Literatürde BT anjiyografi, BT kolonoskopi, travma hastaları gibi hasta popülasyonları ile yapılmış

çok sayıda çalışma bildirilmiştir. Bu bulgular hiçbir klinik önemi olmayan bulgulardan, acil tedavi ve girişim gerektiren önemli İB'lara kadar çeşitlilik göstermektedir. BT'deki bu bulguların varlığının ve klinik öneminin farkında olmak birçok açıdan önem arz etmektedir. Klinik olarak önemli olabilecek İB raporlandığında uygun şekilde takibinin yapılması veya uygun klinisyene refere edilmesi konusunda özellikle üroloji hekimleri gereken önemi göstermelidir.

Çalışmamızın limitasyonlarından biri çalışmanın retrospektif olarak gerçekleştirilmesi idi. Ayrıca bazı hastaların klinik takip incelemelerine ve patoloji raporlarına ulaşamamıştı. Patoloji raporlarına ulaşılmış olması halinde klinik olarak önemli hasta grubunda malignite oranımız yüksek olabilirdi. Diğer bir limitasyon ise literatürde yapılan çalışmalarda klinik olarak önemli, önemsiz bulguların ayırımında bir standart olmamasıdır. Ayrıca klinik olarak önemsiz değerlendirilen bazı klinik bulgular bazı çalışmalara hiç dahil edilmemişti. Bu da çalışmamızda benzer çalışmalar arasında karşılaştırma yapmayı zorlaştırdı. Bu noktada biz, yazımızda Liu ve ark. (28) çalışmasını referans olarak aldık.

İnsidental saptanan taş dışı bulgulara kontrastsız abdomen BT'de sık rastlanır ve çoğunluğu klinik olarak önemsizdir. Ancak dikkate değer oranda ek klinik inceleme ve araştırma gerektiren klinik olarak önemli bulgu saptanmaktadır. Tetkiki sadece taş saptamaya yönelik olarak değerlendirmemek, tüm sistemleri dikkatlice incelemek gerekmektedir. Yaşla birlikte klinik önemli İB varlığında artış bilinmektedir. Özellikle ileri yaş hastalarda bu bulguların asemptomatik dönemde erken tespit edilmesi ile hastaların sağ kalımı, tedavi edilebilme şanslarının arttığı unutulmamalıdır. BT raporlarında özellikle klinik olarak önemli olduğu düşünülen bir bulgu saptandığında gerekli önerilerde bulunmak klinisyene yön göstermede yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Turney BW, Reynard JM, Noble JG, Keoghane SR. Trends in urological stone disease. *BJU Int.* 2012;109:1082-7.
2. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, et al. 2007 guideline for the management of ureteral calculi. *J Urol.* 2007;178:2418-34.
3. Kazi SN, Benz RL, Kazi SN, Benz RL. Work-up of hematuria. *Prim Care.* 2014;41:737-48.

4. Flannigan R, Choy WH, Chew B, Lange D. Renal struvite stones– pathogenesis, microbiology, and management strategies. *Nat Rev Urol.* 2014;11:333–41.
5. Wolf SM, Lawrenz FP, Nelson CA, et al. Managing incidental findings in human subjects research: analysis and recommendations. *J Law Med Ethics.* 2008;36:219–48.
6. Orme NM, Fletcher JG, Siddiki HA, et al. Incidental findings in imaging research: evaluating incidence, benefit, and burden. *Arch Intern Med.* 2010;170:1525–32.
7. Surov A, Bach AG, Tcherkes A, Schramm D. Non-osseous incidental findings in low-dose whole-body CT in patients with multiple myeloma. *Br J Radiol.* 2014;87:20140185.
8. Surov A, Bach AG, Schramm D. Clinically relevant cardiovascular findings detected on staging computed tomography in patients with several malignancies. *Angiology.* 2016;67:630–7.
9. Ather MH, Memon W, Rees J. Clinical impact of incidental diagnosis of disease on non-contrast-enhanced helical CT for acute ureteral colic. *Semin Ultrasound CT MR.* 2005;26:20-3.
10. Shaaban MS, Kotb A. F. Value of non-contrast CT examination of the urinary tract (stone protocol) in the detection of incidental findings and its impact upon the management. *Alexandria Med J.* 2016;52:209-17.
11. Ahmad NA, Ather MH, Rees J. Incidental diagnosis of diseases on un-enhanced helical computed tomography performed for ureteric colic. *BMC urology.* 2003;3:2.
12. Hellström M, Svensson MH, Lasson A. Extracolonic and incidental findings on CT colonography (virtual colonoscopy). *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:631-8.
13. Seah MK, Murphy CG, McDonald S, Carrothers A. Incidental findings on whole-body trauma computed tomography: Experience at a major trauma centre. *Injury.* 2016;47:691-4.
14. Devine AS, Jackson CS, Lyons L, Mason JD. Frequency of incidental findings on computed tomography of trauma patients. *West J Emerg Med.* 2010;11:24.
15. Messersmith WA, Brown DF, Barry MJ. The prevalence and implications of incidental findings on ED abdominal CT scans. *Am J Emerg Med.* 2001;19:479-81.
16. Morgan AE, Berlan, LL, Ananyev SS, Lockhart ME, Kolettis PN. Extraurinary incidental findings on CT for hematuria: the radiologist's role and downstream cost analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204:1160-7.
17. Hoppe H, Studer R, Kessler TM, et al. Alternate or additional findings to stone disease on unenhanced computerized tomography for acute flank pain can impact management. *J Urol.* 2006;175:1725-30.
18. Samim M, Goss S, Luty S, Weinreb J, Moore C. Incidental findings on CT for suspected renal colic in emergency department patients: prevalence and types in 5,383 consecutive examinations. *J Am Coll Radiol.* 2015;12:63-9.
19. Meyer HJ, Pfeil A, Schramm D, Bach AG, Surov A. Renal incidental findings on computed tomography: Frequency and distribution in a large non selected cohort. *Medicine (Baltimore).* 2017;(96):e7039.
20. Hoffstetter P, Herold T, Daneschnejad M, et al. Non-trauma-associated additional findings in whole-body CT examinations in patients with multiple trauma. *Rofo.* 2008;180:120–6.
21. Badiani S, Tomas-Hernandez S, Karandikar S, Roy-Choudhury S. Extracolonic findings (ECF) on CT colonography (CTC) in patients presenting with colorectal symptoms. *Acta Radiol.* 2013;54:851–62.
22. Lorenz EC, Vrtiska TJ, Lieske JC, et al. Prevalence of renal artery and kidney abnormalities by computed tomography among healthy adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:431–8.
23. Lindsay AC, Sriharan M, Lazoura O, et al. Clinical and economic consequences of non-cardiac incidental findings detected on cardiovascular computed tomography performed prior to transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015;31:1435–46.
24. Bradley AJ, Lim YY, Singh FM. Imaging features, follow-up, and management of incidentally detected renal lesions. *Clin Radiol.* 2011;66:1129–39.
25. Naidu SG, Hara AK, Brandis AR, et al. Incidence of highly important extravascular findings detected on CT angiography of the abdominal aorta and the lower extremities. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:1630–4.
26. Khan N, Ather MH, Ahmed F, Zafar AM, Khan A. Has the significance of incidental findings on unenhanced computed tomography for urolithiasis been overestimated? A retrospective review of over 800 patients. *Arab J. Urol.* 2012;10:149-54.
27. Kutaiba N, Richmond D, Morey M, et al. Incidental hepatic steatosis on unenhanced computed tomography performed for suspected renal colic: Gaps in reporting and documentation. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2019;63:431-8.
28. Liu W, Mortelé KJ, Silverman SG. Incidental extraurinary findings at MDCT urography in patients with hematuria: prevalence and impact on imaging costs. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185:1051-6.

STAPEDOTOMİ DENEYİMİ; SONUÇLAR VE KOMPLİKASYONLAR ÜZERİNE KLİNİK BİR ÇALIŞMA

STAPEDOTOMY EXPERIENCE; A CLINICAL STUDY ON OUTCOMES AND COMPLICATIONS

Erol GÜLDÜN¹, Şahin ULU², Selçuk KUZU²

¹Denizli Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Otoskleroz cerrahisi, otolojik cerrahi ameliyatlarının en hızlı sonuç verenlerinden biridir. Operasyon süresinin kısa olması, operasyon sonrası hastayı tatmin eden bir işitme iyileşmesi ve hastanede kalış süresinin kısa olması önemli avantajlarıdır. Otoskleroz ameliyatının amacı, hastalığa bağlı kemikçik zincirindeki hareketsizliği gidermek ve tekrar ses iletimini sağlamaktır. Bu çalışma, üçüncü basamak bir klinikte otoskleroz nedeniyle stapes ameliyatı geçiren hastaların postoperatif işitme kazanım oranlarını ve komplikasyonlarını güncel literatür ışığında değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Otosklerozla bağlı iletim tipi işitme kaybı nedeniyle opere edilen 49 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Preoperatif ve postoperatif odyolojik değerlendirmeler ve ameliyat esnasında olan ve postoperatif komplikasyonlar incelendi. Hastaların 6'sı her iki kulağından ameliyat edildi. Çalışmaya 6'sı bilateral olmak üzere toplam 36 hasta dahil edildi (42 kulak).

BULGULAR: Çalışmamız sonucunda otoskleroz nedeniyle opere edilen 36 hastanın 42 kulağının 37'sinde (% 88), (hava-kemik aralığı sınırlarının 20 dB'nin altında olması başarı kriteri ile) literatürle uyumlu olmayan fonksiyonel başarı elde edildi. Literatürde başarısız olduğu düşünülen 30 dB'nin üzerinde hava kemik aralığı hiçbir hastamızda tespit edilmemiştir. Tüm vakalar ameliyat öncesi ve sonrası işitme eşikleri açısından değerlendirildi ve ortalama kemik iletim kazancı 4. 8 dB olarak izlendi.

SONUÇ: Stapes ameliyatı, nadir durumlarda başarısızdır ve stapes ameliyatı sırasında da ciddi komplikasyonlarla karşılaşılacağı unutulmamalıdır.

ANAHTAR KELİMELER: Otoskleroz, Stapedotomi, Hava-kemik aralığı, Komplikasyon

ABSTRACT

OBJECTIVE: Otosclerosis surgery is one of the otologic surgeries producing the fastest results. It offers crucial advantages such as short operation time, high level of satisfaction during the postoperative hearing recovery and short hospital stay. The purpose of otosclerosis surgery is to relieve the immobility in the ossicular chain due to the disease and to provide the voice transmission again. This study aims to evaluate the postoperative hearing gain rates and complications of patients who underwent stapes surgery for otosclerosis in a tertiary clinic in light of the current literature.

MATERIAL AND METHODS: 49 patients who were operated on for conductive hearing loss due to otosclerosis were evaluated retrospectively. Preoperative and postoperative audiological evaluations and intraoperative and postoperative complications were examined. Six of the patients were operated on both ears. A total of 36 patients, six of whom were bilateral, were included in the study (42 cases).

RESULTS: As a result of our study, in 37 (88%) of 42 ears of 36 patients operated for otosclerosis, (with the success criterion of air-bone gap limits below 20 dB) functional success incompatible with the literature was obtained. Air bone gap above 30 dB, which is considered to be a failure in the literature, was not detected in any of our patients. All cases were assessed in terms of hearing thresholds preoperatively and postoperatively, resulting in a mean bone conduction gain of 4. 8 dB.

CONCLUSIONS: For stapes surgery, in rare cases, surgery can be unsuccessful and it should be kept in mind that serious complications may also be encountered during stapes surgery.

KEYWORDS: Otosclerosis, Stapedotomy, Air-bone gap, Complication

Geliş Tarihi / Received: 08.12.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 06.04.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Selçuk KUZU

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı

E-mail: dr.selcukkuzu@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla):0000-0002-5624-9070, 0000-0002-5462-9520, 0000-0002-0511-9874

INTRODUCTION

Otosclerosis is a disease originating from the labyrinthine capsule and the staple base, which can cause hearing loss and occasional equilibrium disorders depending on the size of the pathology, histologic activity, and location of the affected region (1). The prevalence of otosclerosis in the white race is estimated to be 0.3% on average, ranging from 0.1% to 1%. The frequency of females is 2-3 times higher than that of males (2). This study aims to evaluate the postoperative hearing gain rates and complications of patients who underwent stapes surgery in a tertiary clinic due to otosclerosis in light of the current literature.

MATERIALS AND METHODS

In this study, 49 patients who were operated on for conductive hearing loss between June 2017 and June 2019 in a tertiary hospital otorhinolaryngology department were evaluated retrospectively. Six of the patients were operated on both ears. 13 patients who did not follow the follow-up period and had no results were excluded from the study. A total of 36 patients, six of whom were bilateral, were included in the study (42 cases). Age, gender, unilateral or bilateral status, operation date, follow-up period, operation findings, hearing results, and complications were recorded. In the preoperative and postoperative audiological examinations, air conduction thresholds were measured at frequencies of 250, 500, 1000, 2000, 4000, 8000 Hz and bone conduction thresholds were measured at frequencies of 500, 1000, 2000, 4000 Hz. Air and bone conduction pure tone averages and air-bone gap values of the patients were calculated using the values of 500, 1000, 2000, and 4000 Hz frequencies. The postoperative air-bone gap was calculated by removing postoperative bone conduction thresholds from postoperative air conduction thresholds of patients. Postoperative air-bone gap range was considered to be very good for those with 0-10 dB, those with 11-20 dB were considered to be good, those with 21-30 dB were considered acceptable, and those with more than 30 dB were considered unsuccessful. To evaluate hearing results at high frequencies, 8 kHz hearing values were used. Bone conduction gain or loss were

calculated for all patients. Bed rest was recommended after the operation to all patients. Patients were informed about the conditions that might increase the internal ear pressure in the early postoperative period (coughing, constipation, etc.) On postoperative day 7, the patient's external ear canals were evacuated and sutures were taken. Their first audiograms were performed in the postoperative 1st month. Then, the patients were called for controls at the 3rd month, 6th month, and 1st year. Then, patients were called to check once a year. The most recent audiological examination was chosen as a postoperative audiological examination.

The follow-up period of the patients ranged from 3 months to 1 year. All patients were evaluated for postoperative success rates with results of postoperative air conduction gain, bone gain or loss, and pure tone averages. Complications during or after the operation were evaluated and recorded. The revision reasons for the patients who need revision surgery and the results of revision operations were evaluated.

Statistical Analysis

SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows Program was used for statistical analysis. Descriptive statistics were used to evaluate the data obtained, and Kruskal Wallis and Shapiro Wilk tests were used. Wilcoxon test was used to compare recurrent measurements pre- and postoperatively in the dependent groups. The analyzes were performed in the SPSS / 18 program and $p < 0.05$ was considered significant.

Ethical Committee

Approval was obtained from the Ethics Committee of Afyonkarahisar Health Sciences University for the study. (05.02.2021 Ethics committee code: 2011-KAEK-2)

RESULTS

Of the 36 patients included in the study, 22 were female and 14 were male. The mean age was 38.6 (15-59) and the mean duration of complaints was 5.4 years. A total of 28 patients had complaints in both ears, and the other eight patients had unilateral complaints. When the preoperative history of the patients was evaluated, 20

patients presented with only hearing loss and 12 patients had tinnitus and 3 patients had vertigo complaints. 6 of the 36 patients included in the study were operated on bilaterally. Stapedotomy was performed in all cases by the same surgeon and a standard 0.6 mm Teflon piston was used.

All patients were evaluated with preoperative and postoperative audiological examinations. The mean air conduction and bone conduction values of all patients before and after the surgery were shown according to frequencies in **Figures 1 and 2** respectively.

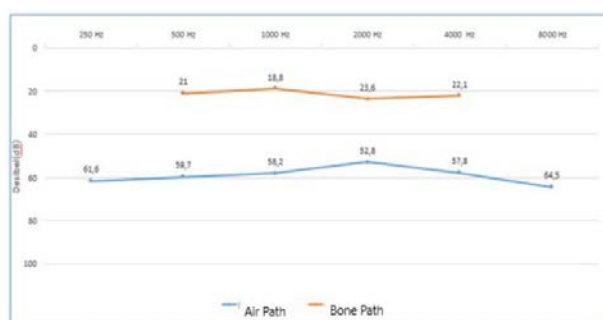


Figure 1: Preoperative mean air conduction and bone pathway of all cases

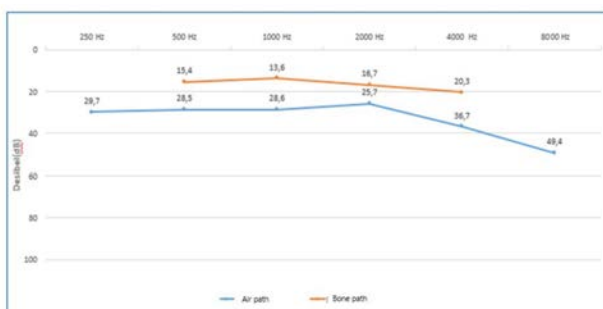


Figure 2: Postoperative mean air conduction and bone pathway of all cases

The mean preoperative air conduction hearing thresholds were 59.1 dB (Min: 39 dB Max: 89 dB), while the mean preoperative bone conduction hearing threshold was 21.4 dB (Min: 10 dB Max: 42 dB). The mean postoperative air conduction hearing thresholds were 33.1 dB (Min: 15 dB Max: 60 dB), and the mean postoperative bone conduction hearing thresholds were 16.5 dB (Min: 7 dB Max: 40 dB). When the pure tone audiometry of all patients was examined in general, the mean preoperative pure tone average was 56.9 dB (Min: 43 dB Max: 85 dB) and the mean postoperative pure tone average was 27.7 dB (Min: 8 dB Max: 58 dB). An average volume of 29 dB of pure tone was achieved in all patients.

When the whole of the cases was evaluated, the gain was obtained in both air conduction hearing thresholds and bone conduction hearing thresholds compared to preoperative hearing thresholds. The average air conduction hearing thresholds were statistically significant ($p < 0.001$). The average bone conduction hearing thresholds were found to be significant except for the frequency of 4000 Hz ($p < 0.001$). An average gain of 1.8 dB was achieved in the bone conduction of hearing thresholds at 4000 Hz, but this was not statistically significant ($p = 0.187$).

Postoperative air-bone gaps (ABG) were used to evaluate the success of the surgeries.

- Results with 0-10 dB: very good
- 11-20 Db: good
- 21-30 dB: acceptable
- Results higher than 30 dB were considered unsuccessful.

When the average of all cases was evaluated, the mean ABG was 35.7 dB (Min:23 dB Max:51 dB), and the mean postoperative ABG was 13.3 dB (Min:0 dB Max:26 dB). An average ABG gain of 22 dB was obtained. When patients were grouped according to ABG earnings, 1 (2.3%) patient had 0-10 dB, 19 (45.2 %) patients had 11-20 dB, 15 (35.7 %) patients had 21-30 dB and 7 (16.6 %) patients had over 30 dB ABG gain.

When all cases were evaluated in terms of preoperative and postoperative bone conduction hearing thresholds, an average gain of 4.8 dB (Min:-6 dB, Max:18 dB) was obtained. When the patients were grouped according to the increase or decrease in bone conduction hearing thresholds in the postoperative period, 0-5 dB gain in 22 patients, 5-10 dB gain in 11 patients, 11-15 dB gain in 4 patients, and 15 dB gain in 1 patient were found. In 4 patients, postoperative bone conduction hearing thresholds were decreased. The loss in bone conduction hearing thresholds was not more than 15 dB in any of the cases. When the patients were evaluated in terms of complications, four patients developed chorda tympani damage during surgery. Three patients underwent minimal perforation of the tympanic membrane during surgery. These patients were treated with a tragal cartilage perichondrium at the same session. In the postoperative period, no permanent tympanic

membrane perforation occurred. In one patient, incus dislocation occurred. The incus was reinserted during the operation. Two patients underwent exploration due to conductive hearing loss. The operation in these two patients was terminated at this point. No complications were observed in these two patients in the postoperative period. Since stapedotomy was not performed, these patients were not included in this study in terms of postoperative hearing levels.

In the early postoperative period, 15 patients had vertigo complaints. All patients with vertigo complaints were treated with absolute bed rest and intravenous dimenhydrinate for the first three days. The symptoms of 12 patients completely disappeared within ten days at the latest. Vertigo complaints were severe in three patients and these patients were recommended for re-exploration. Two patients underwent re-exploration. The stapedotomy site was closed by spreading the temporal muscle fascia by removing the pistons of the patients who were not suspicious of the intraoperative perilymph fistula. One of the patient's complaints of dizziness regressed after re-exploration, but the patient had moderate sensorineural hearing loss in the postoperative period. Other patient's dizziness complaints did not regress. The patient was referred to the neurology clinic and the patient was diagnosed with multiple sclerosis. The patient did not continue his follow-up because he wanted to continue his treatment and follow-up at another center. Since this patient did not have audiometric tests after revision surgery, it was not included in this study in terms of postoperative hearing thresholds.

One patient developed grade 2 facial palsy on the 7th postoperative day. In this patient's intraoperative facial nerve examination, there was dehiscence in the tympanic segment of the facial canal. Since no abnormality was detected in the facial nerve, a stapedotomy was performed and the Teflon piston was inserted. No facial asymmetry was seen in the early postoperative period and findings were observed on the postoperative 7th day. Oral steroid treatment was started and the patient's symptoms resolved completely within three weeks. In one of the cases, the patient had dizziness and mild sensorineural loss of hearing in the 1st postopera-

tive week. In the otoscopic examination, a red mark was observed in the posterior tympanic membrane and the patient was recommended for re-exploration for repetitive granuloma. The patient, who accepted the surgery, underwent re-exploration and was diagnosed with repetitive granuloma intraoperatively.

Granulation tissues were cleaned and the piston was removed and another piston was placed again. After revision surgery, the patient's complaints improved. Intraoperative and postoperative complications are summarized in

Table 1.

Table 1: Number of cases according to intraoperative and postoperative complications

Incus dislocation	1	2.38%
Tympanic Membrane Perforation	3	7.14%
Corde tympani damage	4	9.52%
Facial paresis	1	2.38%
Mild vertigo	12	28.57%
Severe vertigo	3	7.14%
Sensorineural Hearing loss	1	2.38%
Repetitive granuloma	1	2.38%

DISCUSSION

Otosclerosis was first demonstrated in 1741 by Antonio Maria Valsalva, an anatomist, and surgeon, as a result of dissection of the temporal bone of a deaf patient. Otosclerosis is characterized by chronic, idiopathic, progressive hearing loss, and bone metabolism disorder of the otic capsule seen only in the human temporal bone.

Although it usually causes conductive hearing loss, mixed or sensorineural hearing loss can also be seen and a clinical approach is planned according to the type of hearing loss (3). The cause and pathogenesis are not fully known. Clinically, it is manifested mainly by hearing loss. Hearing impairment is characterized by slow progression, and first, a conduction-type loss that generally affects low frequencies is observed (4). 25% of patients with otosclerosis describe vestibular complaints. This picture is defined as otosclerotic inner ear syndrome. Although rare, some patients may suffer from dizziness without hearing loss and tinnitus (5). In our study, 20 patients presented with complaints of hearing loss and 12 patients with tinnitus, and three patients with vertigo complaints. Three of these complaints were present all together in one patient. For treatment, follow-up, amplification, medical treatment (sodium fluoride,

vitamin D, calcium carbonate), and surgical treatment methods are used. When hearing loss above 40 dB is especially bilateral, it also affects the patient's social life and requires medical intervention. Surgical results are quite successful in mild to moderate hearing loss. However, some authors argue that hearing loss over 70 dB is in advanced stages and surgery is not very effective and it is appropriate to maintain these patients with a hearing aid. In otosclerosis, the main cause of sensorineural hearing loss is the effect of the cortical organ and neural structures, but the inactivity in the perilymph-endolymph fluid system which is caused by the loss of motion in the stapes base also contributes to this (6).

The most commonly used parameter to demonstrate the functional success of otosclerosis surgery is the postoperative air-bone gap. Some studies accept the success of the postoperative ABG value to decrease to 10 dB and below, and some studies accept success as 20 dB and below (7-9). In this study, functional success was considered to be 20 dB or less of ABG and functional success was achieved in 88% of our cases.

It is known that the incidence of 4 kHz frequency in which the negative effects of surgery will be seen in the audiological evaluation will show a low success. It is known that 4 kHz frequency is not shown in some studies in the literature (10). In this study, 4 kHz frequency was routinely included in the evaluation and hearing values were determined. In our study, the mean preoperative ABG was found to be 35.7 dB (min:23 dB max:51 dB), while the postoperative mean ABG was 13.3 dB (Min:0 dB Max:26 dB).

When all cases were evaluated, approximately 22 dB average ABG gain was obtained. Postoperative improvement of a bone pathway in stapes surgery was first described by Carhart. In otosclerosis patients with no cochlear involvement, the bone path thresholds expected to be at normal levels may decrease 20-30 dB, especially at 2 kHz frequency. It is thought that 2 kHz, which is the closest octave frequency to the middle ear resonance frequency, and the decrease in the adjacent octave frequencies appear as a result of the disappearance of the energy increase through ossicles by stapes fixation (11).

The elimination of this fixation resulted in postoperative bone pathway improvement (Carhart effect) by different authors was estimated in the range of 5-10 dB at 0.5 kHz, 10-20 dB at 1 kHz, 15-30 dB at 2 kHz, 5-20 dB at 4 kHz (11). In our study, when all patients were evaluated in terms of preoperative and postoperative bone pathway hearing thresholds, an average of 4.8 dB (min:-6 dB, max:18 dB) bone pathway gain was obtained.

Stapes surgery is a sensitive procedure with high morbidity rates. It is quite common for the oval window to be located deeply and is generally not a problem during operation. However, the narrow-angle of the base-stapes axis may cause difficulties in conventional techniques.

The thickness of the stapes base or obliterative otosclerosis is undesirable. In these cases, the use of peaks, perforators, or rounds may increase the risk of complications whereas laser application will be a safe procedure. The protrusion of the facial canal is a factor that narrows the field of view of the stapes base. The presence of the stapedia artery is an anomaly that may cause serious problems during surgery. It is usually found in the bone duct of the promontorium and is detected incidentally. Prosthesis placement is difficult in these cases.

Motta et al. emphasized that narrowing of the external auditory canal, incus lenticular process erosion, difficulty in approaching the oval window, facial nerve prolapse, bleeding, and excessive perilymphatic leakage are the main difficulties during the operation (12). In our study, when the patients were evaluated for complications, four patients developed chorda tympani damage during surgery. Three patients had a minimal perforation of the tympanic membrane during surgery. These patients were repaired with tracheal cartilage perichondrium in the same session. No postoperative tympanic membrane perforation developed in any patient. Incudomalleolar joint dislocation developed in one patient during surgery. During the operation, the incus was resumed. Stapedia arterial bleeding was observed in two patients and bleeding was controlled carefully by slowing with spongostane. It was observed that the facial nerve was on the oval window in two patients who underwent exploration for

conductive hearing loss. The operation was terminated in these two patients. There were no complications in these two patients in the postoperative period. Because stapedotomy was not performed, these patients were not included in this study in terms of post-op hearing levels.

In conclusion, we think that the stapedotomy procedure is a successful and safe method for the reconstruction of the hearing in otosclerosis patients. We have concluded that in rare cases surgery can be unsuccessful and it should be kept in mind that serious complications may be encountered.

REFERENCES

1. Guild SR. Histologic otosclerosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1944;53:246-66.
2. Causse JR, Causse JB. Otospongiosis as a genetic disease. Early detection, medical management, and prevention. *Am J Otol.* 1984;5:211-23.
3. Pauw RJ, De Leenheer EM, Van Den Bogaert K, et al. The phenotype of the first otosclerosis family linked to OTSC5. *Otol Neurotol.* 2006; 27(3):308-15.
4. Gros A, Vatovec J, Sereg-Bahar M. Histologic changes on stapedial footplate in otosclerosis. Correlations between histologic activity and clinical findings. *Otol Neurotol.* 2003; 24: 43-7.
5. Güneri A, Kırkım G. History and Physical Examination in Otosclerosis [Article in Turkish]. *Türkiye Klinikleri Journal of Ear Nose Throat- Special Topics.* 2009; 2(3):9-11.
6. Moschillo L, Imperiali M, Carra P, et al. Bone conduction variation poststapedotomy. *Am J Otolaryngol.* 2006; 27: 330-3.
7. Bittermann AJ, Rovers MM, Tange RA, et al. Primary stapes surgery in patients with otosclerosis: prediction of postoperative outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137:780-4.
8. Topdağ DO, Topdağ M, Aydın O, et al. Evaluation of efficacy of otosclerosis surgery on hearing outcomes [Article in Turkish]. *Kulak Burun Bogaz Ihtisas Der.* 2014;24:137-47.
9. Koopmann M, Weiss D, Savvas E, et al. Outcome measures in stapes surgery: postoperative results are independent from preoperative parameters. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272:2175-81.
10. Berliner KI, Doyle KJ, Goldenberg RA. Reporting operative hearing results in stapes surgery: does choice of outcome measure make a difference? *Am J Otol.* 1996;17:521-8.
11. Pere R, Almeida J, Nedzelski JM, et al. Variations in the "Charhart Notch" and overclosure after laser-assisted stapedectomy in otosclerosis. *Otology and Neurotology.* 2008; 25:118-21.
12. Motta G, Ruosi M, Motta S. The small fenestra vs large stapedectomy: comparative evaluation of failures and complications. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 1996;16(2): 28-35.

KANSER TEDAVİSİNDE KULLANILAN ANTI-MİKROTÜBÜL İLAÇLARDAN VİNCA ALKALOİDLER VE PAKLİTAKSEL'İN DNA BAĞLANMA AKTİVİTELERİ

DNA BINDING ACTIVITIES OF THE VINCA ALKALOIDS AND PACLITAXEL AS ANTI-MICROTUBULE DRUGS USED IN CANCER THERAPY

Emine ÖKSÜZOĞLU

Aksaray Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Mikrotübüller, hücre içi hücre iskeleti yapısının önemli bir parçasıdır ve hücre bölünmesi dahil birçok hücre işlev için kritik olan benzersiz polimerizasyon dinamiklerine sahiptirler. Mikrotübüllere müdahale eden anti-mikrotübül ilaçlar, çeşitli kanserlerin tedavisi için çok önemli kemoterapötik ajanlardır. Mitozu bloke eden bu ilaçlar, mikrotübüllerin dinamiğini baskılayan, hücreleri yavaşlatan, apoptozu indükleyen ve ardından tümör hücrelerini öldüren ortak bir mekanizma ile çalışmaktadır. Vinca alkaloidleri (vinblastin, vincristin ve vinorelbin) ve Tak-sanlar (paklitaksel), mikrotübüllerin işlev bozukluğuna neden olan ve kanser hücresi proliferasyonunu inhibe eden iki farklı anti-mikrotübül ilaç sınıfıdır. Vinca alkaloidlerinin ve taksanların ana aktivitesi, tübülün proteinleri ile bağlanma etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır. Ancak, bu anti-mikrotübül ilaçların DNA etkileşimleri ile ilgili çalışmalar yeterli değildir. Bu çalışmada, vinca alkaloidleri (vinblastin, vincristin, vinorelbin) ve paklitakselin DNA bağlanma aktivitelerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: İlaçların DNA ile etkileşimleri agaroz jel elektroforez deneyi ile analiz edildi. Her deneyde, 100 bp marker DNA, pUC19 plazmid DNA (2686 bp) ve pBR322 plazmid DNA (4361 bp) dahil olmak üzere üç tip DNA kullanıldı. DNA'lar belirli koşullar altında farklı ilaç konsantrasyonları ile inkübe edildikten sonra agaroz jel elektroforezi yapıldı. İlaç-DNA etkileşimlerinin yorumlanabilmesi için DNA bant dağılımları jel analiz sistemi ile analiz edildi.

BULGULAR: Sonuçlarımıza göre vinca alkaloidlerinden özellikle vinorelbinin, vinkristin ve vinblastine göre daha yüksek aktiviteyle DNA'ya bağlandığı bulunmuştur. Vinca alkaloidleri, DNA bağlanma aktivitesi için gerekli yapısal özelliklere sahiptir ve DNA bağlanma motiflerinde benzerlik vardır. Ancak sonuçlar, taksan grubundan olan paklitakselin DNA bağlama aktivitesine sahip olmadığını gösterdi. Bunun nedeni, paklitakselin kimyasal yapısının DNA'ya bağlanmaya uygun olmaması olabilir.

SONUÇ: İlaçların DNA ile interaksyonu, ilaçların etki yollarını ve DNA hasarına neden olma yeteneklerini belirlemede önemli bir rol oynar. Sonuç olarak, çalışmamızın bulguları mikrotübül inhibitörü olan bu ilaçların etki mekanizmalarını ve genotoksik potansiyellerini aydınlatmaya katkı sağlayacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: Anti-mikrotübül ilaçlar, Vinca alkaloidleri, Paklitaksel, DNA-bağlanma, Kanser terapi

ABSTRACT

OBJECTIVE: Microtubules are an essential part of the intracellular cytoskeletal structure and possess unique polymerization dynamics that are critical for many cellular functions, including cell division. Anti-microtubule drugs that interfere with microtubule formation are important chemotherapeutic agents for the treatment of various cancer. These drugs that block mitosis seem to work by a common mechanism, which suppresses the dynamics of microtubules, slows cells, induces apoptosis and subsequently kills tumor cells. Vinca alkaloids (vinblastine, vincristine and vinorelbine) and Taxanes (paclitaxel) are two different classes of anti-microtubule drugs that cause microtubule dysfunction and inhibit cancer cell proliferation. The main activity of vinca alkaloids and taxanes result from their binding interactions with tubulin proteins. However, studies on DNA interactions of these anti-microtubule drugs are not sufficient. In this study, it was aimed to investigate the DNA binding activities of the vinca alkaloids (vinblastine, vincristine, vinorelbine) and paclitaxel.

MATERIAL AND METHODS: The interactions of the drugs with DNA were analyzed by agarose gel electrophoresis assay. Three types of DNA were used in each experiment, including 100bp marker DNA, pUC19 plasmid DNA (2686 bp), and pBR322 plasmid DNA (4361 bp). After the DNAs were incubated with different concentrations of the drugs under certain conditions, agarose gel electrophoresis was performed. DNA band distributions were analyzed with a gel analysis system so that the drugs-DNA interactions could be interpreted.

RESULTS: According to our results, it was found that among the vinca alkaloids, especially vinorelbine binds to DNA with higher activity than vincristine and vinblastine. The Vinca alkaloids have structural properties required for DNA binding activity and there is a similarity in their DNA binding models. However, the results showed that paclitaxel, which is from the taxane group, did not have DNA binding activity. This may be because the chemical structure of paclitaxel is not suitable for binding to DNA.

CONCLUSIONS: The interaction of drugs with DNA play an important role in determining the pathways of drugs action and their ability to cause DNA damage. Consequently, the findings of our study will contribute to elucidating the effect mechanisms and the genotoxic potentials of these drugs, which are microtubule inhibitors.

KEYWORDS: Anti-microtubule drugs, Vinca alkaloids, Paclitaxel, DNA-binding, Cancer therapy

Geliş Tarihi / Received: 19.02.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 12.04.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Emine ÖKSÜZOĞLU

Aksaray Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: emineoksuzoglu@hotmail.com

Orcid No : 0000- 0003-4106-1056

INTRODUCTION

Chemotherapy constitutes one of the fastest growing areas of cancer biology and medical chemistry among traditional cancer treatment approaches (1). As cancer is considered a disease caused by a defect in the signal transduction pathways, oncology research is currently focused on elucidating cellular signaling pathways that result in programmed cell death (apoptosis). The long-term aim of cancer therapy is to kill malignant tumor cells by inhibiting some of the mechanisms mainly related to cell division (2 - 4). Microtubules are the main factors of usual cell cycle events such as mitotic spindle formation during cell division, preservation of cell shape, organelle localization, and integration of separated DNA. Due to these properties, they are an attractive target for anticancer drug design.

Microtubules are dynamic structures formed by the polymerization of α and β -tubulin proteins in eukaryotic cells. Microtubule dynamics play an important role in the mitosis process. During a long period of the cell cycle, microtubules form an intracellular lattice-like structure. However, when cells enter mitosis, this network of microtubules reorganizes into mitotic spindles. Depolymerizing the microtubule structure and recreating the mitotic spindle, as well as finding, linking, and separating chromosomes require highly coordinated microtubule dynamics (5, 6). Therefore, drugs that interfere with microtubule dynamics limit proliferation by inhibiting the ability of cells to complete mitosis successfully. These antimicrotubule drugs are very successful in cancer treatment and are recommended as the best known cancer targets (7 - 10). The success of these drugs is related to the mechanisms of action that lead to impairment of cell division and induction of apoptosis (11 - 13).

By far, Vinca alkaloids and taxanes are among the most clinically useful antimicrotubule drug classes. Both provide successful results in various human cancer treatments (14 - 16). Vinca alkaloids (e.g. vincristine, vinblastine, and vinorelbine) are cell cycle specific and block cells in the metaphase / anaphase transition of mitosis (15-17). Taxanes (e.g. paclitaxel and docetaxel) are

potent inhibitors of cell proliferation and keep cells in mitosis, but in contrast to vinca alkaloids, they promote the polymerization of tubulin, causing stabilization and bundling of microtubules (16, 18, 19). Consequently, the target of both agent groups is tubulin / microtubule structure. Vinca alkaloids and taxanes interact with their specific cellular targets β -tubulin proteins, resulting in microtubule dynamic instability (10, 15, 16).

The drugs that inhibit the dynamic structure of microtubules have been used clinically in the treatment of various cancers for more than twenty years. These drugs bind to tubulin proteins and at high concentrations lead to a decrease or increase in microtubule mass between phases. Antimitotic drugs targeting the microtubule can be classified into two general groups.

The first group is microtubule-destabilizing agents that prevent microtubule polymerization and the vinca alkaloids (vincristine, vinblastine, vinorelbine) and similar compounds are included in this group. The second group includes microtubule-stabilizing agents. Unlike agents in the first group, they stimulate microtubule polymerization. This group includes agents such as paclitaxel (the first agent identified in this group), docetaxel. However, both groups of drugs have been shown to cause mitotic arrest and apoptosis by inhibiting mitosis due to the instability of the microtubule dynamic mechanism (15, 16).

Vinca alkaloids, isolated from *Catharanthus roseus* the periwinkle plant, are powerful microtubule-destabilizing agents. Vinblastine (VBL) and vincristine (VCR), the original members of this family, were introduced to the clinic long ago. Later, second generation semi-synthetic vinca analogs such as vinorelbine (VRL) and vinflunine (VFL) were developed. Chemically, vinca alkaloids possess dimeric chemical structures consisting of two basic polycyclic units, an indole nucleus (catarantin) and a dihydroindole nucleus (vindoline) combined with other complex systems (17, 20). Vinca alkaloids bind to the β -tubulin protein. This binding results in decreased microtubule dynamics and mitotic arrest (21). Different vinca alkaloids have unique pro-

perties. VBL inhibits angiogenesis and has been used clinically in the treatment of Hodgkin's disease, non-Hodgkin lymphoma and breast cancer. It has been shown that VRL has significant antitumor activity in breast cancer patients and induces anti-proliferative activity in osteosarcoma. VCR is widely used in the treatment of pediatric leukemias, hematological malignancies and some solid tumors (17, 20, 21).

Taxanes are the first-in-class microtubule stabilizing drugs. They stabilize the Guanosine diphosphate (GDP)-bound β -tubulin protofilaments by flattening them into a conformation similar to the more stable GTP-bound structure. Taxane binding causes the equilibrium heterodimers of tubulin to shift from the soluble form to the polymerized form, resulting in the bundling and stabilization of interphase microtubules. As a result, taxanes reduce microtubule dynamics and this results in abnormal mitotic spindle formation, mitotic arrest and induction of apoptosis (21). Paclitaxel (Taxol) is the first member of the taxane family used for cancer treatment. Originally isolated from the bark of the Pacific badger, *Taxus brevifolia*, paclitaxel is a complex diterpenoid that inhibits cell division and causes cell death. Paclitaxel and its semi-synthetic analogue docetaxel have become the mainstay in the treatment of solid tumors. Today, paclitaxel is one of the most important antitumor drugs and is widely used clinically in the treatment of breast, ovarian, and non-small cell lung cancer (16, 21, 22). The main activity profile of vinca alkaloids and taxanes results from their binding interactions with tubulin proteins. However, studies on DNA interactions of these anti-microtubule drugs are not sufficient. This study was aimed to investigate the DNA binding activity of the vinca alkaloids (vinblastine, vincristine, vinorelbine) and paclitaxel.

MATERIALS AND METHODS

Chemicals and reagents

The vinca alkaloids (VBL, VCR, VRL) and paclitaxel were obtained from Sigma Aldrich Co. USA. 100bp marker DNA, pUC19 and pBR322 plasmid DNA were purchased from Fermentas MBI Ltd. Tris, acetic acid, ethylenediamine-tetraacetic acid (EDTA), agarose, ethidium bromide

and loading buffer were purchased from Sigma Aldrich Co. USA.

The Drug-DNA Binding studies

Initially, all the drugs were prepared in a 10 mM stock solution, each by initially dissolving in autoclaved milli-Q water. All solutions were stored at 4°C for testing in experiments.

The interactions of the drugs with DNA were analyzed by agarose gel electrophoresis assay. Three types of DNA were used in each experiment, including 100 bp marker DNA, pUC19 plasmid DNA (2686 bp) and pBR322 plasmid DNA (4361 bp). The reaction mixtures contained varied DNA types (1 μ g of 100 bp marker DNA, 0.5 μ g of pUC19 DNA and 0.3 μ g of pBR322 DNA), different concentrations of the antimicrotubule drugs and tris buffer 1M (pH 8.0) in a total volume 12 μ L. The mixtures were incubated for 1h at 37°C. After the incubation period, 3 μ L of loading buffer (0.25% bromophenol blue and 30% glycerol) was added to each the reaction mixture and then loaded into the wells of the gel in Tris-Acetate EDTA buffer (60 mM Tris, 30 mM Acetic acid and 1.5 mM EDTA, pH 8.0). The samples were subjected to electrophoresis on 2% agarose at 45 V for 3 h. After electrophoresis, the gels were stained with ethidium bromide (1 mg/mL), photographed under UV light and DNA band distributions were analyzed with a gel analysis system so that the drug-DNA interactions could be interpreted.

Ethical Committee

In this study, laboratory experiments were conducted on completely commercially purchased products, so the study does not require ethics committee approval.

RESULTS

The results on the determination of DNA binding activities of the vinca alkaloids and paclitaxel by agarose gel electrophoresis are shown in Figures 1- 4 respectively.

In Figure 1, the binding of Vinorelbine to DNA was examined in different DNA samples. Drug-DNA complexes migrate more slowly than free DNA when subjected to agarose gel electrophoresis. The rate of DNA migration is retarded

when bound to the drug. As seen in Figure 1, it is clear that vinorelbine binds to DNA with high affinity. Because there is only pUC19 DNA in lane 5 while lanes 6 and 7 have pUC19 DNA + vinorelbine (5 and 2 μ L doses respectively). As a result, it was very clearly seen that the sample containing pUC19 DNA + vinorelbine in lane 7 was far behind lane 5 (only pUC19 DNA) on the agarose gel. Although not as clear as in lane 7, similar results were observed in the loadings for 100 bp DNA and vinorelbine in lanes 1, 2 and 3, and for pBR322 DNA and vinorelbine in lanes 8 and 10. Because lanes 2 and 3 were seen slightly behind lane 1 and in a more faint state. A similar situation was observed for lanes 10 and 8 (Figure 1).

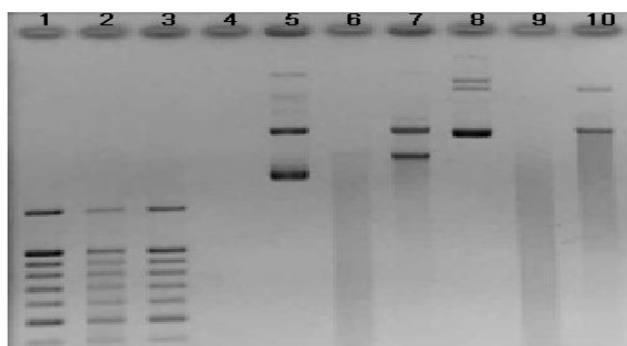


Figure 1: Vinorelbine-DNA Interaction

1. lane; 3 μ L 100 bp Marker DNA
2. lane; 3 μ L 100 bp Marker DNA+5 μ L Vinorelbine (10 mM Stock)
3. lane; 3 μ L 100 bp Marker DNA+2 μ L Vinorelbine (10 mM Stock)
4. lane; 3 μ L Vinorelbine (10 mM Stock)
5. lane; 0.5 μ g pUC19 DNA
6. lane; 0.5 μ g pUC19 DNA+5 μ L Vinorelbine (10 mM Stock)
7. lane; 0.5 μ g pUC19 DNA+2 μ L Vinorelbine (10 mM Stock)
8. lane; 0.3 μ g pBR322 DNA
9. lane; 0.3 μ g pBR322 DNA+5 μ L Vinorelbine (10 mM Stock)
10. lane; 0.3 μ g pBR322 DNA+2 μ L Vinorelbine (10mM Stock)

In Figure 2, the Vincristine-DNA interaction is shown. While lane 4 contains only pUC19 DNA, lanes 5-9 contain pUC19 DNA and different concentrations of vincristine, respectively. Similarly, lane 10 contains only pBR322 DNA while lanes 11-15 contain pBR322 DNA and different concentrations of vincristine, respectively. When agarose gel electrophoresis was completed, the interaction of vincristine with pUC19 DNA was not detected, whereas vincristine was observed to bind to pBR322 DNA. As a result, the sample containing pBR322 DNA + vincristine (5 μ L) in lane 11 appeared slightly behind lane 10 containing only pBR322 DNA on the agarose gel and as a more faint band (Figure 2).

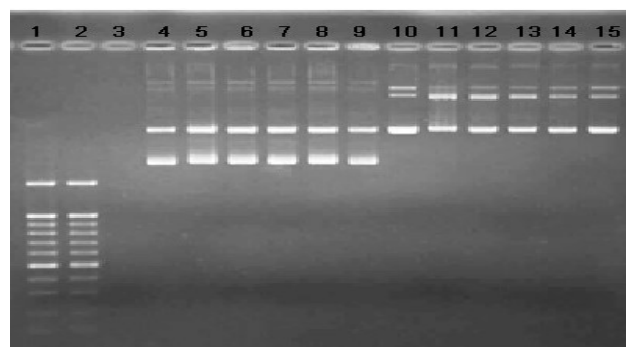


Figure 2: Vincristine-DNA Interaction

1. lane; 3 μ L 100 bp Marker DNA
2. lane; 3 μ L 100 bp Marker DNA+5 μ L Vincristine (10 mM Stock)
3. lane; 5 μ L Vinorelbine (10 mM Stock)
4. lane; 0.5 μ g pUC19 DNA
5. lane; 0.5 μ g pUC19 DNA+5 μ L Vincristine (10 mM Stock)
6. lane; 0.5 μ g pUC19 DNA+2 μ L Vincristine (10 mM Stock)
7. lane; 0.5 μ g pUC19 DNA+1 μ L Vincristine (10 mM Stock)
8. lane; 0.5 μ g pUC19 DNA+1 μ L Vincristine (10 mM Stock 1/2 dilution)
9. lane; 0.5 μ g pUC19 DNA+1 μ L Vincristine (10 mM Stock 1/4 dilution)
10. lane; 0.3 μ g pBR322 DNA
11. lane; 0.3 μ g pBR322 DNA+5 μ L Vincristine (10 mM Stock)
12. lane; 0.3 μ g pBR322 DNA+2 μ L Vincristine (10 mM Stock)
13. lane; 0.3 μ g pBR322 DNA+1 μ L Vincristine (10 mM Stock)
14. lane; 0.3 μ g pBR322 DNA+1 μ L Vincristine (10 mM Stock 1/2 dilution)
15. lane; 0.3 μ g pBR322 DNA+1 μ L Vincristine (10 mM Stock 1/4 dilution)

Figure 3 shows the Vinblastine-DNA interaction. Lane 4 contains only pUC19 DNA, while lanes 5-9 contain pUC19 DNA and different vinblastine concentrations, respectively. Similarly, lane 10 contains only pBR322 DNA while lanes 11-15 contain pBR322 DNA and different concentrations of vinblastine, respectively. The conformation of most plasmid DNAs is largely in the form of a supercoil. The conformation of the pUC19 and pBR322 plasmid DNAs which we used in our experiments, also is in the form of a large number of supercoils. However, if two chains of this double-stranded supercoil form are broken, it turns into a linear form, and if one chain is broken and the other chain remains circular, it turns into an open circular form. Thus, when plasmid DNAs are run in agarose gel, the supercoil form is seen the foremost, the linear form behind it, and the open circular form at the rearmost. When we evaluate in terms of only the supercoiled form which is the foremost visible in agarose gel, it was unclear the binding of vinblastine with pUC19 DNA because the foremost supercoil DNAs (lanes 4, 5, 6, 7, 8, and 9) appeared to have almost all run equally in the gel. However, a band appeared behind the foremost supercoil band in lanes 6 and 7 (pUC19 DNA + vinblastine 2 μ L and 1 μ L respectively),

these bands are absent in lane 4 (only pUC19 DNA). It is very likely that vinblastine (at doses of 2 and 1 μL) interacted with pUC19 plasmid DNA, breaking the two strands of the double-stranded supercoil pUC19 DNA converted it from the supercoiled form to the linear form (Figure 3).

When we evaluate the binding of vinblastine with pBR322 DNA in terms of only the supercoiled form seen in agarose gel, it can be said that vinblastine binds to pBR322 DNA. Because the sample containing pBR322 DNA + vinblastine (5 μL) in lane 11 was slightly behind lane 10 containing only pBR322 DNA in agarose gel (Figure 3). At the same time, a band appeared behind the foremost supercoil band in lanes 12 and 13 (pBR322 DNA + vinblastine 2 μL and 1 μL respectively), these bands are absent in lane 10 (only pBR322 DNA). Most likely, vinblastine (at doses of 2 and 1 μL) linked to pBR322 DNA, broke the two strands of the double-stranded supercoiled pBR322 DNA and transformed it from the supercoiled form to the linear form (Figure 3).

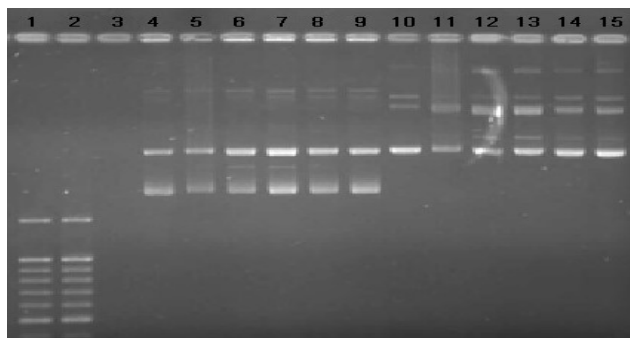


Figure 3: Vinblastine-DNA Interaction

1. lane; 3 μL 100 bp Marker DNA
2. lane; 3 μL 100 bp Marker DNA+5 μL Vinblastine (10 mM Stock)
3. lane; 5 μL Vinblastine (10 mM Stock)
4. lane; 0.5 μg pUC19 DNA
5. lane; 0.5 μg pUC19 DNA+5 μL Vinblastine (10 mM Stock)
6. lane; 0.5 μg pUC19 DNA+2 μL Vinblastine (10 mM Stock)
7. lane; 0.5 μg pUC19 DNA+1 μL Vinblastine (10 mM Stock)
8. lane; 0.5 μg pUC19 DNA+1 μL Vinblastine (10 mM Stock 1/2 dilution)
9. lane; 0.5 μg pUC19 DNA+1 μL Vinblastine (10 mM Stock 1/4 dilution)
10. lane; 0.3 μg pBR322 DNA
11. lane; 0.3 μg pBR322 DNA+5 μL Vinblastine (10 mM Stock)
12. lane; 0.3 μg pBR322 DNA+2 μL Vinblastine (10 mM Stock)
13. lane; 0.3 μg pBR322 DNA+1 μL Vinblastine (10 mM Stock)
14. lane; 0.3 μg pBR322 DNA+1 μL Vinblastine (10 mM Stock 1/2 dilution)
15. lane; 0.3 μg pBR322 DNA+1 μL Vinblastine (10 mM Stock 1/4 dilution)

Paclitaxel-DNA interaction is demonstrated in Figure 4. Lane 1 contains only 100 bp marker DNA, while lanes 2-3 contain 100 bp marker DNA and paclitaxel. Lane 5 contains only pUC19 DNA, while lane 6 contains pUC19 DNA and paclitaxel (2 μL). Similarly, lane 7 contains only

pBR322 DNA while lane 8 contains pBR322 DNA and paclitaxel (2 μL). The experimental results showed that paclitaxel did not bind to DNA. Because it was observed that all DNA-paclitaxel samples moved at the same speed on agarose gel electrophoresis with lanes containing only DNA (Figure 4).

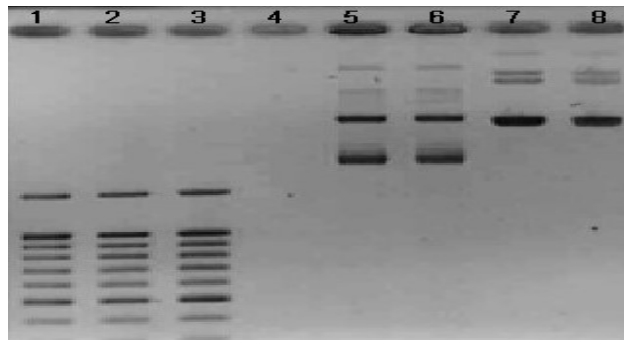


Figure 4: Paclitaxel-DNA Interaction

1. lane; 3 μL 100 bp Marker DNA
2. lane; 3 μL 100 bp Marker DNA+2 μL Paclitaxel (10 mM Stock)
3. lane; 5 μL 100 bp Marker DNA+2 μL Paclitaxel (10 mM Stock)
4. lane; 3 μL Paclitaxel (10 mM Stock)
5. lane; 0.5 μg pUC19 DNA
6. lane; 0.5 μg pUC19 DNA+2 μL Paclitaxel (10 mM Stock)
7. lane; 0.3 μg pBR322 DNA
8. lane; 0.3 μg pBR322 DNA+2 μL Paclitaxel (10 mM Stock)

DISCUSSION

Vinca alkaloids are an important class of alkaloids with wide chemotherapeutic potential. They are indole-based alkaloids with one or two indole rings in their structure. Vinblastine and vincristine are structurally similar, but vinblastine contains a methyl group while vincristine contains an aldehydic function attached to the nitrogen of the central indole moiety. This structural difference causes significant differences in both antitumor activity and toxicity of these agents (17, 20, 21). The main activity of vincristine and vinblastine alkaloids is due to reversible binding interactions with tubulin protein.

They depolymerize the microtubular assembly, thereby stopping cell division and causing cell death. Like other vinca alkaloids, vinorelbine also inhibits cellular proliferation by binding to tubulin, but differs from them according to its antitumor activity spectrum (16, 20, 21).

Paclitaxel, which is in the taxanes class, is among the most specific and successful chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast and ovarian cancer (15, 16, 22). Paclitaxel has antimetabolic properties resulting from the binding to tubulin and the over-stabilization

of microtubules. The mechanisms of action of taxanes differ significantly from vinca alkaloids in terms of pharmacology, clinical indications and toxicology. Structurally, paclitaxel is a complex ester composed of a 15-member taxane ring system linked to an unusual four-membered oxane ring.

In this study, DNA binding activities of the vinca alkaloids (vinblastine, vincristine, vinorelbine) and paclitaxel were investigated. According to our results, it was found that among the vinca alkaloids, especially vinorelbine binds to DNA with higher activity than vincristine and vinblastine. However, it was observed that paclitaxel, which is from the taxanes group, did not have DNA binding activity.

The results of this study showed that vinca alkaloids bind with DNA. This is due to a possible similarity in their DNA binding motifs. Vinca alkaloids have properties such as several H-bond acceptor / donor atoms, planar ring systems, and a large aromatic skeleton required for DNA binding activity (23). According to our results, it was found that among vinca alkaloids, especially vinorelbine bind to DNA with higher activity than vincristine and vinblastine. These findings showed that the affinity order for DNA binding was Vinorelbine > Vinblastine > Vincristine (Figures 1, 3 and 2, respectively).

In a study previously conducted by Mohammadgholi (2013) et al., the binding effect of vincristine on DNA and chromatin structure was examined using advanced spectroscopy techniques. It has been reported that vincristine binds with a higher affinity to chromatin than DNA, and shows higher binding affinity to double-stranded DNA compared to that single-stranded. Additionally, it has been declared that the vincristine-DNA interaction occurs through intercalation with binding to the phosphate sugar backbone and that histone proteins play a major role in this process (24).

The binding of vincristine changes the chromatin structure in some way, disrupting the histone-DNA interaction, and possibly the removal/displacement of histones from DNA. It is suggested that vincristine binds to the DNA molecule via H-bonding with DNA bases and sugar-phosphate backbone, as well as intercalation between bases. In addition, vincristine

can enter the head domain of histones through hydrophobic interaction with the vindoline and catarantin domains (24). In our study, as a result of the paclitaxel-DNA interaction experiment, it was determined that there was no significant change in DNA band distributions compared to only DNA containing lanes, and therefore paclitaxel did not have DNA binding activity (Figure 4). This may be because of the chemical structure of paclitaxel that is not suitable for binding to DNA. Most chemotherapeutic drugs may show high binding affinities toward DNA bases and backbone. DNA interactions with antitumor drugs can result in various types of DNA damage. Therefore, understanding the mechanisms of drug-DNA binding is important for predicting their potential genotoxicity (25, 26). Furthermore, drug-DNA binding may result in changes in gene expression and affect cell proliferation (27). Eventually, the elucidation of drug-DNA binding mechanisms is critical for predicting the results of these interactions (28).

In summary, the results of our study indicate that among the vinca alkaloids, especially vinorelbine binds to DNA with higher activity than vincristine and vinblastine, while paclitaxel has no DNA binding activity. The interaction of drugs with DNA is a significant feature in pharmacology and plays a crucial role in the determination of the mechanisms of drugs action and their genotoxicity. In conclusion, the findings of our study will contribute to elucidating the effect mechanisms and the genotoxic potentials of these drugs, which are microtubule inhibitors. However, the results obtained need to be confirmed by more advanced analysis.

Acknowledgements

This study was supported by the Aksaray University Scientific Research Projects Fund (Project Number: 2020-041).

REFERENCES

1. Daniel R, Bumdan, Alan H. Calvert and Rowinski, EK, eds. Handbook of Anticancer Drug Development. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, USA, 2003.
2. Pommier Y, Yu Q and Kohn KW. Chapter 2: Novel Targets in the Cell Cycle and Cell Cycle Checkpoints, In: Baguley, BC and Kerr DJ, eds. Anticancer Drug Development, Elsevier Inc. 2002;3-30.

3. Fischer, PM. Chapter 11: Cell Cycle Inhibitors in Cancer: Current Status and Future Directions. In: Neidle S. ed. *Cancer Drug Design and Discovery*, Elsevier Inc. 2008;253-83.
4. Boyer, MJ and Tannock, IF. Chapter 17: Cellular and Molecular Basis of Drug Treatment for Cancer, In: Tannock, IF, Hill, RP, Bristow RG and Harrington, L. *The Basic Science of Oncology*, 4th Edition, The McGraw-Hill Companies, Inc. 2005;349-75.
5. Schummel PH, Gao M, Winter R. Modulation of the Polymerization Kinetics of alpha/beta-Tubulin by Osmolytes and Macromolecular Crowding. *Chemphyschem*. 2017;18:189-97.
6. Waterman-Storer CM, Salmon ED. Microtubule dynamics: treadmilling comes around again. *Curr Biol*. 1997;7(6):369-72.
7. Avendaño, C. and Menéndez, JC. *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*. Chapter 8: Anticancer Drugs Targeting Tubulin and Microtubules, Elsevier B. V. 2008;229-49.
8. Checchi PM, Nettles JH, Zhou J, Snyder JP, Joshi HC. Microtubule-interacting drugs for cancer treatment. *Trends Pharmacol Sci*. 2003;24:361-65.
9. Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anti-cancer drugs. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:253-65.
10. Zhou J, Giannakakou P. Targeting microtubules for cancer chemotherapy. *Curr Med Chem Anticancer Agents*. 2005;5(1): 65-71.
11. Jordan MA, Kamath K. How do microtubule-targeted drugs work? An overview. *Curr Cancer Drug Targets* 2007;7(8):730-42.
12. Jordan MA. Mechanism of action of antitumor drugs that interact with microtubules and tubulin. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2002;2:1-17.
13. Estève MA, Carré M, Braguer D. Microtubules in apoptosis induction: are they necessary? *Curr Med Chem Anticancer Agents*. 2003;3(4): 291-306.
14. Beck W, Cass CE, Houghton PJ. Microtubule-targeting anticancer drugs derived from plants and microbes: vinca alkaloids, taxanes and epothilones. In: *Cancer Medicine*, 5th edition. Bast, Kufe, Pollock, Weichselbaum, Holland, Frei. B. C. Decker, 2000.
15. Bates D, Eastman A. Microtubule destabilising agents: far more than just antimetabolic anticancer drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:255-68.
16. Mukhtar E, Adhami VM, Mukhtar H. Targeting Microtubules by Natural Agents for Cancer Therapy. *Mol Cancer Ther*. 2014;13(2): 275-84.
17. Moudi MR, Go R, Yien CY, Nazre M. Vinca alkaloids. *Int J Prev Med*. 2013;4(11):1231-5.
18. Rowinsky EK, Onetto N, Canetta RM, Arbuck SG. Taxol: the first of the taxanes, an important new class of antitumor agents. *Semin Oncol*. 1992;19:646-62.
19. Abal M, Andreu JM, Barasoain I. Taxanes: microtubule and centrosome targets, and cell cycle dependent mechanisms of action. *Curr Cancer Drug Targets*. 2007;7(8):713-29.
20. Rowinsky E. The Vinca Alkaloids. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003.
21. Risinger AL, Giles FJ, Mooberry SL. Microtubule dynamics as a target in oncology. *Cancer Treat Rev*. 2009;(3): 255-61.
22. Weaver BA. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol Biol Cell*. 2014;25(18):2677-81.
23. Pandya P, Gupta SP, Pandav K, Barthwal R, Jayaram B, Kumar S. DNA binding studies of Vinca alkaloids: experimental and computational evidence. *Nat Prod Commun*. 2012;7(3): 305-9.
24. Mohammadgholi A, Rabbani-Chadegani A, Fallah S. Mechanism of the interaction of plant alkaloid vincristine with DNA and chromatin: spectroscopic study. *DNA Cell Biol*. 2013;32(5):228-35.
25. Bischoff G, Hoffmann S. DNA-binding of drugs used in medicinal therapies. *Curr Med Chem*. 2002; 9(3): 312-48.
26. Weber GF. DNA Damaging Drugs. *Molecular Therapies of Cancer*. 2014; 9-112.
27. Chen JG, Yang CP, Cammer M, Horwitz SB. Gene expression and mitotic exit induced by microtubule-stabilizing drugs. *Cancer Res*. 2003;63:7891-9.
28. Selvaraj C, Singh SK. Computational and Experimental Binding Mechanism of DNA-drug Interactions. *Curr Pharm Des*. 2018;24(32): 3739-57.

GÖĞÜS YARALANMALI OLGULARDA BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİNİN GEREKLİLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE NECESSITY OF COMPUTERIZED TOMOGRAPHY IN CASES OF CHEST INJURIES

Oktay ASLANER

Alaaddin Keykubat Üniversitesi Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahi Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Toraks tomografisi giderek artan bir şekilde ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte çoğu merkezde, göğüs radyografisi, hemodinamik açıdan stabil travma hastasının acil görüntüleme değerlendirmesinin ayrılmaz bir parçası ve ilk tercih olmaya devam etmektedir. Diğer yandan özellikle travma skorları yüksek olan olgularda öncelikli görüntüleme yöntemi olarak toraks tomografisinin kullanılması önerilmektedir. Bu çalışmada acil servise başvuran toraks travmalarında toraks tomografisinin gerekli endikasyonlarda kullanılıp kullanılmadığı araştırılmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Haziran 2018 - Haziran 2019 tarihleri arasında Alaaddin Keykubat Üniversitesi Alanya Eğitim Araştırma Hastanesi acil servisine başvuran tüm toraks travmalı olgular hasta kayıt veri tabanı kullanılarak retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, travma tipi ve Glaskow koma skoru oluşturulan forma kaydedildi.

BULGULAR: Hastalarımızın %70,7'si erkek ve %29,3'ü kadın idi. Toraks travmalarının %98,3'ü künt travmaydı. Vakaların %3,8'inde kot fraktürü, %2,1'inde pnömotoraks, %1,4'ünde hemothoraks tespit edildi. Vakaların sadece %5,8'ine direk grafi çekilmişti. Vakaların %45'inde ek travma mevcuttu.

SONUÇ: Bu çalışmanın sonuçları; toraks travması nedeniyle acil servise değerlendirilen olgularda büyük oranda toraks tomografisinin gereksiz istendiğini göstermektedir. Ayrıca her bir toraks tomografisinin direk grafiye göre hastayı 500 kat daha fazla radyasyona maruz bırakması ve toraks tomografisinin direk grafiye göre 80-100 kat pahalı olduğu akılda tutulmalıdır. Gereksiz toraks bt tomografisi çekilmesinin önüne geçebilmek için öncelikle acil serviste çalışan hekimlerin toraks travmalı hastaya yaklaşım hususunda eğitilmeleri gerektiğini ve bu konuda daha ileri çalışmaların gerekli olduğunu düşünüyoruz.

ANAHTAR KELİMELER: Toraks bilgisayarlı tomografisi, Künt toraks travması, Hemotoraks, Pnömotoraks

ABSTRACT

OBJECTIVE: Thoracic computed tomography (CT) is increasingly being used as the first choice. However, in most centers, chest radiography remains an integral part of the emergency imaging evaluation of the haemodynamically stable trauma patient and remains the first choice. On the other hand, it is recommended to use thoracic computed tomography as the primary imaging method, especially in cases with high trauma scores. In this study, we aimed to investigate whether thoracic computed tomography is used in necessary indications in thoracic traumas admitted to the emergency department.

MATERIAL AND METHODS: All thoracic trauma cases who applied to the emergency service of Alaaddin Keykubat University Alanya Education Research Hospital between June 2018 and June 2019 were retrospectively analyzed using the patient record database. Age, gender, trauma type and Glaskow coma score of all patients were recorded on the form.

RESULTS: 70.7% of our patients were male and 29.3% were female. 98.3% of thoracic traumas were blunt trauma. Of all the cases, rib fracture was determined in 3.8%, pneumothorax was detected in 2.1% while hemothorax in 1.4% of them. Only 5.8% of the cases had direct radiography. 45% of cases had additional trauma.

CONCLUSIONS: The results of this study show that the required thoracic computed tomography was mostly unnecessary in cases evaluated in the emergency department due to thoracic trauma. In addition, it should also be kept in mind that each thoracic tomography exposes the patient to 500 times more radiation than direct radiography, and that thoracic computed tomography is 80-100 times more expensive than direct radiography. To avoid unnecessary thoracic CT scans, first of all, we think that physicians working in the emergency department should be educated about the approach to patients with thoracic trauma and further studies on this subject are necessary.

KEYWORDS: Thoracic computed tomography, Blunt thoracic trauma, Hemothorax, Pneumothorax

Geliş Tarihi / Received: 08.09.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 30.04.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Oktay ASLANER

Alaaddin Keykubat Üniversitesi Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahi Kliniği

E-mail: oktay.aslaner@alanya.edu.tr

Orcid No : 0000-0002-2952-6677

GİRİŞ

Toraks travmaları, travma nedeniyle hastaneye başvuran hastalarda, kafa ve ekstremitelerden sonra 3. sıklıkta görülmektedir. Vakaların %50'sinde ise toraks travması varlığı ağırlaştırıcı faktör olarak rol oynar (1). Künt ya da delici göğüs yaralanmaları mortalite veya morbidite nedeni olabilen önemli travmalardır (2).

Travma nedeni ile hastaneye yatırılan olguların 1/3'ünü toraks travmaları oluşturmaktadır. Travmaya bağlı ölümlerin yaklaşık %20-25'nin toraks travmalarına bağlı olduğu bildirilmektedir (3, 4). Toraks travmaları basit bir yumuşak doku yaralanmasından hemotoraks, pnömotoraks ya da akciğer hasarı, kalp kontüzyonu, trakea rüptürü ve büyük damar yaralanması gibi ciddi yelpazede olabilir (5, 6). Tüm bu patolojilerin erken dönem tanısının konulmasında en sık kullanılan görüntüleme yöntemleri direkt akciğer grafisi ve toraks tomografisidir (7). Acil girişim gerektiren toraks yaralanmalarında erken tanı için uygun görüntüleme yönteminin seçilmesi bu yüzden büyük önem taşımaktadır. Hem göğüs radyografisi hem de BT, doğrudan klinik tedaviye değerli bilgiler sağlar (3, 8). Tüm klinik uygulamalarda önce basit ve hızlı görüntüleme yöntemleri kullanılır. İlk tetkik görüntüleme yöntemleri yetersiz kalır veya farklı bir görüntüleme yönteminin kullanılmasını gerektirecek şüpheli patolojiler içerirse bir üst görüntüleme yöntemi kullanılır. Son yıllarda toraks tomografisi giderek ilk tercih olarak kullanılmaktadır (4, 8). Bununla birlikte çoğu merkezde, göğüs radyografisi, hemodinamik açıdan stabil travma hastasının acil görüntüleme değerlendirmesinin ayrılmaz bir parçası ve ilk tercih olmaya devam etmektedir (9). Diğer yandan özellikle travma skorları yüksek olan olgularda öncelikli görüntüleme yöntemi olarak toraks tomografisinin kullanılması önerilmektedir (3). Bu çalışmada acil servise başvuran toraks travmalarında toraks tomografisinin gerekli endikasyonlarda kullanılıp kullanılmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2018 - Haziran 2019 tarihleri arasında Alaaddin Keykubat Üniversitesi Alanya Eğitim Araştırma hastanesi acil servisine başvuran tüm toraks travmalı olgular hasta kayıt veritabanı kullanılarak retrospektif olarak incelendi.

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, travma tipi ve Glasgow koma skoru oluşturulan forma kaydedildi.

Stabil olduğu halde direkt grafi çekilmeden toraks tomografisi çekilen ve toraks tomografisinde de kot fraktürü, hemopnömotoraks başta olmak üzere hiçbir toraks patolojisi saptanmayan hastalar gereksiz toraks tomografisi çekilen hastalar grubuna dahil edildi. Özellikle düşme ve trafik kazaları gibi nedenlerle oluşan başka alan travmalarını içeren vakalarda toraks travmasını düşündürecek klinik bulgu olmadan ve direkt akciğer grafisi çekilmeden direkt toraks tomografisi çekilen hastalar ile direkt grafi çekilse dahi direkt grafide şüpheli bir bulgu saptanmadan toraks tomografisi çekilen hastalar da gereksiz toraks tomografisi çekilen hastalar grubuna dahil edildi. Diğer alan travmaları nedeniyle acil müdahale gerektiren, klinik olarak toraks travması düşünülmeyen ve bu nedenle de toraksa yönelik görüntüleme yöntemi kullanılmayan hastalar ile toraks travması düşünülmeyen travma hastaları çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca eksik veya erişilemeyen dosyaları olan, acil servise muayene edilmeden önce ölen ve harici bir merkeze sevk edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Dahil etme kriterlerine uyan 2325 Hastanın direkt göğüs radyografisi ve bilgisayarlı tomografisi bir radyolog ve bir göğüs cerrahisi tarafından ayrı ayrı incelendi.

Toraks yaralanmalı olgularda; pnömotoraks, hemotoraks, kot fraktürü, kot fraktürünün deplasmanı ve diğer ek patolojilerin olup olmadığı hususları ise araştırdığımız toraks travmasının olası sonuçlarıydı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılmıştır. Değişkenler ortalama±standart sapma, yüzde ve frekans değerleri kullanılarak ifade edilmiştir.

Kategorik veriler Fisher's Exact Test ve Ki Kare testi ile analiz edilmiştir. Beklenen frekansların % 20'den küçük olduğu durumlarda bu frekansların analize dahil edilmesi için "Monte Carlo Simülasyon Yöntemi" ile değerlendirme yapılmıştır. Testlerin anlamlılık düzeyi için $p < 0,01$ değeri kabul edilmiştir.

Etik Kurul

Bu çalışma için Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı.(14.08.2020/ 22-12)

BULGULAR

Hastalarımızın %70,7'si erkek ve %29,3'ü kadındı. Toraks travmalarının %98,3'ü künt travmaydı. Vakaların %3,8'inde kot fraktürü, %2,1'inde pnömotoraks, %1,4'ünde hemotoraks tespit edildi. Vakaların sadece %5,8'inde direk grafi çekilmişti. Vakaların %45'inde ek travma mevcuttu (**Tablo 1**).

Tablo 1: Demografik ve Travmatik Özellikler

Cinsiyet	Erkek	1644	70,7
	Kadın	681	29,3
travmaşekli	Künt travma	2286	98,3
	Kesici delici travma	39	1,7
Kot fraktürü	Yok	2235	96,1
	Tek fraktür	36	1,5
	Multipl fraktür	54	2,3
Kot fraktürü özelliği	Deplase	6	6,7
	Non deplase	84	93,3
Pnömotoraks	Yok	2277	97,9
	Minimal	27	1,2
	Total ve totale yakın	21	0,9
Hemotoraks	Yok	2292	98,6
	Minimal	21	0,9
	Masif	12	0,5
Direk grafi	Çekilmemiş	2190	94,2
	Çekilmiş	135	5,8
Ek travma	Yok	1278	55,0
	Var	1047	45,0
Gereklilik	Gereksiz	2178	93,7
	Gerekli	147	6,3

Travma şekli bakımından toraks tomografilerinin tıbbi açıdan % 6,3'ü gerekli, % 93,7'si gereksizdi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,007$). %94,2 hastaya direk grafi çekilmemiş olması, % 96,2 de kot fraktürünün olmaması ($p=0,001$), % 97,9'unda pnömotoraks olmaması ($p=0,001$), %8,6'sında hemotoraks olmaması ($p=0,001$) istatistiksel anlamlılığı destekleyen bulgular (**Tablo 2**).

Tablo 2: Özelliklere göre Toraks Tomografisi Gerekliliğinin İstatistiksel Analizi

CİNSİYET	ERKEK	n	GEREKLİMİ		p
			DEĞİL	TIBBEN GEREKLİ	
	KIZ	%	1008a	117b	0,007**
		%	61,3%	7,1%	
TRAVMAŞEKLİ	KÜNT TRAVMA	n	498a	30 b	0,001**
		%	73,1%	4,4%	
	KESİCİ DELİCİ TRAVMA	n	1500a	138b	
		%	65,6%	6,0%	
KOTFRAKTÜRÜ	YOK	n	15,4%	23,1%	0,001**
		%	15,00a	72b	
	TEK FRAKTÜR	n	67,1%	3,2%	
		%	6a	21b	
	MULTİPL FRAKTÜR	n	16,7%	58,3%	
		%	0a	54b	
KOTFRAKTÜRÜ ÖZELLİĞİ DEPLASE		%	0,0%	100,0%	0,807
		%	0a	6a	
	NON DEPLASE	n	6a	69a	
		%	7,1%	82,1%	
PNÖMOTORAKS	YOK	n	1506a	99b	0,001**
		%	66,1%	4,3%	
	MİNİMAL	n	0a	27b	
		%	0,0%	100,0%	
	TOTAL VE TOTALE YAKIN	n	0a	21b	
		%	0,0%	100,0%	
HEMOTORAKS	YOK	n	1506a	114b	0,001**
		%	65,7%	5,0%	
	MİNİMAL	n	0a	21b	
		%	0,0%	100,0%	
	MASİF	n	0a	12b	
		%	0,0%	100,0%	
DİREK GRAFİ ÇEKİLMEMİŞ		n	1431a	135a	0,439
		%	65,3%	6,2%	
	ÇEKİLMİŞ	n	75a	12a	
		%	55,6%	8,9%	
EKTRAVMA	YOK	n	1149a	57b	0,001**
		%	89,9%	4,5%	
	VAR	n	357a	90b	
		%	34,1%	8,6%	
Total		n	1506	147	
		%	64,8%	6,3%	

TARTIŞMA

Bu çalışmanın ana ve çarpıcı sonucu; toraks travması nedeniyle acil serviste değerlendirilen olguların %93,7 toraks tomografisinin gereksiz olarak çekildiği tespit edildi (Tablo 2).

Literatürde toraks travmalı hastaların görüntüleme yöntemleri açısından direk akciğer grafisi ve toraks tomografisinin öncelikli çekilme endikasyonlarını gösteren bir algoritmaya ve çalışmaya rastlamadık.

Chapagain ve ark. 2014 yılında yaptıkları 129 hastadan oluşan prospektif çalışmalarında kot fraktürü ve hemopnömotoraks gibi künt toraks travmasına bağlı gelişen patolojilerin tespitinde direk grafi ile toraks tomografisini karşılatırmışlar. Bu patolojilerin tespitinde toraks tomografisini daha duyarlı bulmalarına rağmen künt toraks travmalı hasta grubunda direk grafisini daha ucuz, çabuk çekilebilir ve birçok önemli toraks patolojisini tespit edebilmesi nedenleriyle ilk görüntüleme yöntemi olarak önermişlerdi (10).

Çobanoğlu toraks travmalı 110 olguyu retrospektif olarak analiz ettiği çalışmasında toraks travmalı hastaların ilk tercih görüntüleme yönteminin direk akciğer grafisi olması gerektiğini, direk akciğer grafisinde şüpheli bulgular tespit edildiği takdirde toraks tomografisi çekilmesi gerektiğini belirtmiştir (11).

Balcı 2016 daki "Acil Görüntüleme Protokolleri" isimli yazısında toraks travmalarında ilk görüntüleme yöntemi olarak direk akciğer grafisini önermiştir (12).

Literatürde künt toraks travmalarında ilk tercih olarak toraks tomografisini öneren yayınlarda mevcuttur. Bardakçı ve ark. 174 vakadan oluşan retrospektif çalışmaları sonucunda direk grafinin 1/4 hastada patolojiyi tespit edemediği sonucuna ulaşmışlar ve bu nedenle de künt toraks travmalarında ilk tercih olarak toraks tomografisi kullanılması gerektiğini önermişlerdir. Bardakçı ve ark. direk grafide gözden kaçan patolojilerin %67 sini kot fraktürleri olarak belirtmişler, kot fraktürlerinin sayısından bahsetmemişlerdir (3). Non-deplase kot fraktürleri klinik uygulamalarda ayaktan takip edilmekte, ağrı kesiciler ile kendi iyileşme sürecine bırakılmaktadır. Yine adli açıdan da az sayıda non-deplase kot fraktürleri önem arz etmemektedir. O nedenle

direk grafide tespit edilemeyip toraks tomografisinde tespit edilen tek veya az sayıdaki kot fraktürüne tıbbi ve adli açıdan yaklaşım tarzı kırık tespit edilemeyen hasta grubuyla farklılık arz etmemektedir. Direk grafilerin dikkatli bir gözle incelenmesi sonucu bu kadar yüksek oranda kot fraktürünün gözden kaçmayacağı inancındayız. Bardakçı ve ark. yine bu çalışmalarında direk grafide tespit edilemeyip tomografi sonucu tespit ettikleri pnömotoraks oranını ise %30 ve 12 vaka olarak bildirmişler ve bu 12 vakanın 3'üne göğüs tüpü takıldığını bildirmişlerdir (3).

Klinik uygulamamızda direk grafide tespit edilemeyip de toraks tomografisinde tespit edilen minimal pnömotoraksların tamamına yakını tüp torakostomi ihtiyacı olmadan takipte kendiliğinden kaybolmaktadır. %10 ve üzeri pnömotorakslar ise hem fizik muayenede dinleme bulgularıyla hemde direk grafide tespit edilebilmektedir. Bardakçı ve ark. bu çalışmalarında direk grafide tespit edilemeyip toraks tomografisi ile tespit edilen 3 hastaya tüp torakostomi uyguladıklarını belirtmişlerdir. Bu durum bize çok anlamlı gelmedi. Klinik uygulamamızda tüp torakostomi gerektirecek düzeydeki pnömotoraksların direk grafi ile tespit edildiğini görmekteyiz.

Trupka ve ark. ise 1997 de yaptıkları prospektif çalışmalarında şiddetli künt toraks travmalarında ve künt göğüs travmasına eşlik eden genel vücut travmalı hastalarda toraks tomografisinin ilk tercih olması gerektiğini belirtmişlerdir (13). Bizde acilde şiddetli künt göğüs travması olan ve özellikle kafa travması gibi başka hayati nedenlerle tomografiye gönderilen hastalarda aynı esnada toraks tomografisinin çekilmesi gerektiğine inanıyoruz. Bizim çalışmamızda %45 hastada ek travma mevcuttu. Ek travması olan hastaların travmalarının şiddetine ve hayati önemine göre değerlendirdiğimizde toraks tomografisi çekilmesinin % 8,6 hastada tıbben gerekli olduğunu bulduk. Ek travmalı hastaların % 57,3 üne ise adli nedenlerle toraks tomografisi çekildiğini tespit ettik.

Omert ve ark. 2001 de yaptıkları prospektif bir çalışmada toraks travmalı hastalarda patolojileri saptamada toraks tomografisinin direk grafiden üstün olduklarını bulmuşlar fakat bu durum sadece %5 hastanın tedavi protokolünde değişikliğe yol açmıştır (14). Bu durum da direk

grafide tespit edilemeyip de toraks tomografisinde tespit edilen patolojilerin klinikte tedavi protokolleri açısından çok az bir kısmında değişikliğe yol açtığını göstermektedir.

Yazkan ve ark. 2012 yılında 83 hastayı başvuru esnasında direk grafi ve toraks tomografisi ile değerlendirmiş ve kot fraktürlerinin tanısının konmasında tomografiyi daha üstün bulmuşlardır. Bu nedenle toraks tomografisini öncelikli tetkik olarak önermişlerdir(15). Direk grafilerde tespit edilemeyip de toraks tomografisinde tespit edilen kot fraktürlerinin çok yüksek bir kısmının tedavi yaklaşımlarında önemli bir değişikliğe yol açmaması nedeniyle biz bu görüşe katılmamaktayız.

El Wakaael ve ark. yaptıkları 100 vakalık retrospektif çalışma sonucunda pnömotoraks ve akciğer laserasyonlarının tespitinde toraks tomografisinin direk akciğer grafisinden daha duyarlı olduğunu tespit etmelerine rağmen yine de ilk tercih olarak direk grafi çekilmesini önermektedirler (16).

Serin ve ark. kot fraktürleri ile pnömotoraks gelişmesi arasındaki korelasyona baktıkları 280 vakalık retrospektif çalışmalarında deplase kot fraktürlerinde pnömotoraks gelişme oranını %57,6 non-deplase kot fraktürlerinde ise bu oranı %20 olarak bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada üst kotlardaki fraktürler sonucu pnömotoraks gelişme oranı %79 iken alt kotlardaki fraktürler sonucu bu oran %4'lere gerilemektedir (17). Biz de toraks travmalı hastalarda öncelikle direk akciğer grafisi çekilmesini ve bu çalışmada olduğu gibi tespit edilecek kot fraktürü gibi patolojilere ve kliniğe göre toraks tomografisi çekilip çekilmesine karar verilmesi gerektiğine inanmaktayız. Örneğin bu çalışmada olduğu gibi direk grafide tespit edilecek üst kotlardaki fraktürlerde pnömotoraks varlığı açısından dikkatli olunmalı ve direk grafide şüphelenilmesi halinde toraks tomografisi çekilmelidir.

İşık ve ark. yaptığı araştırma; hastaların her bir toraks tomografisinde direk grafiye göre 500 kat daha fazla radyasyona maruz kaldığını göstermektedir (18). Saffet ve ark. yaptığı bir maliyet analizinde ise toraks tomografisinin direk grafiye göre 80-100 kat pahalı olduğu görülmektedir (19). Her iki çalışmada toraks tomografisinin hem radyasyon maruziyeti açısından

yüksek hem de daha maliyetli olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla maliyet ve maruz kalınan radyasyon miktarı göz önüne alındığında toraks tomografisi isterken çok daha fazla düşünmek gerekmektedir.

Acil servis hekimleriyle yapılan görüşmelerde toraks travmalarında toraks tomografisinin ilk tercih olarak kullanılmasının en önemli nedenleri; bu alanda bir algoritmanın oluşmamış olması, hekimlerin toraks travmalı hastaya yakışındaki bilgi eksiklikleri ve hukuki açıdan toraks tomografisinin kendilerine daha fazla güvence sağlayacağına inanmaları olarak görülmüştür.

Çalışmamızın retrospektif olması ve tüm hastalara direk akciğer grafisi çekilmemiş olması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak değerlendirilebilir. Acil servise başvuran toraks travmalı hastaların öncelikli görüntüleme yöntemleri açısından bir algoritma oluşturabilmek açısından yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Bu çalışmanın sonuçları; toraks travması nedeniyle hastanemiz acil servisinde değerlendirilen toraks travmalı olguların %93,7'sinde toraks tomografisinin gereksiz şekilde istendiğini göstermektedir. Bu durum hem hastaların çok yüksek oranda radyasyona maruz kalmalarına yol açmakta hem de maliyeti oldukça yükseltmektedir. Bu nedenlerden dolayı durumun düzeltilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Son yıllarda tomografi kullanımında artan bir eğilim olsa da biz özellikle hemodinamik açıdan stabil hastalarda direkt grafinin ilk tercih olmasını öneriyoruz. Gereksiz toraks bt çekilmesinin önüne geçebilmek için öncelikle acil serviste çalışan hekimlerin toraks travmalı hastaya yaklaşım hususunda eğitilmeleri gerektiğini ve bu konuda daha ileri çalışmaların gerekli olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamız bu konuda ışık tutabilir.

KAYNAKLAR

1. Büyükkarabacak Y, Şengül A, Gürz S, ve ark. Associated Traumas in Thoracic Trauma Patients: Their Effects on Mortality and Morbidity. Black Sea Journal of Health Science. 2019;2(3):78-84.
2. Alper A, Eren TŞ. Toraks Travmalarında Mortalite ve Morbiditeyi Etkileyen Faktörler. Ejons International Journal on Mathematic, Engineering and Natural Sciences. 2018;5(2):22-31.
3. Bardakçı O, Akdur O, Karatağ O, ve ark. Künt Göğüs Travmalarında Bilgisayarlı Tomografi İlk Tercih Olabilir mi? Nobel Med. 2018;14(2):54-59.
4. Tataroglu O, Erdogan ST, Erdogan MO, et al. Diagnostic Accuracy of Initial Chest X-Rays in Thorax Trauma. Journal of the College of Physicians and Surgeons-Pakistan: JCPSP. 2018;28(7):546-548.
5. Topaloğlu N, Hekimoğlu B. Künt Toraks Travmalarında Görüntüleme (Plevra, Göğüs Duvarı, Diyafragma). Türkiye Klinikleri Radyoloji-Özel Konular. 2019;12(2):65-69.
6. Dubus T (Editor). Emergency and Current Approaches to Thoracic Traumas. In: Ozgur Karcioğlu H.T. Trauma Surgery: IntechOpen. 2018:95-112.
7. Ho ML, Gutierrez FR. Chest radiography in thoracic polytrauma. AJR American Journal of Roentgenology. 2009;192(3):599-612.
8. Sridhar S, Raptis C, Bhalla S. Imaging of Blunt Thoracic Trauma. Seminars in roentgenology. 2016;51(3):203-214.
9. Mirvis SE. (editor) Diagnostic imaging of acute thoracic injury. Seminars in Ultrasound, CT and MRI. Elsevier. 2004:115-120.
10. Chapagain D, Reddy D, Shah S, et al. Diagnostic modalities x-ray and CT chest differ in the management of thoracic injury. Journal of College of Medical Sciences-Nepal. 2014;10(1):22-31.
11. Çobanoğlu U. Göğüs Travması: 110 Olgunun Analizi. Türk Toraks Dergisi. 2006;7:162-9.
12. Balcı S, Onur MR. Acil Radyolojide Görüntüleme Protokolleri. Türk Radyoloji Seminerleri. 2016; 4: 178-197.
13. Trupka AW, Trautwein K, Waydhas C, et.al. Can diagnosis and subsequent trauma management of the multiple trauma patient with blunt thoracic trauma be improved by early computerized tomography of the thorax?. Zentralblatt für Chirurgie. 1997;122(8):666-73.
14. Omert L, Yeane WW, Protetch J. Efficacy of thoracic computerized tomography in blunt chest trauma. The American Surgeon. 2001;67(7):660-4.
15. Yazkan R, Ergene G, Tulay CM, et al. Comparison of Chest Computed Tomography and Chest X-Ray in the Diagnosis of Rib Fractures in Patients with Blunt Chest Trauma. Journal of Academic Emergency Medicine, Akademik Acil Tıp Olgu Sunumları Dergisi. 2012;11(3):171-5.
16. El Wakeel MA, Abdullah SM, Abd El Khalek RS. Role of computed tomography in detection of complications of blunt chest trauma. Menoufia Medical Journal. 2015;28(2):483.
17. Serin Hİ, Erkoç MF. Toraks travmalı erişkin hastalardaki kot fraktürü ve hemopnömotoraks arasındaki korelasyon. Correlation Between Rib Fracture and Haemopneumothorax in Adult Thoracic Traumatic Patients. Bozok Tıp Dergisi. 2018;8(3):83-6.

- 18.** Işık Z, Selçuk H, Albayram S. Bilgisayarlı tomografi ve radyasyon. Klinik Gelişim Dergisi. 2010:16-18.
- 19.** Saffet O, Gider Ö, Mehmet T, ve ark. Muğla Devlet Hastanesi Tomografi Ünitesi Maliyet-Hacim-Kâr Analizi. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi. 2004;7(1):1-36.

DİFERANSİYE TİROİD KANSERİNDE REZİDÜ VE METASTAZIN BELİRLENMESİNDE TÜM VÜCUT TARAMA İLE TİROGLOBULİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF THE WHOLE BODY SCAN AND THYROGLOBULIN IN DETERMINING THE RESIDUE AND METASTASIS IN DIFFERENTIAL THYROID CANCER

İsmail KOÇAK¹, Hasan ÖNNER¹, Buğra KAYA², Oktay SARI³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı

³VM Medical Park Bursa Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızda, radyoaktif iyot (RAI) tedavisi alan diferansiye tiroid kanserli (DTK) hastalarda tiroglobulin (Tg) ile tedavi sonrası tüm vücut tarama (TVT) sintigrafisinin rezidü ve/veya metastaz saptamada önemleri karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Total ya da totale yakın tiroidektomi cerrahisi geçiren, DTK tanısı alan ve RAI ablasyon tedavisi verilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalara RAI tedavisi öncesi L-Tiroksin tedavisi kesilip, 14 gün iyottan fakir diyet verilerek tedavi öncesinde serum TSH seviyesinin 30 IU/ml'den yüksek olması sağlandı. Tedavi öncesi serum tiroid stimulan hormon (TSH), Tg, tiroglobulin antikor (Anti-Tg) değerlerine bakıldı. Hastalara 50-250 mCi (ortalama 135 mCi) aralığında RAI tedavisi verildi. Tedavinin 7. gününde TVT yapıldı.

BULGULAR: Toplam incelenen 483 hastadan tedavi öncesi TSH >30 IU/ml olan 431 hasta çalışmaya dahil edildi. TVT (+) olan 373 hastanın 243'ünde Tg (+) olarak bulundu. 373 hastanın 28'inde uzak metastaz tespit edildi. TVT (-) 58 hastanın 13'ünde Tg (+) olarak bulundu. PET/BT'de bu 13 hastanın 2'sinde uzak metastaz gözlemlendi. 431 hastanın 107'sinde (% 24) TVT (+) olmasına rağmen serum Tg seviyesi gerçek negatif olarak (Tg <2 ng/ml ve AntiTg <100 U/ml) tespit edilmiştir. Bu hastalardan birinde uzak metastaz saptanırken, diğer hastalarda rezidü ve/veya servikal lenfatik metastaz mevcuttu.

SONUÇ: Bulgularımız DTK'inde Tg ölçümünün rezidü doku ve/veya servikal lenfatik metastazını ortaya koymada yetersizliğini göstermektedir. TVT'nin özellikle boyun bölgesindeki rezidü ve/veya lenfatik metastazları tespit ve lokalize etmede tamamlayıcı rolü olduğunu düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELELER: Diferansiye tiroid kanseri, Tiroglobulin, Tüm vücut tarama

ABSTRACT

OBJECTIVE: In our study, we compare the importance of thyroglobulin (Tg) and post-treatment whole body scanning (WBS) scintigraphy in detecting residual and/or metastasis in patients with differentiated thyroid cancer (DTC) receiving radioactive iodine (RAI) treatment.

MATERIAL AND METHODS: The files of the patients who underwent total or near-total thyroidectomy surgery, who were diagnosed with DTC and subsequently received RAI ablation, were retrospectively reviewed. L-Thyroxine treatment was discontinued to the patients before the RAI treatment and an iodine-poor diet was given to them for 14 days. Serum TSH level was ensured to be higher than 30 IU / ml before treatment. Serum TSH, Tg, and thyroglobulin antibody (Anti-Tg) values were measured before ablation therapy. RAI treatment was given to the patients in the range of 50-250 mCi (mean 135 mCi). WBS was performed on the 7th day of the treatment.

RESULTS: Of the 483 patients examined in total, 431 patients with TSH > 30 IU / ml before treatment were included in the study. It was seen as Tg (+) in 243 of 373 patients with WBS (+), and distant metastasis was detected in 28 of these patients. In 13 of 58 patients with WBS (-), it was evaluated as Tg (+). Although 107 (24%) of 431 patients had WBS (+), serum Tg level was found to be true negative (Tg <2 ng/ml and AntiTg <100 U/ml). Distant metastasis was detected in one of these patients, while other patients had residual and / or cervical lymphatic metastasis.

CONCLUSIONS: Our findings show that Tg measurement is insufficient to reveal residual tissue and / or cervical lymphatic metastasis in patients with DTC. This study suggests that WBS has a complementary role in detecting and localizing residual and / or lymphatic metastases, especially in the neck area.

KEYWORDS: Differentiated thyroid cancer, Thyroglobulin, Whole body scanning

Geliş Tarihi / Received: 11.01.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 30.04.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Dr.İsmail KOÇAK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği

E-mail: dr.kocakiso@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla) : 0000-0001-7260-4530, 0000-0003-1002-2097, 0000-0003-0650-0690, 0000-0002-2118-5062

GİRİŞ

Tiroid kanserleri tüm endokrin kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturmalarına karşın kansere bağlı ölümlerin %0,4'ünden sorumludur. Diferansiye tiroid kanserlerinden (DTK) papiller ve foliküler kanserler tiroidin foliküler hücrelerinden gelişirler ve radyoiodot tutma yeteneğine sahiptirler. Papiller karsinoma en sık rastlanılan tiroid malignitesidir (tüm tiroid kanserlerinin %50-80'i) (1 - 3).

Total tiroidektomi ve radyoaktif iyot (RAİ) tedavisine mükemmel yanıt alınmasına karşın RAİ tutmayan tümör tiplerinde radyoterapi ve kemoterapi gibi alternatif tedavi yöntemleri de etkisiz kalmaktadır. Tedavi sonrası takipte kullanılan tüm vücut tarama (TVT) ve serum tiroglobulin (Tg) ölçümü ile rezidü tümör ve metastatik odakların tümünün saptanması mümkün olmamaktadır. Özellikle RAİ tutmayan tümör tiplerinde standart takip yöntemlerinin yanı sıra boyun ultrasonografisi, Tc 99m sestamibi, Tc 99m Tetrafosmin ve Talyum-201 gibi alternatif radyofarmasötikler ile yapılan tüm vücut taramaları önem kazanmaktadır (4). Son yıllarda aynı hasta grubunun takibinde flor-18 florodeoksiglikoz (F-18 FDG) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT)'nin bu ajanlardan üstün olduğuna dair raporlar yayınlanmaktadır (5 - 7).

Hastalığın takibinde vazgeçilmeyen iki yöntem; TVT ile Tg ölçümüdür. TSH düzeyi yüksek iken bakılan Tg ölçümü (stimüle Tg) ile TVT'nin ise nüks ve/veya metastaz odağının tespiti ve lokalizasyonunu gösterme açısından değerli bulunmaktadır.

Bu çalışmada, RAİ tedavisi alan DTK hastalarında tiroglobulin (Tg) düzeyi ile tedavi sonrası tüm vücut tarama (TVT) sintigrafisinin rezidü doku ve / veya metastazları tespit etmedeki önemleri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Total ya da totale yakın tiroidektomi cerrahisi geçiren DTK tanısı alan Mayıs 2008 - Eylül 2011 tarihleri arasında RAİ ablasyon tedavisi verilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalarda RAİ tedavisinden 30 gün önce L-Tiroksin tedavisi kesilip, 14 gün iyottan fakir diyet verilmişti.

Böylece RAİ tedavisi öncesinde hastalarda Tedavi öncesi serum tiroid stimulan hormon (TSH) seviyesi 30 IU/ml'den yüksek olması sağlandı. TSH seviyesi bu değerden düşük olan, L-Tiroksin tedavisini 30 gün kesmeyen ve 14 gün iyottan fakir diyet yapmayan hastalar ile tek taraflı lobektomi cerrahisi geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu kriterlere uyan hastalar ardışık olarak çalışmaya dahil edildi.

Her hastada ablasyon tedavisi öncesi serum TSH, tiroglobulin (Tg), tiroglobulin antikoru (Anti-Tg) değerlerine bakıldı. Bu değerler, Beckman marka kit kullanılarak Beckman Coulter Unicel DXI800 cihazında paramanyetik partiküllü kemilüminesans immün yöntemle ölçüldü. Hastalara 50-250 mCi (ortalama 135 mCi) aralığında RAİ tedavisi verildi. Tedavinin 7. gününde TVT yapıldı. TVT için E.CAM Siemens gama kamerada yüksek enerjili paralel hole kolimatör kullanılarak 1024x512 matrikste, 15 cm/dakika hızında yapıldı. Boyun bölgesine ve şüpheli görülen alanlara ek görüntüler alındı. TVT en az 2 nükleer tıp uzmanı tarafından Tg düzeyleri bilinmeden yorumlandı. TVT'nin yorumlanması tedavi sonrası taramada tiroid bezi yatağında izlenen RAİ tutulumu rezidü tiroid dokusu, tiroid yatağı dışında boyunda izlenen tutulumlar servikal lenf nodu metastazı olarak değerlendirildi. Sintigrafik olarak saptanan tutulumlar ultrasonografik ve/veya radyolojik modaliteler ve gereklilik halinde histopatolojik inceleme ile verifiye edildi.

Tg düzeyinin <2 ng/ml olması ve Anti-Tg düzeyinin <100 IU/ml olması (TSH-stimüle iken) Tg (-) olarak kabul edildi. Anti-Tg düzeyi ne olursa olsun Tg düzeyinin >2 ng/ml Tg (+) olarak kabul edildi (8).

Etik Kurul

Bu retrospektif çalışma için Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (2009/065).

BULGULAR

Çalışmada toplam 483 hasta incelenmiştir (Ortalama yaş 47.4 ±14.37 yaş, 80 erkek, 403 kadın). RAİ tedavi öncesi TSH <30 IU/ml olan 52 hasta çalışma dışında bırakıldı. Toplam 431 hasta çalışmaya dahil edildi. RAİ tedavisi verilecek

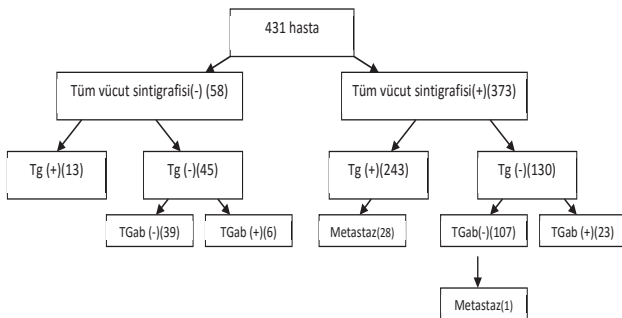
olan 431 hastadan 402'sinde papiller karsinom, 15'inde foliküler karsinom, 11'inde hurtle hücreli karsinom, 2'sinde mikst hücreli karsinom ve 1'inde anaplastik karsinom saptandı. 131 hastada ise tümör mikrokarsinom tipindeydi. Hastaların demografik özellikleri sunulmuştur (**Tablo 1**).

Tablo 1: Hastaların demografik verileri

	N	%
Cinsiyet		
Erkek	73	5,9
Kadın	358	94,1
Yaş		
65 yaş altı	42	9,7
65 yaş ve üstü	389	90,3
Cerrahi Tipi		
Total tiroidektomi	373	86,5
Totale yakın tiroidektomi	58	13,5
Diferansiye Tiroid Kanseri Türü		
Papiller	402	93,3
Foliküler	15	3,5
Hurtle hücreli	11	2,6
Mikst hücreli	2	0,4
Anaplastik	1	0,2
Tümör Boyutu		
1 cm'den küçük	131	69,6
1 cm'den büyük	300	30,4

Çalışmamızda 431 hastanın 373'ünde (% 87) TVT (+) olarak bulunmuştur. Hastaların büyük bir bölümünde TVT rezidü ve/veya metastaz saptamada fayda sağlamıştır. TVT (-) olan 58 (%13) hastanın 13'ünde Tg (+) olarak değerlendirildi. Bu 13 hastanın 2'sinde PET/BT'de uzak metastaz izlendi.

431 hastanın 107'sinde (% 24) TVT'de rezidü tiroid doku ve/veya metastaz olmasına rağmen serum Tg seviyesi gerçek (-) olarak (Tg <2 ng/ml ve Anti-Tg <100 U/ml) tespit edilmiştir. TVT (+) ve Tg (+) olan 243 hastanın 28'inde uzak metastaz saptandı. Bu metastazların 18'i akciğerde, 5'i mediastinal lenf nodlarında, 1'i kemikte, 4'ü ise akciğer ve kemikteydi. TVT (-) ve Tg (+) olan 13 hastanın 2'sinde PET/BT ile metastaz (akciğer ve karaciğer) saptandı. TVT (+) olan, Tg (-), Anti-Tg (+) olan 23 hastanın hiçbirinde metastaz tespit edilmedi (**Şekil 1**).



Şekil1: Diferansiye tiroid kanserli 431 hastanın tüm vücut tarama ayrıntıları ve hastalara ait veriler

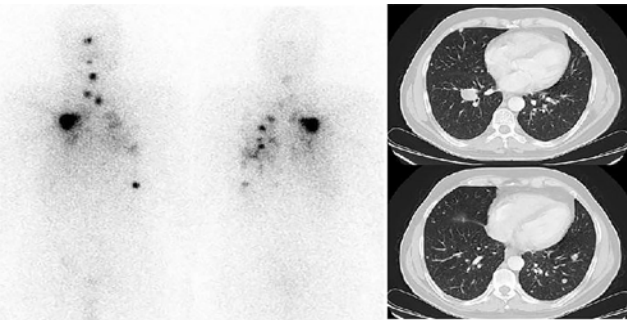
Farklı klinik durumlardaki hastaların görüntüleri sunulmuştur (**Resim 1, 2, 3**).



Resim 1: 73 yaşında tiroid papiller ca tanılı kadın hasta. 100 mCi I-131 tedavisi sonrası 7. gün yapılan tüm vücut taramada boyunda I-131 tutulumu izlenmektedir. TSH:73 IU/ml, Tg: 0,81 ng/ml, TgAb:<0,9 IU/ml



Resim 2: 56 yaşında tiroid papiller ca tanılı kadın hasta. 100 mCi I-131 tedavisi sonrası 7. gün yapılan tüm vücut taramada patolojik I-131 tutulumu izlenmedi. TSH: 45 IU/ml, Tg: 67 ng/ml, TgAb: <10 IU/ml



Resim 3: 58 yaşında tiroid papiller ca (intermediate grade) tanılı erkek hasta. 200 mCi I-131 tedavisi sonrası boyunda, mediastende, her iki hemitoraksta patolojik artmış I-131 tutulumları izlenmektedir. Hastanın toraks BT'sinde her iki akciğerde çok sayıda nodüler lezyon izlenmektedir. TSH: 38 IU/ml, Tg:>300 ng/ml, TgAb:<20 IU/ml

TARTIŞMA

DTK hastaların büyük kısmı cerrahi tedavi ve akabinde RAI tedavisi sonrasında mükemmel prognoz göstermektedir. DTK hastalarında rutin takipte TVT ve Tg ölçümleri, boyun ultrasonografisi ile bazı özel durumlarda (Tg (+) ve TVT (-) hastalarda) PET/BT kullanılmaktadır. Bu çalışmada DTK takibinde kullanılan Tg değerleri ile TVT'nin rezidü doku ya da metastazları tespit etmedeki önemleri incelenmiştir.

Çalışmamızda 431 hastanın 373'ünde (% 87) TVT (+) olması nedeniyle hastaların büyük bir bölümünde TVT odak saptamıştır. Çalışmamıza benzer şekilde Park ve ark. çalışmasında 824 hastanın 752'sinde (% 91) TVT (+) olarak saptamıştır (9).

Çalışmamızda, 431 hastanın 107'sinde (%24) TVT'de rezidü doku ve/veya servikal lenfatik metastaz olmasına rağmen serum Tg seviyesi gerçek (-) olarak ($Tg < 2$ ng/ml ve $Anti-Tg < 100$ U/ml) tespit edilmiştir. Park ve arkadaşlarının 824 hasta grubunda yaptığı çalışmada da buna yakın bir sonuç (%28,9) elde edilmiştir (9). Shinohara ve ark.'larının 298 hasta grubunda yaptığı çalışmada %16 hastada Tg (-) grupta TVT'de uzak metastaz veya rezidü doku tespit edilmiştir (10). Çalışmamızda gerçek Tg (-), TVT (+) 107 hastanın sadece birinde (%0,9) uzak metastaz tespit edilirken, diğer hastalarda boyunda rezidü ya da servikal lenfatik metastazı temsil eden tutulumlar mevcuttu. Park ve ark.'larının çalışmasında uzak metastaz saptama oranı %6,3 olarak bulunmuştur (9). Ancak Park ve ark.'larının çalışmasında servikal lenf nodu metastazı olan hastalar da uzak metastaz olarak değerlendirilmiştir.

Tg (+) ve TVT (+) 243 hastanın 28'inde (% 12) uzak metastaz tespit edilmiştir. Park ve ark. yaptığı çalışmada ise bu oran % 39 olarak tespit edilmiştir (9). Aynı çalışmada Tg (-), TVT (+) hastalar ile Tg (+), TVT (+) hastalar arasında uzak metastaz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (9).

Çalışmamızda hastaların % 3'ünde Tg (+) iken TVT (-) olarak değerlendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, tiroidektomi ve RAI ablasyon tedavileri alan hastaların neredeyse dörtte birinde TVT'de fokal tutulum olmaksızın Tg (+)'liği görülmüştür (9). Ancak başka çalışmalarda bu gruptaki hastalarının %30-50'sinde spontan veya RAI ablasyon tedavisine yanıt olarak takiplerdeki Tg değerinin azaldığı bildirilmektedir (11, 12).

Serum Tg düzeyi, Tg sentezleyen hücre sayısına ve sitolojik farklılaşma derecesine bağlıdır (13).

Tg sentezi ve iyot tutulumu, DTK'lerinde birbirinden bağımsız olaylardır (13) Onkolojik transformasyon geçirmiş hücrelerde NIS transkripsiyonu düşüktür veya yoktur (14). Papiller tiroid kanserlerinde değişik düzeyde de olsa NIS ekspresyonu mevcuttur (15). İyot konsantre etme yeteneği kaybolmuş bazı tiroid kanserlerinde NIS mRNA varlığı saptanamamıştır (16). Bazı tiroid tümörlerinde düşük Tg içeriği veya düşük iyodinizasyonu gösterilmiştir (17 - 19).

Böyle vakalarda radyoiyot tutulumu düşük olup tümörde tutulan iyod, iyodid veya monoiyodotirozin şeklinde olmaktadır (20). Serum Tg düzeyi artmış tiroid karsinomu olgularının bazılarında tiroid foliküllerinde Tg saptanamamıştır. Bu Tg'nin folikül depolarına girmeden doğrudan seruma verildiğini düşündürmektedir. Serum Tg düzeyinin 1000 ng/ml'den yüksek olduğu olması yöntem sırasında yakalama antikorunun bağlama kapasitesini aşarak yanlışlıkla düşük Tg ölçümüne neden olabilir (hook etki). Anti-Tg varlığı ve immünolojik olarak inaktif Tg varlığı diğer olası yanlış negatif Tg nedenleri arasında sayılabilir (13). Çalışmamızda, TVT (+) ve Tg (+) olan 243 hastanın 28'inde uzak metastaz saptanmıştır.

Geri kalan hastalarda boyunda rezidü tiroid dokusu veya servikal lenf nodu metastazı ile uyumlu olabilecek aktivite tutulumu mevcuttur. Bu durum Tg (+) izah eder. Bunun yanında, Tg (-) ve Anti-Tg (-) ve TVT (+) olan 107 hastanın 106'sında boyun bölgesinde radyoiyot tutulumunun bulunması Tg ölçümünün rezidü doku ya da servikal lenf nodu metastazını ortaya koymada yetersizliğini göstermektedir. DTK'lı hastalarda bakılan Tg düzeyleri rezidü doku ya da metastazları tespit etmede önemli bir role sahip olmasına karşın lezyonların yerinin gösterilmesinde TVT önemli bir yere sahiptir. Bunun yanında rezidü doku ya da metastaz bulunmasına rağmen çalışma popülasyonumuzun yaklaşık %23'ünde (107 hastada) Tg (-) olduğu görülmüştür. TVT(-) olan 58 hastanın 13'ünde Tg (+)'liğinin ortaya çıkmış olması da çalışmanın önemli sonuçlarından biridir. Sonuç olarak DTK'de rezidü ve metastaz tespitinde TVT ile Tg sonuçları birlikte değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Klein M, Aubert V, Weryha G, Leclere J. Classification and epidemiology of thyroid tumors. La Revue du Praticien 1996;46(19):2288-95.
2. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. Cancer. 1998;83(12):2638-48.
3. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 1990;19(3):545-76.

- 4.** Demirer A. Differansiyeli tiroid kanserlerinde tiroglobulin anti tiroglobulin ile I-131 tüm vücut ve Tc-99m sestamibi sintigrafilerinin karşılaştırılması, sestamibinin değeri. Uzmanlık Tezi. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, 2002.
- 5.** Emer MÖ, Ilgan S, Alagöz E, Arslan N, Karaçaliolu AÖ, Günalp B, Özgüven MA. The role of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography imaging in thyroid cancers. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2009;51(4):230-6.
- 6.** Iwata M, Kasagi K, Misaki T, Matsumoto K, Iida Y, Ishimori T. Comparison of whole-body 18 F-FDG PET, 99m Tc-MIBI SPET, and post-therapeutic 131 I-Na scintigraphy in the detection of metastatic thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2004;31(4):491-8.
- 7.** Helal BO, Merlet P, Toubert M-E, Franc B, Schwartz C, Gauthier-Koelesnikov H. Clinical impact of 18F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative 131I scanning results after therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2001;42(10):1464-9.
- 8.** Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR, Kloos RT, Lee SL. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167-214.
- 9.** Park E-K, Chung J-K, Lim IH, Park DJ, Lee DS, Lee MC. Recurrent/metastatic thyroid carcinomas false negative for serum thyroglobulin but positive by posttherapy I-131 whole body scans. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2009;36(2):172-7.
- 10.** Shinohara S, Kikuchi M, Suehiro A, Kishimoto I, Harada H, Hino M. Characteristics and prognosis of patients with thyroglobulin-positive and radioactive iodine whole-body scan-negative differentiated thyroid carcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2015;45(5):427-32.
- 11.** Miyauchi A, Kudo T, Kihara M, Higashiyama T, Ito Y, Kobayashi K. Relationship of biochemically persistent disease and thyroglobulin-doubling time to age at surgery in patients with papillary thyroid carcinoma. *Endocrine Journal*. 2012;12(1):103-9.
- 12.** Zakani A, Saghari M, Eftekhari M, Fard-Esfahani A, Fallahi B, Esmaili J. Evaluation of radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer subjects with elevated serum thyroglobulin and negative whole body scan using 131I with emphasize on the thallium scintigraphy in these subgroups. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2011;15(10):1215-21.
- 13.** John MH. 131I therapy: inpatient or outpatient?. *Journal of Nuclear Medicine*. 2000;41(11):1876-8.
- 14.** Iuliano R, Chiefari E, Filetti A. Iodide symporter gene expression in normal and transformed rat thyroid cells. *European Journal of Endocrinology*. 1999;14(10):447-51.
- 15.** Smanik PA, Ryu K-Y, Theil KS, Mazzaferri EL. Expression, exon-intron organization, and chromosome mapping of the human sodium iodide symporter. *Endocrinology*. 1997;138(8):3555-8.
- 16.** Liu Q-R, Ryu K-Y. Cloning of the human sodium iodide symporter. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1996;22(6):339-45.
- 17.** Mellemgard A, From G, Jorgensen T, Johansen C, Olsen JH, Perrild H. Cancer risk in individuals with benign thyroid disorders. *Thyroid*. 1998;8(9):751-4.
- 18.** Monaco F, Grimaldi S, Dominici R, Robbins J. Defective thyroglobulin synthesis in an experimental rat thyroid tumor: iodination and thyroid hormone synthesis in isolated tumor thyroglobulin. *Journal of Biological Chemistry*. 1975;97(2):347-51.
- 19.** Valenta L, Lissitzky S, Aquaron R. Thyroglobulin-iodine in thyroid tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1968;28(4):437-41.
- 20.** Joensuu H, Ahonen A. Imaging of Metastases of Thyroid Carcinoma with Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose. *Journal of Nuclear Medicine*. 1987;28(910):910-4.

KORONER ARTER BAYPAS GREFTLEME OPERASYONU SONRASINDA ATRİYAL FİBRİLASYON GELİŞMESİNDE SANTRAL VENÖZ BASINCIN ETKİSİ

THE EFFECT OF CENTRAL VENOUS PRESSURE ON THE DEVELOPMENT OF ATRIAL FIBRILLATION AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT OPERATION

Fehim Can SEVİL¹, Mehmet TORT¹, Uğur AKSU², Necip BECİT¹

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Kardiyak operasyonlar sonrasında gelişen aritmiler mortalite ve morbidite ile sonuçlanabilir. Koroner arter baypas greftleme (KABG) operasyonu sonrasında atriyal fibrilasyon (AF) en sık görülen kardiyak aritmilerdendir. Santral venöz basınç (SVB) sağ atriyum ve sağ ventrikül basınçları ile ilişkili bir parametredir. Çalışmamızda amacımız sağ atriyum gerginliğine neden olabilecek SVB yüksekliğinin KABG operasyonu sonrasında AF gelişmesi üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak 2010 - Haziran 2020 yılları arasında kliniğimizde KABG operasyonu yapılan 278 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. KABG operasyonu sonrasında AF gelişen ve AF gelişmeyen hastalar iki gruba ayrıldı ve demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, kan tetkikleri ve operasyon sonrası ilk 24 saatteki ortalama SVB değerleri karşılaştırıldı.

BULGULAR: KABG operasyonu sonrasında AF gelişen 31 hasta ile AF gelişmeyen 247 hastanın karşılaştırılmasında demografik özelliklerinden yaş ($p=0,091$), cinsiyet ($p=0,595$), boy ($p=0,368$) ve kilonun ($p=0,078$) iki grupta benzer olduğu görüldü. Eşlik eden risk faktörleri ve Euro skorları iki grup arasında benzer iken sigara kullanımının AF gelişmeyen grupta anlamlı olarak daha yüksek oranda olduğu saptandı ($p=0,033$). Kan tetkiklerinde fibrinojen seviyesi ($p=0,013$), brain natriüretik peptid seviyesi ($p=0,037$) AF gelişen grupta anlamlı olarak yüksek saptanırken trombosit sayısı ($p=0,045$) AF gelişmeyen grupta anlamlı olarak yüksek saptandı. KABG operasyonu sonrasında AF gelişen grupta ölçülen SVB değerleri AF gelişmeyen grubun SVB değerlerinden anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,008$).

SONUÇ: KABG operasyonu sonrasında sağ atriyum basıncını gösteren SVB değerinin yüksek saptanmasının AF gelişiminde etkili olduğu görüldü. Yoğun bakım ünitesinde KABG operasyonu sonrası SVB takibinin yapılması ve uygun seviyelerde tutulmasının gelişebilecek AF ihtimalini azaltacağı görülmüştür.

ANAHTAR KELİMELE: Koroner, Atriyal, Fibrilasyon, Santral, Basınç

ABSTRACT

OBJECTIVE: Arrhythmias that develop after cardiac operations may result in mortality and morbidity. Atrial fibrillation (AF) is one of the most common cardiac arrhythmias after coronary artery bypass grafting (CABG) operation. Central venous pressure (CVP) is a parameter related to the right atrial and right ventricular pressures. In our study, we aim/ed to investigate the effect of CVP elevation that may cause right atrial tension on the development of AF after CABG operation.

MATERIAL AND METHODS: Data of 278 patients who underwent CABG operation in our clinic between January 2010 and June 2020 were retrospectively analyzed. Patients who developed and did not develop AF after CABG operation were divided into two groups and their demographic characteristics, accompanying diseases, blood tests and mean CVP values in the first 24 hours after the operation were compared.

RESULTS: When the data obtained from 31 patients who developed AF after CABG operation and 247 patients who did not develop AF were compared, demographic characteristics of age ($p = 0.091$), gender ($p = 0.595$), height ($p = 0.368$) and weight ($p=0.078$) were found to be similar in the two groups. While accompanying risk factors and Euro scores were similar between the two groups, smoking was found to be significantly higher in the group without AF ($p = 0.033$). In blood tests, fibrinogen level ($p = 0.013$) and brain natriuretic peptide level ($p = 0.037$) were found to be significantly higher in the AF-developing group, while the thrombocyte count ($p = 0.045$) was found to be significantly higher in the group without AF. CVP values measured in the group developing AF after CABG operation were found to be significantly higher than the CVP values of the group without AF ($p = 0.008$).

CONCLUSIONS: It was observed that the high CVP value indicating the right atrial pressure after the CABG operation was effective in the development of AF. We think that CVP follow-up after CABG operation in the intensive care unit and keeping it at appropriate levels will reduce the possibility of AF that may develop.

KEYWORDS: Coronary, Atrial, Fibrillation, Central, Pressure

Geliş Tarihi / Received: 18.02.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 30.04.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Öğr.Üyesi Fehim Can SEVİL

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı

E-mail: fhm_can@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla) : 0000-0003-3902-9831, 0000-0001-8414-3751, 0000-0003-0918-5032, 0000-0002-9086-515X

GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF) atriyumların anormal depolarizasyonu sonrasında görülen bir supraventriküler aritmidir. Koroner arter baypas greftleme (KABG) operasyonları sonrasında en sık görülen aritmi olmasının yanı sıra mortalite ve felç riskini artırmaktadır (1, 2).

Santral venöz basınç (SVB) ölçümü KABG operasyonları sırasında ve sonrasında kolaylıkla uygulanabilen yaygın kullanılan bir parametredir (3, 4). SVB ölçümünün sağ ventrikül end-diyastolik basınçları ve sol ventrikül fonksiyonları ile ilişkisi sık araştırılmış olsa da postoperatif erken dönem üzerine etkisi netleşmemiştir (4, 5).

KABG operasyonu sonrasında AF gelişimi %5-40 oranlarında bildirilmiştir ancak patofizyolojisi halen belirgin değildir. Oksidatif stres, sistematik inflamatuvar yanıt, aşırı katekolamin üretimi, otonomik değişiklikler gibi etkenlerin üzerinde durulmuştur ancak KABG operasyonu sonrasında AF gelişimi multifaktöriyeldir (6, 7).

Çalışmamızda amacımız sağ atriyum ve sağ ventrikül basınçları ile ilgili bilgi sağlayan SVB ölçümünün KABG operasyonu sonrasındaki AF gelişmesi üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde Ocak 2010 - Haziran 2020 tarihleri arasında on-pump KABG operasyonu yapılan 278 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar KABG operasyonu sonrası ilk 48 saatte AF gelişen 31 hastanın bulunduğu ve operasyon sonrasında AF gelişmeyen 247 hastanın bulunduğu iki gruba ayrıldı.

Minimal invaziv yöntemlerle veya off-pump KABG operasyonu yapılan hastalar, operasyon öncesinde AF tanısı olan hastalar, ciddi pulmoner hipertansiyon gibi SVB ölçümünü etkileyen hastalığı olan hastalar, glomerüler filtrasyon oranı <30 mL/dk altında olan böbrek yetmezlikli hastalar, >7 mcg/kg/dk dozundan daha yüksek dozda dopamin ve dobutamin gibi vasoaktif medikal tedavi ihtiyacı olan hastalar, 24 saatte 400 mg' dan daha yüksek dozda furosemid ihtiyacı olan hastalar çalışma dışında tutuldu.

Hastaların demografik özellikleri ve kan tetkik sonuçları hasta dosyalarından retrospektif ola-

rak kayıt altına alındı. Hastaların SVB ölçümleri operasyon öncesinde juguler venden yerleştirilen üç lümenli kateter yoluyla ölçüldü. Hastaların KABG operasyonu sonrasında ilk 24 saatteki ortalama SVB değerleri ve hasta özellikleri karşılaştırıldı. KABG operasyonu sonrasında SVB ölçümleri her iki saatte bir, ilk 48 saat boyunca tekrarlandı. AF tanısı devamlı monitörize hastada en az 3 derivasyonlu elektrokardiyogram kullanılarak konuldu. Hemodinamik dengenin sağlanması amacıyla SVB hedef düzeyi aştığında furosemid ile diürez sağlandı. Ortalama arteriyel basınç 60 mmHg üzerinde olacak şekilde inotropik destekler gerekli olan hastalarda başlandı ve ortalama arteriyel basınç 60 mmHg üzerinde tutuldu.

Etik Kurul

Çalışma Helsinki Bildirgesi doğrultusunda yapılmıştır ve çalışma için gerekli etik kurul onayı Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır (05.02.2021/ 2011-KAEK-2) ve hasta onam formuna gerek bulunmamaktadır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, IBM SPSS sürüm 21,0 yazılımı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) ve ortanca (min-maks), kategorik değişkenler ise sayı ve sıklık olarak ifade edildi.

Yapılan istatistik analizi sonrasında iki grup arasındaki p değerinin 0,05 in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

KABG operasyonu sonrasında AF gelişen hastaların yaş ortalamaları 64 ± 10 yıl iken AF gelişmeyen hastaların yaş ortalaması 61 ± 10 yıl idi ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,091$). KABG operasyonu sonrasında AF gelişen hastaların 22'si (%71) erkek iken AF gelişmeyen hastaların 187'si (%75,7) erkek idi ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,565$). KABG operasyonu sonrasında AF gelişen ve gelişmeyen hastaların boy (sırasıyla 163 ± 10 cm ve 165 ± 11 cm, $p=0,368$) ve kiloları (sırasıyla $71 \pm 8,9$ kg ve $73 \pm 9,8$ kg, $p=0,078$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (**Tablo 1**).

Tablo 1: Hastaların demografik özelliklerinin KABG operasyonu sonrasında AF gelişen ve gelişmeyen gruplar arasındaki karşılaştırılması

Özellik	KABG operasyonu sonrasında AF gelişen hastalar (n=31)	KABG operasyonu sonrasında AF gelişmeyen hastalar (n=247)	p
Yaş (yıl)	64±10	61±10	0.091
Erkek cinsiyet	22(71%)	187 (%75.7)	0.565
Boy (cm)	163±10	165±11	0.368
Kilo (kg)	71±8.9	73±9.8	0.078

AF: Atrial fibrilasyon, KABG: koroner arter baypas greftleme

KABG operasyonu sonrasında AF gelişen hastalardan beşi (%16,1) diyabetes mellitus tanılı iken AF gelişmeyen hastaların 32'si (%13) diyabetes mellitus idi (p=0,625). KABG operasyonu sonrasında AF gelişen hastalardan 12'sinde (%38,7) eşlik eden hipertansiyon mevcutken AF gelişmeyen hastaların 121'inde (%49) hipertansiyon mevcuttu (p=0,245). KABG operasyonu sonrasında AF gelişen hastalardan 12'sinde (%38,7) eşlik eden akciğer hastalığı varken AF gelişmeyen hastalardan 130'unda (%53) eşlik eden akciğer hastalığı mevcuttu (p=0,133).

KABG operasyonu sonrasında AF gelişen hastalardan dördünde (%12,9) kronik böbrek yetmezliği saptanırken AF gelişmeyen hastaların 54'ünde (%21,9) kronik böbrek yetmezliği saptandı (p=0,248). KABG operasyonu sonrasında AF gelişen hastalardan dördünde (%12,9) periferik arter hastalığı mevcutken AF gelişmeyen hastaların 35'inde (%14,2) periferik arter hastalığı mevcuttu (p=0,848). KABG operasyonu sonrasında AF gelişen hastaların hiçbirinde daha önceden geçirilmiş serebrovasküler hastalık öyküsü saptanmazken AF gelişmeyen hastaların 22'sinde (%8,9) geçirilmiş serebrovasküler hastalık tespit edildi (p=0,084).

Operasyon sonrasında AF gelişen hastalardan onu (%32,3) sigara içicisi iken AF gelişmeyen hastalardan 130'u (%52,6) sigara içicisi idi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0,033). Her iki grup arasında Euroskor karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,471).

Hastaların kan tetkiklerinin analizinde KABG operasyonu sonrasında AF gelişen hastaların hemoglobin değerleri (13,1±2,8 g/dL) AF gelişmeyen hastaların hemoglobin değerlerine göre (14,5±1,5 g/dL) düşük saptansa da istatistiksel olarak fark izlenmedi (p=0,349). Trombosit değerleri ise iki grup arasında istatistiksel

olarak farklı saptandı ve AF gelişmeyen grupta daha yüksekti (AF gelişen grupta 203±70 10³/µL ve AF gelişmeyen grupta 232±81 10³/µL, p=0,045). Kırmızı kan hücresi dağılım hacmi (p=0,754) ve beyaz küre sayıları (p=0,373) ise iki grup arasında farklı değildi. KABG operasyonu sonrasında AF gelişen hastaların kreatin değerleri ortalaması 0,9 mg/dL (dağılım 0,7-1,3 mg/dL) iken AF gelişmeyen hastaların kreatin değeri ortalaması 1,1 mg/dL (dağılım 0,7-1,4 mg/dL) idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,088). Hastaların kan lipit düzeyleri, ürik asit seviyeleri, tiroid fonksiyon testleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (**Tablo 2**).

Tablo 2: Hastaların eşlik eden hastalıklarının ve bazı kan tetkiklerinin KABG operasyonu sonrasında AF gelişen ve gelişmeyen gruplar arasındaki karşılaştırılması

Özellik	KABG operasyonu sonrasında AF gelişen hastalar (n=31)	KABG operasyonu sonrasında AF gelişmeyen hastalar (n=247)	p
Diabetes mellitus	5 (%16.1)	32 (%13)	0.625
Hipertansiyon	12 (%38.7)	121 (%49)	0.245
Akciğer hastalığı	12 (%38.7)	130 (%53)	0.133
Kronik böbrek yetmezliği	4 (%12.9)	54 (%21.9)	0.248
Periferik arter hastalığı	4 (%12.9)	35 (%14.2)	0.848
Serebrovasküler hastalık	0	22 (%8.9)	0.084
Sigara kullanımı	10 (%32.3)	130 (%52.6)	0.033
Euroskor	2.6±0.84	2.4±0.72	0.471
kan tetkikleri			
Hemoglobin (g/dL)	13.1±2.8	14.5±1.5	0.349
Trombosit sayısı (10 ³ /µL)	203±70	232±81	0.045
RDW (%)	14±0.89	14.2±1.7	0.754
Beyaz küre (10 ³ /µL)	8.4±2	9.3±3.2	0.373
Kreatin (mg/dL)	0.9 (0.7-1.4)	1.1 (0.7-1.4)	0.088
LDL (mg/dL)	68±22	72±27	0.661
HDL (mg/dL)	35±8	34±17	0.266
Ürik asit (mg/dL)	5.1±1.5	5.7±1.9	0.089
TSH (µIU/mL)	1.04±0.69	1.1±0.8	0.928

AF: Atrial fibrilasyon, KABG: koroner arter baypas, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, RDW: kırmızı kan hücresi dağılım hacmi, TSH: Tiroid stimulan hormon

KABG operasyonu sonrasında AF gelişen hastaların ilk 24 saatteki ortalama SVB değerleri 7,1±1,2 mmHg iken AF gelişmeyen hastaların ortalama SVB değeri 3,2±1,9 mmHg idi. AF gelişen hastalarda SVB değeri anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,008). KABG operasyonu sonrasında AF gelişen hasta grubunda kan fibrinojen düzeyleri (320±148 mg/dL) AF gelişmeyen gruba (238±148 mg/dL) göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,013).

Ventriküler gerilimin ve fonksiyonun bir göstergesi olan brain natriüretik peptid değerleri KABG operasyonu sonrasında AF gelişen hastalarda (2506±5053 pg/ml) anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,037). Hastaların operasyon sonrasındaki C- reaktif protein değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,085, sırasıyla) (**Tablo 3**).

Tablo 3: Hastaların operasyon sonrasındaki bazı değerlerinin KABG operasyonu sonrasında AF gelişen ve gelişmeyen gruplar arasındaki karşılaştırılması

Özellik	KABG operasyonu sonrasında AF gelişen hastalar (n=31)	KABG operasyonu sonrasında AF gelişmeyen hastalar (n=247)	p
SVB (mmHg)	7.1±1.2	3.2±1.9	0.008
Fibrinojen (mg/dL)	320±148	238±148	0.013
BNP (pg/ml)	2506(370-2700)	1149(250-1800)	0.037
CRP (mg/dL)	85±60	27±48	0.085

AF: Atrial fibrilasyon, BNP: brain natriüretik peptid, CRP: C-reaktif protein, KABG: koroner arter baypas, SVB: santral venöz basınç,

TARTIŞMA

Çalışmamızda KABG operasyonu yapılan hastalarda operasyon sonrasında ilk 48 saatte AF gelişen ve gelişmeyen hastalar iki gruba ayrıldı. Bu hastaların operasyon sonrasında ilk 24 saatteki ortalama SVB değerleri karşılaştırıldığında AF gelişen hasta grubunda ortalama SVB değerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p=0,008$).

KABG operasyonu sonrasında en sık görülen ritm bozukluklarından biri AF dir (8). Gelişen AF mortalite ve morbiditeyi artırır ve operasyon sonrası dönemde görülen felçlerin önemli bir nedenini oluşturur.

Daha önceki çalışmaların bazılarında kardiyak ve kardiyak olmayan cerrahiler sonrasında AF gelişmesi için yaş önemli bir etken olarak görülmüştür (9). Çalışmamızda KABG operasyonu sonrasında AF görülen ve görülmeyen iki grup arasında anlamlı olarak farklılık saptanmadı ($p=0,091$). Bunun nedeninin hasta yaş dağılımının iki grup için de aynı dağılım aralığında olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Bunun yanı sıra literatürle uyumlu olarak KABG operasyonu sonrası AF gelişen hastaların yaş ortalaması 64 ± 10 yıl olarak saptandı (2).

Erkek cinsiyetin KABG operasyonu sonrasında AF gelişmesinde risk faktörleri arasında sayılmıştır (10). Çalışmamızda KABG operasyonu sonrasında AF gelişen hastaların %71'i erkek cinsiyette idi ancak AF gelişmeyen grupta erkek cinsiyet oranı %75,7 idi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,565$).

Daha önceki çalışmalarda hasta kilosunun operasyon sonrasında AF gelişmesi üzerine etkisi gösterilmiştir (6, 11). Kliniğimizde KABG operasyonu yapılan hastaların boy ve kilo dağılımları

birbirine yakın olduğundan ve obez hastaların öncelikle yaşam tarzı değişikliği ile takip edilmesi nedeniyle operasyon sonrasında AF gelişen ve gelişmeyen hastaların boy ve kilo dağılımları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (boy, $p=0,368$; kilo, $p=0,078$).

Yapılan çalışmalarda diyabetes mellitus ve kronik akciğer hastalıkları KABG operasyonu sonrası AF gelişmesinde risk faktörü olarak tanımlanmıştır (12, 13). Çalışmamızda literatürden farklı olarak KABG operasyonu sonrasında AF gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında diyabetes mellitus ($p=0,625$) ve akciğer hastalıkları ($p=0,133$) açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların her iki gruptaki dağılımları hipertansiyon ($p=0,245$), kronik böbrek yetmezliği ($p=0,248$), periferik arter hastalığı ($p=0,848$) ve serebrovasküler hastalık öyküsü ($p=0,084$) denk idi. Kardiyovasküler risk faktörleri arasında sayılan eşlik eden hastalıklar (14) açısından iki grup arasında farklılık saptanmasa da bir diğer kardiyovasküler risk faktörü olan sigara içiciliği AF gelişmeyen hastalarda daha yüksek oranda saptandı ($p=0,033$). Yapılan çalışmalarda diyabetes mellitusun AF gelişmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (15). Çalışmamızda KABG operasyonu sonrasında AF gelişen hastaların %16,1'inde diyabetes mellitus görülmüş olsa da her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,625$).

KABG operasyonu sonrasında kan transfüzyonu ile AF gelişmesi arasında bağ kuran çalışmalar mevcuttur (16). Hastalarımızın operasyon sonunda hemoglobin ve hemotokrit değerlerinin belli seviyenin üzerinde tutulması sonucunda çalışmamızda KABG operasyonu sonrasında AF gelişen ve gelişmeyen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,349$).

Trombosit seviyeleri ve aktivitesi ile oluşan inflamatuvar yanıt reaksiyonu ve nöroendokrin aktivasyonu ile operasyon sonrası AF gelişmesi arasındaki ilişki önceki çalışmalarda gösterilmiştir (17, 18). Çalışmamızda trombosit sayıları KABG operasyonu sonrasında AF gelişmeyen grupta anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,045$). Literatürde belirtildiği gibi trombosit sayısının operasyon sonrasında kanama gibi komplikasyonların gelişmesinde etkin rol aldığı gibi oluşan inflamatuvar yanıt ve nöroendokrin aktivasyon

ile AF gelişmesinde de etkin rol aldığı görüşünderiz. Bu nedenle trombosit sayı ve fonksiyonlarının KABG operasyonu yapılan hastalarda yakın takibi gerekmektedir. Diğer kan tetkikleri ise çalışmamızda KABG operasyonu sonrasında AF gelişmesi üzerine etkili olmadığı saptandı.

SVB değerleri KABG operasyonu sonrası erken dönemde hemodinamik dengeyi gösterdiğinden dolayı mortalite ve istenmeyen olayların gelişmesi açısından önemli bir parametredir (4). Yapılan çalışmalarda KABG operasyonu sonrasında AF gelişen hastalara diğer hastalara kıyasla yaklaşık 1 litre daha fazla sıvı tedavisi verildiği saptanmıştır (19). Hastaya verilen sıvı sağ atriyum refraktör periyoda etki eder ve atriyum içerisinde hacim ve basınç artışına neden olur.

Sonuçta atriyum aritmi gelişmesi için daha hassas hale gelir (20 - 22). Sol atriyum hacim artışı ve gerilmesi de KABG operasyonu sonrasında AF gelişmesi üzerine etkin saptanmıştır (23).

Bu etkilerinin yanı sıra SVB artışı toplam vücut sıvısında artışa ve sonuçta periferik ödem, akciğer ödemi, intestinal ödeme neden olabilir ve hemotokritte düşüğe neden olarak kanın şekilli elemanlarının etkinliğine etki eder. Brain natriüretik peptid özellikle ventriküllerden salınan ve kalp yetmezliğinde kullanılan bir belirteçtir.

Ventrikül gerilimine bağlı olarak salınımı artmaktadır (24). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak KABG operasyonu sonrasında AF gelişen hastalarda SVB değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.008$). Aynı zamanda sol ventrikül geriliminin bir göstergesi olarak değerlendirilen brain natriüretik peptid düzeyleri de KABG operasyonu sonrasında AF gelişen hastalarda daha yüksek saptandı ($p=0,037$). Daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak atriyum ve ventrikülün geriliminin operasyon sonrası dönemde AF gelişmesi için risk faktörü olduğunu düşünüyoruz.

KABG operasyonu sonrasında verilen sıvı tedavisinin dengesinin iyi ayarlanması ve SVB değerinin hemodinamik stabiliteyi sağlayacak uygun düzeyde tutulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Fibrinojen düzeyleri ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcut olsa da (25) fibrinojen seviyeleri ile KABG operasyonu sonrasında AF gelişmesi arasındaki

ilişkiyi açıklayacak yeterli veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda pıhtılaşmada önemli rol oynayan fibrinojen seviyeleri KABG operasyonu sonrasında AF gelişen hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,013$). Tromboembolik olaylarda rol oynayan fibrinojenin de KABG operasyonu sonrasında AF gelişmesine etki edebileceği görüşünderiz ancak bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak KABG operasyonu sonrası dönemde sağ atriyum hacmini ve gerginliğini gösteren SVB değerinin yakın takip edilmesi ve hemodinamik dengeyi sağlayabilecek uygun seviyede tutulması gerektiğini düşünüyoruz. Bu sayede AF gibi atriyum kaynaklı aritmilerin gelişmesinin önüne geçilebileceği böylece hastalarda morbidite ve mortalitenin azaltılabileceği görüşünderiz.

KAYNAKLAR

1. Bhatt HV, Fischer GW. Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Therapeutic Options. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2015;29(5):1333-40.
2. Da Costa MAC, Lirani W, Wippich AC, et al. Comparison of two central venous pressure control strategies to prevent atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(4):297-03.
3. Schwann NM, Hillel Z, Hoefft A, et al. Lack of effectiveness of the pulmonary artery catheter in cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2011;113(5):994-02.
4. Williams JB, Peterson ED, Wojdyla D, et al. Central venous pressure after coronary artery bypass surgery: Does it predict postoperative mortality or renal failure? *J Crit Care*. 2014;29(6):1006-10.
5. Buhre W, Weyland A, Schorn B, et al. Changes in central venous pressure and pulmonary capillary wedge pressure do not indicate changes in right and left heart volume in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 1999;16(1):11-7.
6. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, Prevention, and Treatment of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(8):793-01.
7. Lomivorotov VV, Efremov SM, Pokushalov EA, Karaskov AM. New-Onset Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery: Pathophysiology, Prophylaxis, and Treatment. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2016;30(1):200-16.
8. Tinelı RA, Silva Junior JRE, Luciano PM, Rodrigues AJ, Vicente WVA, Evora PRB. Atrial fibrillation and cardiac surgery: a never ending and always controversial history. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2005;20(3):323-31.

9. Bessissow A, Khan J, Devereaux PJ, Alvarez-Garcia J, Alonso-Coello P. Postoperative atrial fibrillation in non-cardiac and cardiac surgery: An overview. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(11):2134.
10. Rader F, Van Wagoner DR, Ellinor PT, et al. Influence of race on atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2011;(4):644–52.
11. Zaman AG, Archbold RA, Helft G, Paul EA, Curzen NP, Mills PG. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: A model for preoperative risk stratification. *Circulation*. 2000;101(12):1403-8.
12. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, et al. A Multicenter Risk Index for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *J Am Med Assoc*. 2004;291(14):1720-9.
13. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg*. 1993;56(3):539-49.
14. Sevil FC. Management of endovascular treatment in spontaneous iliac artery dissections: Applications enabling classical surgery. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;28(4):601-8.
15. Kinoshita T, Asai T, Suzuki T, Kambara A, Matsubayashi K. Preoperative hemoglobin A1c predicts atrial fibrillation after off-pump coronary bypass surgery. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2012;41(1):102–7.
16. Koch CG, Li L, Van Wagoner DR, Duncan AI, Gillinov AM, Blackstone EH. Red Cell Transfusion is Associated With an Increased Risk for Postoperative Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(5):1747-56.
17. Conway DSG, Buggins P, Hughes E, Lip GYH. Relation of interleukin-6, C-reactive protein, and the prothrombotic state to transesophageal echocardiographic findings in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2004;93(11):1368-73.
18. Sbarouni E, Bradshaw A, Andreotti F, Tuddenham E, Oakley CM, Cleland JGF. Relationship between hemostatic abnormalities and neuroendocrine activity in heart failure. *Am Heart J*. 1994;127(3):607-12.
19. Kalus JS, Caron MF, White CM, Mather JF, Gallagher R, Boden WE, et al. Impact of fluid balance on incidence of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. *Am J Cardiol*. 2004;94(11):1423-5.
20. Raiten JM, Ghadimi K, Augoustides JGT, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: Clinical update on mechanisms and prophylactic strategies. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2015;29(3):806-16.
21. Koletsis EN, Prokakis C, Crockett JR, et al. Prognostic factors of atrial fibrillation following elective coronary artery bypass grafting: The impact of quantified intraoperative myocardial ischemia. *J Cardiothorac Surg*. 2011;127(6).
22. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation*. 1990;82(3):792-7.
23. Wang WH, Hsiao SH, Lin KL, Wu CJ, Kang PL, Chiou KR. Left atrial expansion index for predicting atrial fibrillation and in-hospital mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(3):796–03.
24. Farnsworth CW, Bailey AL, Jaffe AS, Scott MG. Diagnostic concordance between NT-proBNP and BNP for suspected heart failure. *Clin Biochem*. 2018; 59:50-55.
25. Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, Briasoulis A, Antoniadis C, Stefanadis C. Fibrinogen and cardiovascular disease: Genetics and biomarkers. *Blood Rev*. 2011;25(6):239-45.

ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU TANISI İLE YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE YATIRILAN OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

ASSESSMENT OF CASES ADMITTED TO THE NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT WITH LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION

Özgül BULUT, Kaan KAHRAMAN, Çağla UÇAR, Fahri OVALI

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) tanısıyla yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan bebeklerin klinik özelliklerinin ve laboratuvar bulgularının, tanı ve tedavilerinin değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Hastanemizde 2017 - 2019 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesine ASYE tanısı konularak yatırılan bebeklerin verileri retrospektif olarak dosya kayıtlarından elde edildi. Demografik özellikleri, tanı ve tedavileri analiz edildi.

BULGULAR: Çalışmaya ASYE tanısı alan toplam 57 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama gestasyon yaşı 36.8 ± 3 hafta, ortalama doğum ağırlığı 2864 ± 787 g idi. % 67 (n=38)'si term, % 33 (n=19)'ü preterm bebektir. Olguların başvuru anındaki semptom, muayene bulguları ve akciğer grafileri incelendiğinde; %67 (n=38)'inde takipne, ekspiryumda uzama ve beslenme güçlüğü, %26 (n=15)'sında öksürük, %20 (n=12)'sinde ateş, %12 (n=7)'sinde kusma, %7 (n=4)'sinde apne, %21 (n=12)'inde akciğer grafisinde havalanma artışı saptandı. Hastaların %61 (n=35)'inde nazofarengeal sürüntü örneklerinde PCR yöntemi ile solunum paneli bakıldı, bunlarında %57 (n=20)'sinde Respiratuvar sinsityal virüs (RSV) enfeksiyonu, %14 (n=5)'ünde Rhinovirüs, %3 (n=1)'ünde Metapnömovirüs pozitif saptandı. Hastaların %47 (n=27)'si yüksek akımlı oksijen, %26 (n=15)'si nazal CPAP, %58 (n=33)'i antibiyotik, %63 (n=36)'ü inhaler bronkodilatör ve hipertonic salin tedavisi aldı.

SONUÇ: Hastanemizde ASYE tanısı ile yatırılan olgularda literatürle uyumlu olarak yüksek oranda RSV enfeksiyonu saptandı. Tanının erken konulması, gereksiz antibiyotik kullanımı ve nosokomiyal enfeksiyonları önlemek açısından önem taşımaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Yenidoğan, Polimeraz zincir reaksiyonu, Respiratuvar sinsityal virüs, Solunum yolu enfeksiyonları

ABSTRACT

OBJECTIVE: The purpose of this study is to assess the clinical features, laboratory findings, diagnosis and treatments of neonates in the neonatal intensive care unit with a diagnosis of lower respiratory tract infection (LRTI).

MATERIAL AND METHODS: The data of neonates hospitalized in the neonatal intensive care unit of our hospital between 2017 and 2019 with a diagnosis of LRTI was retrospectively obtained from the file records. Demographical features, diagnosis and treatments were analyzed.

RESULTS: A total of 57 patients diagnosed with LRTI were included in the study. The mean gestational age of the patients was 36.8 ± 3 weeks and their mean birth weight was 2864 ± 787 g. The 67% (n = 38) of them were term infants and the 33% (n = 19) of them were preterm infants. When the symptoms, examination findings and chest radiographs of the cases were examined at the time of admission, tachypnea, prolonged expiration, and nutritional difficulty in 67% of cases (n = 38), cough in 26% (n = 15) of the cases, fever in 20% (n = 12) of the cases, vomiting in 12% (n = 7) of the cases, apnea in 7% (n = 4) of the cases, and increased aeration in lung imaging in 21% (n = 12) of the cases were detected. Respiratory panel using Polymerase Chain Reaction (PCR) method was investigated in nasopharyngeal swab samples of 61% (n = 35) of the patients, respiratory syncytial virus (RSV) in 57% (n = 20), rhinovirus in 14% (n = 5), and metapneumovirus in 3% (n = 1) of the cases were observed. The 47% of the patients (n = 27) received high-flow oxygen, 26% (n = 15) nasal CPAP, 58% (n=33) antibiotics, 63% (n= 36) inhaler bronchodilator and hypertonic saline treatment.

CONCLUSIONS: In accordance with the literature, a high rate of RSV infection was detected in neonates with LRTI in the neonatal intensive care unit of our hospital. Early diagnosis is important to prevent unnecessary use of antibiotics and to prevent nosocomial infections.

KEYWORDS: Newborn, Polymerase chain reaction, Respiratory syncytial virus, Respiratory tract infections

Geliş Tarihi / Received: 29.07.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 17.05.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Özgül BULUT

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı

E-mail:ozgulbulut@yahoo.com

Orcid No (Sırasıyla) : 0000-0001-9939-7375, 0000-0001-6213-8329, 0000-0002-1042-1306, 0000-0002-9717-313X

INTRODUCTION

Lower respiratory tract infection (LRTI) is one of the main causes of mortality and morbidity of neonates and breastfed infants all over the world. According to the report published by the World Health Organization in 2015, LRTI is responsible for the death of 15% of children under five years old in our country and the death of 9% of the children under five years old in the world (1). The most common causes of LRTI are viruses. Respiratory syncytial virus (RSV), parainfluenza virus (PIV) type 1, 2, 3, influenza A, influenza B, rhinovirus, and adenoviruses are the most common viruses causing LRTI during infancy (2). These infections incur a heavy burden to the national health budget due to the mortality and morbidity they cause. Since viral and bacterial pneumonia cannot be always distinguished both clinically and radiologically, the investigation of viral etiology is important to avoid unnecessary use of antibiotics and to implement antiviral treatment and vaccination against some viruses and on some selected patients (3).

In this study, assessment of clinical features, diagnosis, and treatments of neonates with LRTI and hospitalized in neonatal intensive care unit were studied.

MATERIAL AND METHOD

LRTI diagnosed neonates hospitalized in the neonatal intensive care unit (NICU) of our hospital between January 2017 - December 2019 were included in this study. Patient data were obtained retrospectively from the NICU patient files.

The demographical features, clinical findings and laboratory data of the neonates, and demographical features of maternal, pregnancy and labor complications were investigated.

The gestational ages, birth weights, 1st and 5th minute scores, sex, Apgar scores, mode of delivery, the need of hospitalization after birth, physical examination findings; tachypnea cough, wheezing and prolonged expiration, cough, fever ($>37.8^{\circ}\text{C}$), feeding difficulties, vomiting, apnea were assessed from the files. In the laboratory data, leucocyte, platelet, hemoglobin,

hematocrit, C-reactive protein values and respiratory panel using PCR method in nasopharyngeal swab (multiplex real-time PCR scanning kit) results were analyzed. Influenza A, Influenza B, Bocavirus, Enterovirus, Human Parechovirus, Adenovirus, Coronavirus, Metapneumovirus, Respiratory Syncytial Virus A/B, Rhinovirus, Parainfluenza were investigated in the respiratory panel. Leucocytes $>15000/\text{mm}^3$ and C-reactive protein $>0.5\text{mg/dl}$ were accepted as high. Chest x-rays were assessed in terms of infiltration and inflation increase in the lungs. The treatment given to patients were grouped as antibiotics, inhaled bronchodilators and hypertonic saline, oxygen, high flow oxygen, nasal continuous positive airway pressure (CPAP), and mechanical ventilation. Hospitalization periods were recorded. In addition, the cases that had >7 days of hospital stay were accepted as lengthy-hospital-stay patients. In order to find out the reasons for a lengthy hospital stay, the cases whose hospital stay days are >7 days were compared with those who had ≤ 7 days of hospital stay in terms of the demographic features of mothers and neonates. Patients with missing data were not included in the study. Since the study is retrospective and the data was scanned out of the files, informed consent forms were not taken.

Ethical Committee

This study was approved by the Istanbul Medeniyet University, Goztepe Training and Research Hospital Ethics Committee for Clinical Studies, 2020/0090.

Statistical Analysis

SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 20 (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA) software was used for statistical analysis. Descriptive statistics and frequency distributions of the variables were calculated. Continuous variables were presented as mean \pm standard deviation whereas categorical variables were presented as percentages. Categorical variables were compared using the Chi-square test, or where appropriate, Fisher's exact test. Student T-test or Mann-Whitney U test was used to compare the continuous variables after testing for normal distribution. A double-sided p-value <0.05 was accepted as significant.

RESULTS

There were 1548 neonatal admissions to our neonatal intensive care unit during the years 2017-2019. 3.9% (n=61) of these were hospitalized with the diagnosis of lower respiratory tract infection (LRTI). Four of these neonates were excluded from this study due to their missing data. The study population consisted of 57 neonates aged 7 – 94 days diagnosed with LRTI. The demographic features of neonates hospitalized with LRTI are shown in **Table 1**.

Table 1: Demographic characteristics of the neonates

Variables	n= 57
Gestational age (weeks)	36.8±3
Birth weight (gram)	2864 ± 787
Cesarean delivery	38 (67)
Preterm	19 (33)
Term	38 (67)
Gender (male)	31 (54)
Small for gestational age	4 (7)
Respiratory distress syndrome	4 (7)
Transient tachypnea of newborn	3 (5)
Hyperbilirubinemia	3 (5)
Esophageal atresia	3 (5)
Postnatal age at admission (day)	29 ± 19
Duration of hospitalization (day)	7 ± 2.7

Data are presented as mean±SD and n (%) values

The mean gestational age was 36.8 ±3 weeks (range, 29 – 41 weeks) and the mean birth weight was 2864 ± 787 g (range, 1230 – 4210 g). The study population consisted of 67% (n = 38) term infants and 33% (n = 19) preterm infants, 67% (n=38) were born by cesarean delivery, and 54% (n = 31) were male. There was respiratory distress syndrome in four cases, transient tachypnea of newborn in three cases, hyperbilirubinemia in three cases, and esophageal atresia in three cases. The mean maternal age was 28.9±6.1 years.

Three mothers had Preeclampsia, two had placenta previa, one had placenta decolman, three had gestational diabetes, two had hyperthyroid, and five had smoked in their history. Diagnostic findings and chest x-ray findings at the time of presentation indicated tachypnea, prolonged expiration, and feeding difficulty in 67% of cases (n = 38), cough in 26% (n = 15), fever in 20% (n = 12), vomiting in 12% (n = 7), apnea in 7% (n = 4), increased aeration in chest x-ray

in 21% (n = 12) and, infiltration in 11% (n=6). CRP positivity in 25% and leukocytosis in 26% of the neonates were identified. Respiratory PCR panel examination was performed using nasopharyngeal swab samples in 61% (n = 35) of the patients and revealed respiratory syncytial virus (RSV) infection in 57% of cases (n = 20), rhinovirus infection in 14% (n = 5), and metapneumovirus infection in 3% (n = 1). Among the RSV-positive patients, 65% (n = 13) were pre-term neonates (**Table 2**).

Table 2: Physical examination, lung imaging and laboratory findings of the neonates

Physical examination	n (%)
Tachypnea	38 (67)
Prolonged expiration	38 (67)
Feeding difficulty	38 (67)
Cough	15 (26)
Fever	12 (20)
Vomiting	7 (12)
Apnea	4 (7)
Chest X-ray	
Increased aeration	12 (21)
Infiltrations	6 (11)
Laboratory findings	
High leukocytosis (>15000/mm ³)	15 (26)
C-reactive protein positive (>0.5)	14 (25)
Virus scan by the PCR method	35 (61)
RSV positive	20 (57)
Rhinovirus positive	5 (14)
Metapneumovirus positive	1 (3)

Data are presented as n (%) values

High-flow oxygen was applied in 47% of the patients (n = 27), 26% (n = 15) received CPAP, 58% (n = 33) received antibiotics, and 63% (n = 36) received inhaler bronchodilator and hypertonic saline treatment (**Table 3**).

Table 3: Treatment type of the neonates

Treatment type	n (%)
Inhaled bronchodilators and nebulized hypertonic saline solution	36 (63)
Antibiotics	33 (58)
High-flow oxygen	27 (47)
Nasal continuous positive airway pressure	15 (26)
Ventilation support	2 (3.5)

Data are presented as n (%) values

The mean period of hospitalization in the NICU was 7± 2.7 days. In addition, the cases whose hospital stay days are >7 days were compared with those who had ≤7 days of hospital stay.

No significant difference was identified between the two groups in terms of gestational age,

birth weight, low birth weight (<2500 grams), sex, way of birth, maternal age, smoking during pregnancy (**Table 4**). All infants were discharged from the hospital in our study.

Table 4: Demographic characteristics of long-term hospitalized neonates and short-term hospitalized neonates

	Hospitalization		p
	≤7 days (n=35)	>7 days (n=22)	
Gestational age (weeks)	37.1±3.3	36.4±2.42	0.12
Preterm	9 (47.4)	10 (52.6)	0.12
Gestational age (<32 weeks)	5 (71.4)	2 (28.6)	0.70
Birth weight (gram)	2903±817.3	2802.2±752.5	0.46
Low Birth weight (<2500 gram)	12 (60)	8 (40)	0.87
Gender (male)	23 (74.2)	8 (25.8)	0.03
Cesarean delivery	24 (63.2)	14 (36.8)	0.70
Need of hospitalization after birth	10 (47.6)	11 (52.4)	0.10
Maternal age, (years)	28.4±6.8	29.6±4.7	0.36
Smoking in Pregnancy	5 (100)	0 (0)	0.15

Data are presented as mean±SD and n (%) values

DISCUSSION

RSV is the most frequently observed respiratory tract infection agent in neonates and infants worldwide. Following the neonatal period, it is the second most common cause of infant deaths after malaria (4). Its prevalence is 5.2/1000, and 26/1000 in neonates younger than one-month-old (5). Hacimustafaoglu et al. (6) reported that in 671 LRTI inpatients under 24 months, RSV prevalence was identified as 37.9 % of whom 0-3 month infants constituted 38.3%. In the study of Turkish Neonatal Society (7) which included 3464 patients under 24 months and hospitalized with LRTI diagnosis and who did not receive RSV prophylaxis, RSV prevalence was found to be 16.9%, was seen that RSV infection peaked in 0-3 months and during January-March. In our study as well, a high rate of RSV positivity was detected in neonates who were hospitalized with LRTI diagnosis and who were monitored for the respiratory panel in their nasopharyngeal swab samples using the PCR method for etiology. Every year, RSV infection causes 48.000-74.500 deaths in < 5-year-old infants and 99% of RSV-related deaths occur in developing countries (8). The neonatal mortality rate is 2-3%, the mortality rate between one-month-olds and one-year-olds is 6-7% (9).

In the multi-center study of Alan et al. (10), the rate of RSV-related mortality is reported as 1.2% in our country. All infants were discharged from the hospital in our study. Clinical findings may range from mild upper respiratory tract infec-

tion or otitis media to life-threatening lower respiratory tract infections. RSV, especially in winter, causes serious LRTI in infants and young children and it is considered the most common reason for bronchiolitis and pneumonia during infancy (11). 87 % of all infants younger than 18 months and 100% of all infants younger than the age of 3 years are infected with RSV (12).

Although antibodies against RSV develop in the following years, reinfections with RSV may occur (13). The first six-month period is critical and the most severe disease is observed then (5).

Being under 2 years old, low birth weight, prematurity, the existence of an underlying chronic disease, lack of breastfeeding, malnutrition, hypovitaminosis D, low socioeconomic status, crowded areas, winter season, lack of health services, active and passive smoking, air pollution, and inadequate immunization are the risk factors for RSV infection (14, 15). Besides, boys are twice more sensitive to LRTI as compared to girls. This can be explained by the fact that boys have narrower airways during the first months of life (16). Similarly, in our study 54% of the hospitalized infants were boys.

Rhinovirus infection in 14% and metapneumovirus infection in 3% positivity were detected in neonates with LRTI diagnosis in our study. Okulu et al. (17), reported that in 81 neonates who were admitted to Neonatal Intensive Care Unit (NICU) with LRTI, rhinovirus prevalence was found as 6%. While RSV is the most common factor for bronchiolitis in young children, rhinovirus is a factor in the exacerbation of asthma in older children (18). In a study by Sancaklı et al. (19), human metapneumovirus was identified 6.9% in children with LRTI.

Just like RSV, metapneumovirus causes colds, bronchiolitis, and pneumonia in newborns, but less frequently. In patients with viral lower respiratory tract infection, a runny nose starts first followed by cough, mild fever, and wheezing. If progressive, cough and wheezing increase, air hunger and retractions start, frontal and rear diameter of the chest increases, tachypnea, cyanosis, and apnea attacks develop (20). In our study, the most common symptoms in LRTI patients were found to be tachypnea, prolonged

expiration, and feeding difficulty. RSV is generally self-remitting and rarely causes death in normal infants. However, disease and death rates increase severely in patients with congenital heart disease, chronic lung disease, inadequate immunization, hypoxia, and who are premature or less than 6 weeks old (21). 57% of the RSV-positive patients in our study were preterm babies and the gestation age of 88% of them was between 30-35 weeks. This result shows that immunoglobulin prophylaxis is important because the RSV positivity rate is high in those who have a history of premature birth and in those who did not receive immunoglobulin prophylaxis.

In the diagnosis of RSV infection, laboratory tests are non-specific. The complete blood count is not specific. There may be a mild increase in C-reactive protein (CRP). In chest x-ray, increased inflation, a flattened diaphragm, infiltrations, patchy atelectasis, and increased peribronchial shades may be observed. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (22) recommends the RSV diagnosis to be made with detailed patient history and physical examination, laboratory and radiological tests for severe bronchiolitis cases which necessitates hospitalization in intensive care unit or for atypical bronchiolitis cases. The number of white blood cells may be normal or high in RSV-infected patients (2, 23). In our study, leukocytosis was observed in 26% and CRP positivity was observed in 25% of the LRTI patients, CRP positivity was in 40% and leukocytosis was in 13% of RSV positive patients. Our study supports that acute phase reactants increase viral infections. Although most chest x-rays were non-specific, hyperinflation was identified in 21% and infiltration was identified in 11% of our patients.

Viral bronchiolitis is a self-limiting disease in most infants and there is generally no need for a test of RSV or other pathogens. Rapid diagnosis of a virus, for definitive diagnosis, especially for inpatients, should be carried out to decrease empirical antibiotics and to prevent nosocomial contamination, isolation, and infection control (24). The gold standard for RSV diagnosis is viral culture but in nasal secretions, polymerase chain

in reaction (PCR) or RSV antigen with immunofluorescence method may also be used. The sensitivity of these methods with respect to culture is 50-96% (frequently 80-90%) (25, 26). Routine RSV culture is not carried out in our country. In our study, the nasal secretion aspiration samples were studied with the PCR method.

Viral LRTI treatment is supportive and includes regulating the oxygenation of the patient, providing nutrition and hydration, and close monitoring of the patient in terms of complications. Acting quickly in the treatment of symptoms may cause unnecessary use of antibiotics, steroids, or inhaled bronchodilators. According to the guide published by American Pediatrics Academy in 2014 (27) and the NICE guide (19), treatments other than nutrition and oxygen support are not effective. An inhaled bronchodilator is not routinely recommended for Viral LRTI patients. Bronchodilators can be tried if there is an individual or family atopy history or wheezing is the most explicit symptom. If a specific response is not observed, these should be discontinued. Routine use of nebulized adrenaline, systemic or inhaled corticosteroids leukotriene receptor antagonists and Heliox is not recommended (22, 27). In one study, the use of leukotriene receptor antagonists (montelukast) following RSV bronchiolitis was effective on persistent wheezing (28). In the treatment of infants hospitalized more than 72 hours mucolytic nebulized hypertonic saline treatment was shown to be effective (29). According to AAP (27), hypertonic saline treatment can be recommended for long-term inpatients. Antibiotics are not used. Antibiotics should be used only in cases of secondary bacterial infection (27). In our study, it was found that inhaled bronchodilator treatment is widely used. This may be because prolonged expiration is high in patients with LRTI diagnoses. It was also found that antibiotics are frequently used. One possible reason for this was that the respiratory panel test could not be used in some LRTI inpatients; another reason was that the clinical symptoms of some patients were severe, acute phase reactions were positive, and we could not exclude bacterial infections until the respiratory panel test results were received. In our study, mechanical ventilation treatment was implemented

in two RSV-positive cases who were born at 30-32 gestation weeks. This may indicate that RSV infection progresses more severely in premature infants. Ribavirin is an aerosol virostatic medication that prevents RSV virus protein synthesis, but it is unavailable in our country. AAP does not recommend its routine use because it does not affect mortality, causes toxic damage to the environment, is expensive, is difficult to implement (27). Palivizumab is an anti-RSV monoclonal antibody against RSV is indicated in high-risk infants. Monthly use of Palivizumab in RSV during high season reduces the hospitalization period related to RSV infection.

Palivizumab treatment is recommended in infants born earlier than twenty-nine weeks, in premature with chronic lung diseases, in some congenital heart diseases, in congenital airway disorders, and some neuromuscular diseases (30).

Every year, in the United States of America 91.000 children are hospitalized due to RSV infections, and 300 million dollars are spent on their treatment (31). In a multicenter study in our country, the frequency of hospitalization due to RSV was found to be 13.4 / 1000 under 2 years of age (6). When a cost-benefit analysis of the rapid diagnosis of the causes of viral respiratory tract infections is made, it was identified that the use of rapid tests in diagnosing respiratory tract infections is beneficial in many respects. Rapid diagnosis of viruses prevents unnecessary use of antibiotics and thus prevents the growth of bacteria that are resistant to antibiotics and it shortens the hospitalization period of the patients by leading the patients to appropriate treatment as a result of correct diagnosis (32). The spread of the viruses can be prevented with very simple solutions such as isolating RSV patients in single rooms, designating a certain group of nurses to these patients, washing hands before and after contact with patients, wearing a gown, gloves, and protective masks, and restricting visitors.

Rapid diagnosis of viruses in cases hospitalized in neonatal intensive care units with LRTI diagnosis prevents unnecessary use of antibiotics and thus prevents the growth of bacteria resistant to antibiotics and it shortens the hospitalization

period of the patients by leading the patients to appropriate treatment as a result of correct diagnosis.

LIMITATIONS

This was a retrospective study based on medical records. Another limitation of our study is that Respiratory PCR panel examination was not performed using nasopharyngeal swab samples in all of the neonates who were hospitalized with LRTI diagnosis and impaired the ability to gather information about the incidence of RSV and the other viruses.

REFERENCES

1. World Health Statistics 2015. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/gho-documents/world-health-statistic-reports/world-health-statistics-2015.pdf>
2. Hatipoğlu S, Arıca S, Çelik Y, ve ark. Alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla hastanemize yatırılan olgularda RSV enfeksiyonu sıklığı ve klinik özellikleri. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*. 2009;11:38-44.
3. Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DF, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Pediatrics*. 2013;132(1):28-36.
4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
5. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*. 2013;132(2):341-48.
6. Hacımustafaoğlu M, Celebi S, Bozdemir SE, et al. RSV frequency in children below 2 years hospitalized for lower respiratory tract infections. *Turk J Pediatr*. 2013;55(2):130-39.
7. Turkish Neonatal Society. The seasonal variations of respiratory syncytial virus infections in Turkey: a 2-year epidemiological study. *Turk J Pediatr*. 2012;54(3):216-22.
8. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. RSV Global Epidemiology Network. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390(10098):946-58.
9. Scheltema NM, Gentile A, Lucion F, et al. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob Health*. 2017;5(10):984-91.

- 10.** Alan S, Erdeve O, Cakir U, et al. TurKNICU-RSV Trial Group. Outcome of the Respiratory Syncytial Virus related acute lower respiratory tract infection among hospitalized newborns: a prospective multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(13):2186-93.
- 11.** Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus--a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45(3):331-79.
- 12.** Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:1545-55.
- 13.** Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB. Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. *J Infect Dis.* 1997;175(4):814-20.
- 14.** Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics.* 2011;127(6):1513-20.
- 15.** Dixon DL. The role of human milk immunomodulators in protecting against viral bronchiolitis and development of chronic wheezing illness. *Children (Basel).* 2015;2(3):289-304.
- 16.** Weissenbacher M, Carballal G, Avila M, et al. Etiologic and clinical evaluation of acute lower respiratory tract infections in young Argentinian children: an overview. *Rev Infect Dis.* 1990;12(8):889-98.
- 17.** Okulu E, Akduman H, Tunç G, ve ark. Viral Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Nedeniyle Yatırılan Yenidoğanların Epidemiyolojik ve Klinik Özellikleri. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.* 2018;12(1):31-5.
- 18.** Rawlinson WD, Waliuzzaman Z, Carter IW, Belessis YC, Gilbert KM, Morton JR. Asthma exacerbations in children associated with rhinovirus but not human metapneumovirus infection. *J Infect Dis.* 2003;187(8):1314-18.
- 19.** Sancaklı Ö, Yenigün A, Kırdar S. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonunda Nazofaringeal Örneklerde Polimeraz Zincir Reaksiyonu Sonuçları. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi.* 2012;6(3): 84-9.
- 20.** Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(1):74-98.
- 21.** Vandini S, Biagi C, Lanari M. Respiratory Syncytial Virus: The Influence of Serotype and Genotype Variability on Clinical Course of Infection. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1717.
- 22.** National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Bronchiolitis: Diagnosis and Management of Bronchiolitis in Children. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015.
- 23.** Kayıran MS, Palaoğlu E, Gürakan B. Bronşiyolit tanısıyla izlenen küçük çocuklarda RSV sıklığı, klinik ve laboratuvar özellikleri. *Türk Pediatri Arşivi.* 2010;45(3):252-56.
- 24.** Drysdale SB, Green CA, Sande CJ. Best practice in the prevention and management of paediatric respiratory syncytial virus infection. *Ther Adv Infect Dis.* 2016;3(2):63-71.
- 25.** Chartrand C, Tremblay N, Renaud C, Papenburg J. Diagnostic Accuracy of Rapid Antigen Detection Tests for Respiratory Syncytial Virus Infection: Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2015;53(12):3738-49.
- 26.** Somerville LK, Ratnamohan VM, Dwyer DE, Kok J. Molecular diagnosis of respiratory viruses. *Pathology.* 2015;47(3):243-49.
- 27.** Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2014;134(5):1474-502.
- 28.** Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(8):854-60.
- 29.** Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, Wainwright C. Nebulized Hypertonic Saline for Acute Bronchiolitis: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2015;136(4):687-701.
- 30.** Türk Neonatoloji Derneği Palivizumab ile RSV Profilaksisi Çalışma Grubu. Türk Neonatoloji Derneği Palivizumab Profilaksisi Önerileri, 2014.
- 31.** Buraphacheep W, Britt WJ, Sullender WM. Detection of antibodies to respiratory syncytial virus attachment and nucleocapsid proteins with recombinant baculovirus-expressed antigens. *J Clin Microbiol.* 1997;35(2):354-57.
- 32.** Ginocchio CC, McAdam AJ. Current Best Practices for Respiratory Virus Testing. *J Clin Microbiol.* 2011; 49(9):44-8.

KRANİYAL LEZYONLARIN AYIRICI TANISINDA MAGNETİK REZONANS SPEKTROSKOPİNİN ÖNEMİ VE PATOLOJİ SONUÇLARI İLE KORELASYONU

THE IMPORTANCE OF MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CRANIAL LESIONS AND ITS CORRELATION WITH PATHOLOGY RESULTS

Serhat YILDIZHAN¹, Adem ASLAN¹, Mehmet Gazi BOYACI¹,
Çiğdem Özer GÖKASLAN², Usame RAKİP¹, Kamil Anıl KILINÇ¹

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Kranial lezyonlarda tedavi algoritmasının belirlenmesinde operasyon öncesi tanı çok önemlidir. Bu çalışma ile preoperatif yapılan görüntüleme yöntemlerinden magnetik rezonans spektroskopisi sonuçlarının patoloji sonuçları ile karşılaştırılması ile tanı koymadaki etkinliğinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2016 - 2019 yılları arasında kliniğimizde kranial yer kaplayıcı lezyon nedeniyle opere edilen 75 hasta içerisinde operasyon öncesi magnetik rezonans spektroskopisi görüntülemesi yapılan 35 hasta çalışmaya alındı. Biyokimyasal metabolit olarak N-asetil aspartat, kreatin, kolin ve laktat değerleri hesaplandı ve bu değerlere göre konulan preoperatif tanıları postoperatif patoloji sonuçları ile karşılaştırılarak literatür eşliğinde tartışıldı.

BULGULAR: Çalışmaya 20 erkek, 15 kadın toplam 35 hasta dahil edildi. Hastaların yaş aralığı 18 - 82 arasında idi. Magnetik rezonans spektroskopisi sonucunda 29 hastada yüksek gradeli glial tümör tanısı kondu. Operasyon sonrası değerlendirme sonucunda 27 hastanın magnetik rezonans spektroskopisi sonucu ile patoloji sonuçları uyumlu bulunurken 8 hastada farklılıklar görüldü. Yüksek gradeli glial tümörlerde kolin piki ve kolin/NAA oranında belirgin artma dikkat çekti.

SONUÇ: Kranial lezyonların ayırıcı tanısında yapılan magnetik rezonans spektroskopisi ile elde edilen preoperatif değerlendirmeler ile patolojik tanı arasında yüksek oranda korelasyon mevcuttur.

ANAHTAR KELİMELER: Tümör, Spektroskopisi, Cerrahi, Patoloji

ABSTRACT

OBJECTIVE: Preoperative diagnosis is very important in determining the treatment algorithm in cranial lesions. The aim of this study is to compare the results of magnetic resonance spectroscopy, which is one of the preoperative imaging methods, with the results of pathology and to reveal its effectiveness in diagnosis.

MATERIAL AND METHODS: Thirty five patients who underwent preoperative magnetic resonance spectroscopy imaging among 75 patients who were operated for cranial lesions in our clinic between 2016 - 2019 were included in the study. N-acetyl aspartate, creatine, choline and lactate values were calculated as biochemical metabolites, and preoperative diagnoses made according to these values were compared with postoperative pathology results and discussed in the light of the literature.

RESULTS: A total of 35 patients, 20 male and 15 female, were included in the study. The age range of the patients was between 18 - 82. As a result of magnetic resonance spectroscopy, 29 patients were diagnosed with high grade glial tumors. As a result of the postoperative evaluation, the magnetic resonance spectroscopy results of 27 patients were found to be compatible with the pathology results, while differences were observed in 8 patients. A significant increase in choline peak and choline / NAA ratio was noted in high-grade glial tumors.

CONCLUSIONS: There is a high correlation between the preoperative evaluations obtained by magnetic resonance spectroscopy which is used in the differential diagnosis of cranial lesions, and the pathological diagnosis.

KEYWORDS: Tumor, Spectroscopy, Surgery, Pathology

Geliş Tarihi / Received: 06.01.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 26.05.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Serhat YILDIZHAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı

E-mail: serhatyildizhan07@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla) : 0000-0001-9394-5828, 0000-0001-9432-5399, 0000-0001-7329-2102, 0000-0001-5345-1735, 0000-0001-7494-0335, 0000-0001-7059-0550

INTRODUCTION

The definition of cranial space-occupying lesions includes many different disease groups. Differential diagnosis of these diseases is very important. Especially the differentiation of tumor-like lesions that can be confused with neoplasms has very important results in terms of treatment and survival. The success of postoperative radiotherapy or chemotherapy directly affects the size of the excised tumor. Clarifying the preoperative diagnosis is of great importance in surgical planning.

Magnetic resonance imaging (MRI) is the first imaging method used in the differential diagnosis of cranial lesions. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) has become available after the use of MRI (1). The basic principle of MRS is that it gives results through tissue biochemistry and metabolism. MRS was first used in the clinic in 1960. It can be applied using single voxel or multivoxel imaging techniques (2). Correct placement of the voxel is important. Multiple regions can be evaluated simultaneously with multivoxel, larger volumes can be studied; however, the examination takes longer. In voxel selection, measurement should be made from the place where the pathology is most obvious. As the voxel value increases, the amount of tissue and signal it contains also increases.

The pathological tissue entering into the voxel should be increased as much as possible and the normal brain tissue surrounding the lesion should be less (3).

In this study, it was aimed to demonstrate the specificity and diagnostic success of MRS used in imaging cranial lesions by comparing the diagnoses obtained by evaluating the peaks of metabolites in the proton MRI spectrum obtained from abnormal brain tissues and the pathology results obtained after the operation.

MATERIAL AND METHOD

Among the 75 patients diagnosed with cranial lesions in our clinic between 2016 and 2019, 35 patients who had preoperative MRS imaging were included in the study. Patients who were diagnosed for the first time, who had not un-

dergone previous surgery, who did not receive radiotherapy or chemotherapy and who had a single cranial lesion above the age of 18 were included in the study and patients who did not meet these criteria and those who had another known organ mass that could have metastasis were excluded. Contrast enhanced MRI and MRS were performed in all patients before the operation. A Philips brand (Philips Achieva, Philips Medical System) device was used for this shooting. Multivoxel proton spectra were obtained by MRS using 1.5 Tesla MRI.

Based on previous studies in MRS, it was decided to study N-Acetyl aspartate (NAA), creatinine, choline and lactate metabolites.

Peak intensities and areas on normal and pathological brain tissues were measured on the obtained spectra. NAA, creatinine, choline and lactate values obtained from pathological regions were compared with NAA, creatinine, choline and lactate values obtained from normal brain parenchyma and their ratios were determined. In the light of these rates, the diagnoses reported in the postoperative pathology reports were compared.

Ethical Committee

This study was conducted after the approval of Afyonkarahisar Health Sciences University Ethics Committee (05.06.2020, 2020/243).

RESULTS

Of the 35 cases evaluated in the study, 20 cases were male and 15 cases were female. The age range of the cases was 18 - 82 (mean: 56.12). The lesion was on the right in 19 patients. As a result of MRS measurements, 25 cases were diagnosed with high-grade glial tumor, 5 cases with low-grade glial tumor, 2 cases with oligodendroglioma, 1 case with hematoma, 1 case with metastasis, and 1 case with lymphoma. Pathology diagnosis was made by open surgery or stereotaxic biopsy. According to the pathology reports, 23 cases were diagnosed with high-grade glial tumor, 3 cases with low-grade glial tumor, 3 cases with oligodendroglioma, 2 cases with metastasis, 2 cases of hemorrhage, 1 case of lymphoma and 1 case of granulomatous disease (**Table 1**).

Table 1: General Characteristics Of The Patients

NO	AGE	GENDER	MRS RESULT	PATHOLOGY RESULT
1	75	M	HIGH GRADE	GBM WHO GRADE 4/4
2	40	M	CHO↑ NAA↓ CHO/CR↑ CHO/NAA↑ HIGH GRADE	GBM WHO GRADE 4/4
3	68	M	CHO/NAA >1.2 HIGH GRADE	GBM WHO GRADE 4/4
4	74	F	CHOTNAA↓, NAA/CR <1.6, NAA/CHO <1.2 OLIGODENDROGLIOM	OLIGODENDROGLIOM GRADE 2
5	62	F	CHO/NAA >2.11 HIGH GRADE	GBM WHO GRADE 4/4
6	60	F	CHO/NAA >3 HIGH GRADE	GBM WHO GRADE 4/4
7	56	F	CHO/CR↑ NAA/CR↓ HIGH GRADE	OLIGODENDROGLIOM GRADE 2/3
8	35	M	CHO: 3.43, CR: 1.21, NAA: 2.04, CHO/NAA: 1.68 HIGH GRADE	GBM WHO GRADE 4/4
9	18	F	CHO/NAA: N, INOSITOL↑, LAC↑, CORTICAL DYSPLASIA	CORTICAL DYSPLASIA
10	82	M	CHO/CR: 2-2.5 LIPIT↑ LAC↑ HIGH GRADE	GBM WHO GRADE 4/4
11	73	M	CHO↑, CHO/NAA >1, HIGH GRADE	GBM WHO GRADE 4/4
12	77	M	CHO/NAA >1.5 LOW GRADE	HEMATOMA
13	46	F	CHO/NAA >7, CHO/CR >3.5 HIGH GRADE	GRANULOMATOUS DISEASE TUBERCULOSIS
14	33	F	LIPIT↑ LAC↑ LOW GRADE	LOW GRADE, DIF. ASTROSTIOM GRADE 2/4
15	55	M	LOW GRADE	GBM WHO GRADE 4/4
16	18	M	CHO/NAA >1.5 LOW GRADE	LOW GRADE
17	58	M	NAA↓, CHO: N, LIPIT↑, LAC↑, LOW GRADE	HEMATOMA
18	66	F	CHO/NAA >1.5, NAA↓, HIGH GRADE	GBM WHO GRADE 4/4
19	53	M	CHO/NAA: 4.6 LYMPHOMA	GBM WHO GRADE 4/4
20	73	M	CHO↑, CHO/NAA >1.5 HIGH GRADE	GBM WHO GRADE 4/4
21	56	F	CHO/NAA 16, CHO/CR >1.2 HIGH GRADE	GBM WHO GRADE 4/4
22	64	M	CHO/CR 11, CHO/NAA 15 HIGH GRADE	GBM WHO GRADE 4/4
23	72	F	CHO/NAA 1.2 THIGH GRADE	LYMPHOMA
24	66	F	CHO: 1, CHO/NAA: 1, CHO/CR: 1, HIGH GRADE	ADENOCARCINOMA
25	26	M	NAA/CR <1.6, NAA/CHO <1.2, CHO/CRE: 1.53, LOW GRADE	DIF ASTROSTIOM GRADE 2/4
26	24	M	CHO↑, NAA↓, CHO/CR↑, NAA/CR: 1, HIGH GRADE	GBM WHO GRADE 4/4
27	31	M	CHO/CR: 5.4, CHO/NAA 5.56 HIGH GRADE	ASTROSTIOM GRADE 2
28	60	M	CHO/CR: 6.5, CHO/NAA 0.5 METASTASIS	ADENOCARCINOMA
29	68	F	CHO/NAA >1.2, HIGH GRADE	GBM WHO GRADE 4/4
30	62	F	CHO/CR: 1, CHO/NAA: 1, HIGH GRADE	GBM WHO GRADE 4/4
31	67	M	HIGH GRADE	GBM WHO GRADE 4/4
32	80	F	CHOT, NAA↓, CHO/CR: 1, CHO/NAA: 1, HIGH GRADE	GBM WHO GRADE 4/4
33	75	F	CHO/NAA >1.2 HIGH GRADE	GBM WHO GRADE 4/4
34	40	F	CHOT, NAA↓, NAA/CR <1.6, NAA/CHO <1.2 OLIGODENDROGLIOM	GBM WHO GRADE 4/4
35	68	F	CHO/NAA: 2.11, HIGH GRADE	GBM WHO GRADE 4/4

In 22 of 25 cases diagnosed with high grade glial tumor after MRS, the pathology result was compatible with the diagnosis. Choline peak and NAA decrease were observed in all 22 cases (Figure 1).



Figure 1: 35 years old male patient.
a. Intraaxial lesion in the left frontal lobe at the level of the superior and middle frontal gyri. MRI axial section T2AG image.
b. MRI Coronal section T2AG image
c. Peak waves of metabolites measured after MRS.

The mean choline / NAA was found to be > 3. Other cases were reported as oligodendroglioma, granulomatous disease and lymphoma. The mean peak levels obtained from the lesion area were measured as NAA: 1.56, creatinine: 1.84 and choline: 4.2. Choline / NAA: 2.68, choline / creatinine: 2.28 and creatinine / NAA: 1.17. While a significant decrease was observed in NAA levels due to neuronal loss in these regions, a moderate decrease was observed in creatinine levels. The increase in choline values was measured.

Mean peak levels of these cases were found to be NAA: 4.26, choline: 2.42, creatinine: 2.24, choline / NAA: 0.56, choline / creatinine: 1.08, and creatinine / NAA: 0.52 in the analysis of normal-appearing brain parenchyma.

Choline: 2.24, creatinine: 0.62 and NAA: 0.31 were measured in MRS in one patient. An approximately seven-fold increase in the choline / NAA ratio was found, and the patient was reported as a high grade glial tumor. Postoperative pathology result was reported as granulomatous disease (Tuberculosis) (Figure 2).

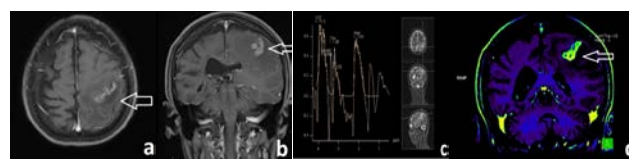


Figure 2: 46-year-old female patient.
a. MRI axial section view of the lesion with vasogenic edema around the parietal lobe postcentral gyrus with heterogeneous irregular contrast enhancement
b. MRI Coronal section T2AG image
c. Peak waves of metabolites measured after MRS
d. Lesion image taken after MRP.

Although there was no choline peak in one patient, it was stated that there might be a low-grade glial tumor due to decreased NAA, lipid and lactate peak, and the pathology result of the patient was hematoma. During the follow-up, no lesion suggesting a tumor was observed in the control MRI. In another case, high-grade glial tumor was considered due to choline / NAA > 1.2, and the pathology result was reported as lymphoma. In the examination of MRS in 2 cases with pathology results, choline peak was observed in 1 case and choline / NAA and choline / Creatinine ratios were increased, while the choline / NAA ratio was low in the other case. When the postoperative pathological diagnoses were compared with MRS, it was found that 77% (27 of 35 patients were compatible).

DISCUSSION

When faced with a cranial space-occupying lesion, the first thing to do is to make the pre-operative diagnosis as accurately as possible in terms of treatment planning. Especially the differentiation of tumor-like lesions that can be confused with neoplasms has very important results in terms of treatment and survival. Pre-operative comprehensive imaging is one of the

factors affecting diagnosis and success. Imaging enables staging, formulating preoperative strategies, monitoring treatment response, and obtaining information critical to postoperative surveillance and prognosis (4). Therefore, imaging methods form the basis of preoperative planning, postoperative evaluation, radiotherapy planning and post-treatment surveillance (2).

MRI is the first imaging method used in the differential diagnosis of cranial lesions. In recent years; Magnetic resonance perfusion (MRP) imaging, which provides information about tissue microcirculation, MRS, which provides information about tissue biochemistry and metabolism, and diffusion imaging of microscopic water movement have been developed (5). MRP imaging is much more successful and reliable in showing pseudoprogression (6). The combination of MRI and positron emission tomography (PET) is important both in the initial treatment planning and in treatment planning after recurrence (7). Increased cell density in malignant brain tumors leads to the restriction of water diffusivity and lower Apparent Diffusion Coefficient (ADC) signal values (8).

MRS is a non-invasive diagnostic method that monitors metabolic changes in brain tumors (9, 10). Although a tumor-specific metabolite has not been identified to date, some markers have been identified for tumor characterization. These are NAA showing neuronal integrity, choline, a cell membrane synthesis marker, creatinine, a bioenergy storage marker, and lactate, a product of anaerobic glycolysis (11).

Although the incidence of central nervous system tumors is between 10-17 per 100,000 on average, 9% of tumor-related deaths are caused by tumors of this system. Cerebral gliomas in this group constitute approximately 24% of primary brain tumors with a worldwide case incidence rate. Meningiomas are the second most common intracranial tumors in the adult group, and these two groups constitute an important part of all cancer morbidity and mortality (12).

In brain tumors, generally decreased NAA, increased choline and again decreased creatinine signal are detected. Similar results were obtained

in the study conducted by Esen et al. (13). In our study, the mean peak levels obtained from the tumoral region were NAA: 1.56, creatinine: 1.84 and choline: 4.2, choline / NAA: 2.68, choline / creatinine: 2.28 and creatinine / NAA: 1.17. While a significant decrease was observed in NAA levels due to neuronal loss in these regions, a moderate decrease was observed in creatinine levels. The increase in choline values was measured. The mean peak levels of these cases in the analysis performed from normal appearing brain parenchyma were NAA: 4.26, choline: 2.42, creatinine: 2.24, choline / NAA: 0.56, choline / creatinine: 1.08 and creatinine / NAA: 0.52. The choline / NAA ratio may not always be increased in gliomas. This is because gliomas have different metabolic properties (14). In our study, 23 patients were reported as high-grade glial tumors as a result of preoperative MRS, and decreased NAA, increased choline and decreased creatinine levels were measured in all of these patients. Postoperative pathology reports showed that 2 patients had low grade astrocytoma, one patient had lung metastasis, and one patient had granulomatous disease. Although it was reported that there was no choline peak in one patient, the choline / NAA ratio was normal and the patient could have non-tumor pathologies in the preoperative MRS, the pathology result was a low-grade glial tumor.

The association of choline, whose value increases as a result of the increase in cellular membrane synthesis, and a decrease due to neuron loss, is the distinguishing feature of actively growing malignant brain neoplasms (15). As the malignancy of gliomas increases, NAA and creatinine levels decrease, while choline, lipid and lactate peaks increase. In our study, 96% of the patients with high-grade tumors (Glioblastoma multiforme WHO (World Health Organization) Grade 4/4) had high choline and decreased NAA, and choline / NAA ratios were found to be 4.53 on average.

It is not easy to differentiate calcified granuloma due to tuberculosis by imaging findings. Neurocysticercosis, metastases, lymphoma, toxoplasma, glioblastoma multiforme and pyogenic abscess should be considered in the differential diagnosis. Tuberculomas include a hyperintense

se rim in MRI, a hypointense area in the center, perilesional vasogenic edema and annular structures (16). In MRS, a decrease in NAA / creatinine, a slight decrease in NAA / choline, and an increase in lipid and lactate peaks are usually observed (17). In most recent studies, a single peak peak of 3.8 ppm is observed in the area representing lipids and glutamine in most tuberculomas, and this is absent in most malignant tumors. This peak is a sign for distinguishing lesions, but this peak is extremely difficult to measure (18). In one of our patients, choline / NAA: 7.22 and choline / creatinine: 3.61 were found and the pathology result of the patient reported as a high-grade mass was granulomatous disease, tuberculosis.

Lipid resonances become more pronounced in the presence of necrosis in cranial metastatic lesions. However, since lipid resonance can be seen in high-grade glial tumors, it is difficult to distinguish between two tumor groups with this finding only by MRS. Other imaging methods should also be used. In our study, choline peak was observed in MRS in 1 case, it was called high-grade glial tumor because choline / NAA and choline / creatinine were increased, but it was interpreted as carcinoma metastasis in the pathology report.

Choline / Creatinine ratio is used in many studies to distinguish between low-grade glial tumor and high-grade glial tumors. However, since these findings are nonspecific and may change in other lesions of the central nervous system, their use alone in the differential diagnosis may give incorrect results (19).

This study was carried out to investigate the success of imaging methods for the diagnosis of cranial lesions. The low number of cases may cause negativity. Again, the interpretation of spectroscopy reports by different radiologists may cause negativity.

It should be kept in mind that MRS alone may not be used in the differential diagnosis of cranial space-occupying lesions, and it is seen that highly accurate results can be obtained when it is used together with MRI and other advanced examination methods in the evaluation of brain tumors, differentiation and staging from other non-tumoral lesions.

REFERENCES

1. Fink JR, Muzi M, Peck M, Krohn KA. Continuing education: Multimodality brain tumor imaging - MRI, PET, and PET / MRI. *J Nucl Med.* 2015;56:1554-61.
2. Warren KE. NMR spectroscopy and pediatric brain tumors. *Oncologist.* 2004;9(3):312-18.
3. Tosun A, Serifoglu I. Imaging of Central Nervous System Tumors. *Acta Med Alanya.* 2018;2(1):56-61.
4. Najjar AM, Johnson JM, Schellingerhout D. The emerging role of amino acid PET in neuro-oncolgy. *Bioengineering (Basel).* 2018;5(4):104.
5. Aksoy FG, Yerli H. Dynamic contrast brain perfusion imaging: technical principles, pitfalls and problems. *Journal of diagnostic and interventional radiology.* 2003;9:309-14.
6. Patel P, Baradaran H, Delgado D, et al. MR perfusion-weighted imaging in the evaluation of high-grade gliomas after treatment: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol.* 2017;9:118-27.
7. Fleischmann DF, Unterrainer M, Corradini S, et al. Report of rst recurrent glioma patients examined with PET-MRI prior to reirradiation. *PLoS One.* 2019;14:e0216111.
8. Langen KJ, Galldiks N, Hattingen E, Shah NJ. Advances in neuro-oncology imaging. *Nature Reviews. Neurol.* 2017;13:279-89.
9. Law M, Yang S, Wang H, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *Am J Neuroradiol.* 2003;24:1989-98.
10. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Ors F, Tayfun C, Ucoz T. Combination of single-voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24(2):225-33.
11. Howe FA, Barton SJ, Cudlip SA, et al. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med.* 2003;49:223-32.
12. McNeill KA. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin.* 2016;34:981-98.
13. Esen ÖS, Bozkurt M, Adibelli ZH, et al. Diagnostic value of proton mr spectroscopy in brain tumors. *Tepecik Ed Med J.* 2014;24(2):93-98.
14. Mauler J, Maudsley AA, Langen KJ, et al. Spatial Relationship of Glioma Volume Derived from ¹⁸F-FET PET and Volumetric MR Spectroscopy Imaging: A Hybrid PET/MRI Study. *J Nucl Med.* 2018;59:603-9.
15. Kwock L, Smith JK, Castillo M et al. Clinical applications of proton MR spectroscopy in oncology. *Technol Cancer Res Treat.* 2002;1:17- 28.

- 16.** Kim TK, Chang KH, Kim CJ, Goo JM, Kook MC, Han MH. Intracranial tuberculoma: comparison of MR with pathologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995;16(9):1903-8.
- 17.** Khanna PC, Godinho S, Patkar DP, Pungaukar SA, Lawande MA. MR spectroscopy-aided differentiation: "giant" extra-axial tuberculoma masquerading as meningioma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(7):1438-40.
- 18.** Morales H, Alfaro H, Martinot C, Fayed N, Shipley MG. MR spectroscopy of intracranial tuberculomas: A singlet peak at 3.8 ppm as potential marker to differentiate them from malignant tumors. *Neuroradiol J.* 2015;28(3):294-302.
- 19.** Brunetti A, Alfano B, Soricelli A, Tedeschi E, Mainolfi C, Covelli EM. Functional characterization of brain tumors: An overview of potential clinical value. *Nuclear Medicine & Biology.* 1996;23:699-715 .

COVID-19 PNÖMONİSİNİN TORAKS BT BULGULARI VE KLİNİK SEMPTOMLAR İLE İLİŞKİSİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN CHEST CT FINDINGS AND CLINICAL SYMPTOMS OF COVID-19 PNEUMONIA

Nurdan FİDAN¹, Esra Ümmühan MERMİ YETİŞ², Alev GÜNALDI², Mehmet Mahir ATASOY²

¹Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı
²Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) ile enfekte 185 hastanın ilk başvuru sırasındaki toraks bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularının değerlendirilmesi ve demografik veriler ile ilişkisinin sunulması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Mart - Temmuz 2020 tarihleri arasında, başvuru esnasında çekilmiş toraks BT incelemesi olan, gerçek zamanlı ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi ile COVID-19 tanısı doğrulanmış, hastanemizde yatırılarak takip ve tedavi edilen 185 ardışık hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik verileri, başvuru sırasındaki şikayetleri, RT-PCR sonuçları elektronik tıbbi kayıtlarından ve BT incelemeleri PACS sisteminden retrospektif olarak tarandı. Lezyon paterni olarak buzlu cam alanı, konsolidasyon ya da buzlu cam görünümü ile birlikte konsolidasyon bulgusu olması tutulum varlığı olarak kabul edildi. Tutulum tarafı, dağılımı, yaygınlığı, plevraya uzaklığı değerlendirildi. Hava bronkogramı, vasküler dilatasyon, subplevral bant formasyonu, kaldırım taşı bulgusu, traksiyon bronşektazisi, fibroatelektazi, ters halo işareti, tomurcuklu ağaç görünümü, komşu plevrada kalınlaşma, plevral effüzyon, kavitasyon, mediastinal lenfadenopati gibi diğer ek bulguların varlığı kaydedildi.

BULGULAR: Olguların yaşları 18 ile 87 arasında değişmekte olup 86'sı (%46,5) kadın ve 99'u (%53,5) erkekti. Olguların %69'unda buzlu cam görünümü ve/veya konsolidasyon bulgusu varken %31'inde BT tutulum bulgusu yoktu ve %28 olguda BT tamamen normaldi. %80'inde bilateral, %87'sinde multilobar tutulum görüldü. Buzlu cam görünümü ve/veya konsolidasyona eşlik eden en sık bulgular subplevral bant (%27) ve fibroatelektazi (%25) iken, tomurcuklu ağaç görünümü, kavitasyon, ters halo işareti ve plevral kalınlaşma en az görülen BT bulgularıdır.

SONUÇ: Bizim çalışmamız semptomların başlangıç evresinde toraks BT'de bilateral ,periferik veya yamalı multilobar buzlu cam alanlarının yaygın olduğunu ancak buna azımsanmayacak oranda konsolidasyonların eşlik ettiğini göstermiştir. Bu bulgulara en sık subplevral bant, fibroatelektazi, kaldırım taşı bulgusu ve vasküler dilatasyon gibi daha geç dönem bulguları eşlik etmektedir. RT-PCR testi sonuçlanmamış olduğunda ya da yanlış negatiflik durumunda bu bulgular COVID-19 lehine yüksek şüpheli olarak değerlendirilmeli, gerekli izolasyon ve erken tedaviye başlanmalıdır.

ANAHTAR KELİMELER: COVID-19, Toraks BT, Pnömoni, Buzlu cam alanı

Geliş Tarihi / Received: 24.02.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 26.05.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Öğr.Üyesi Nurdan FİDAN

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: kocak_nurdan@yahoo.com

Orcid No (Sırasıyla) :0000-0002-2995-6220, 0000-0001-6410-590X, 0000-0003-3142-823X, 0000-0002-6253-3318

ABSTRACT

OBJECTIVE: In this study, it was aimed to evaluate the chest computed tomography (CT) findings of 185 patients infected with the coronavirus disease 2019 (COVID-19) at the first admission and to present their relationship with demographic data.

MATERIAL AND METHODS: Between March and July 2020, 185 consecutive patients who were hospitalized, followed up and treated in our hospital, who were diagnosed with COVID-19 by real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) test and who had a chest CT examination taken at the time of admission were included in the study. The demographic data of the patients, complaints at the time of admission, RT-PCR results from their electronic medical records and chest CT examinations from the PACS system were scanned retrospectively. The presence of ground glass opacities, consolidation or both were accepted as the lesion pattern and as the presence of the involvement. The side, distribution, extent, and distance to the pleura of the involvement were evaluated. Other additional findings such as air bronchogram, vascular dilatation, subpleural band formation, crazy paving, traction bronchiectasis, fibroatelectasis, inverted halo sign, tree in bud appearance, pleural thickening, pleural effusion, cavitation, and mediastinal lymphadenopathy were recorded.

RESULTS: The ages of the cases ranged from 18 to 87 and 86 (46.5%) of them were female and 99 (53.5%) of them were male. While 69% of the cases had a ground-glass opacities and / or signs of consolidation, 31% of them did not have any involvement findings in the CT and CT was completely normal in 28% of the cases. Bilateral involvement was observed in 80% and multilobar involvement in 87%. The most common findings accompanying the ground glass opacities and/or consolidation are subpleural band (27%) and fibroatelectasis (25%), while the tree in bud appearance, cavitation, inverted halo sign and pleural thickening are the least common CT findings.

CONCLUSIONS: Our study has shown that bilateral, peripheral, multilobar ground glass opacities are common in chest CT in the initial phase of symptoms. However this is accompanied by consolidations to a considerable extent. These findings are most often accompanied by later findings such as subpleural band, fibroatelectasis, crazy paving finding and vascular dilatation. When the RT-PCR test is not completed or in case of false negativity, these findings should be considered as highly suspicious in favor of COVID-19, and necessary isolation and early treatment should be initiated.

KEYWORDS: COVID-19, Chest CT, Pneumonia, Ground glass opacity

GİRİŞ

Koronavirüsler dört tür virüslerden (alfa, beta, gama ve delta koronavirüs) oluşan büyük, tek sarmallı, pozitif polariteli, zarflı bir RNA virüs ailesidir. İnsanlarda enfeksiyona neden olduğu bilinen yedi koronavirüs etkeni vardır ve bunlardan; şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV ve SARS-CoV-2), orta doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV), HCoV-HKU1 ve HCoV-OC43 beta koronavirüs grubundadır (1). Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıktı. Akut başlangıç, yüksek bulaşıcılık, şiddetli semptomlar, insan sağlığı ve güvenliği için ciddi tehdit ile karakterize COVID-19 hızla dünyaya yayıldı ve Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından pandemi ilan edildi (2). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre; 1 Şubat 2021 itibariyle, dünya genelindeki COVID-19 kaynaklı vaka sayısının 102.399.513'e, ölüm sayısının ise 2.217.005'e ulaştığı görülmektedir (3). Yeni bir virüs olarak SARS-CoV-2'nin biyolojik özellikleri, epidemiyolojisi, patojenitesi ve bağışıklığı net olarak gösterilmemiştir, tedavide kullanılan ilaçlar araştırılmaya devam etmektedir. Pandemi yönetimi, temel olarak hastaların tespiti ve izolasyonu ile hastalığın erken dönemde bulaşmasının sınırlandırılmasına bağlıdır.

COVID-19 enfeksiyonu asemptomatik olabileceği gibi hafif üst solunum yolu enfeksiyonu, solunum yetmezliği veya ölümlü sonuçlanabilen ağır viral pnömoneye neden olabilmektedir (4-7). En yaygın semptomlar ateş, kuru öksürük, nefes darlığı ve halsizliktir. Daha az sıklıkta miyalji, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, artralji, ishal, tat ve koku kaybı görülebilir (5, 6).

COVID-19 tanısında, orofaringeal-nazofaringeal sürüntü ile alınan örnekte viral nükleik asidin gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile gösterilmesi standart referans yöntem olarak kabul edilmiştir.

RT-PCR sonucunun negatif olması COVID-19 tanısını dışlamazken birden fazla test tekrarı gerekebilir. Son çalışmalar yanlış negatif RT-PCR sonuçları olan COVID-19 hastalarında toraks bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinin önemine

değinmiş (8, 9) ve BT duyarlılığını % 98 olarak bildirmiştir (10). Primer olarak solunum sistemi tutulumu nedeniyle şüpheli semptomatik COVID-19 vakalarında klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte hem ilk değerlendirme hem de takip için toraks BT'si şiddetle tavsiye edilmektedir (11-15). Akciğer grafisi; hasta başı uygulama olanağı vermesi, cihaz temizliğinin daha kolay olması ve daha düşük doz radyasyon içermesi nedeni ile COVID-19 pnömoneisinde ilk görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir. Ancak buzlu cam gibi düşük dansiteleri görülmesi güç olduğundan ve erken evrelerde normal olabileceğinden BT'ye göre sensitivitesi düşüktür (16, 17). Oysa BT bulguları semptom başlangıcından önce bile mevcut olabilir (18, 19). Bu çalışmada hastanemizde COVID-19 tanısı doğrulanmış 185 hastanın ilk başvuru sırasındaki BT bulguları ve demografik veriler ile ilişkisinin sunulması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Dizaynı

Bu retrospektif çalışma ülkemiz Sağlık Bakanlığının ve üniversitemiz etik kurulundan onay alınarak yapıldı. Mart - Temmuz 2020 tarihleri arasında hastanemize COVID-19 şüphesiyle başvuran, başvuru esnasında ünitemizde çekilmiş toraks BT incelemesi olan, RT-PCR ile COVID-19 tanısı doğrulanmış, hastanemizde yatırılarak takip ve tedavi edilen 185 ardışık hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, başvuru sırasındaki şikayetleri, RT-PCR sonuçları elektronik tıbbi kayıtlarından ve BT incelemeleri PACS sisteminden retrospektif olarak tarandı. Ayaktan başvuran hastalar, takip sürecinde RT-PCR sonuçları negatif çıkan hastalar, 18 yaşından küçük çocuk hastalar ve BT incelemesi ünitemizde yapılmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Toraks BT Protokolü ve Görüntülerin Analizi

Tüm toraks BT incelemeleri; hastaların COVID-19 şüphesiyle acil COVID polikliniğine başvurusunu takiben, klinik muayene, laboratuvar testleri, orofaringeal ve nazofaringeal sürüntü alma ve tanı koyma aşamasında yapıldı. Tüm görüntüler hastalar supin pozisyonda iken 64 dedektör spiral BT (Aquilion 64 Slice, Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan) cihazı ile kontrast verilme-

den aksiyel kesitler şeklinde elde edildi. BT çekim protokolü; tüp voltajı 120 kVp; mAs 30 - 70, pitch =1,84, kesit kalınlığı =0,5 mm, FOV =400 (L) şeklindedir. Toraks BT görüntüleri iş istasyonunu konsolundan 10 yıldan fazla deneyimi olan 2 uzman radyolog tarafından ayrı ayrı okundu. Nihai sonuçlar konsensus şeklinde kaydedildi. Toraks BT bulguları esas olarak şunları içermektedir. Lezyon paterni olarak buzlu cam alanı, konsolidasyon ya da buzlu cam görünümü ile birlikte konsolidasyon bulgusu olması tutulum varlığı olarak kabul edildi. Hava bronkogramı, vasküler dilatasyon, subplevral bant formasyonunu, kaldırım taşı bulgusu, traksiyon bronşektazisi, fibroatelektazi, ters halo işareti, tomurcuklu ağaç görünümü, komşu plevrada kalınlaşma, plevral effüzyon, kavitasyon, mediastinal lenfadenopati gibi diğer ek bulguların varlığı kaydedildi. Buzlu cam görünümü ve/veya konsolidasyon dağılımı olarak tek taraflı/bilateral, lobar/multilobar, periferel/santral/ peribronkovasküler olarak gruplandırıldı, apikal tutulum varlığı kaydedildi. En büyük buzlu cam alanı ve/veya konsolidasyon boyutu ölçüldü 3 cm'den küçük ve büyük olarak gruplandırıldı (20). Lober dağılım; anterior, posterior, anterior+posterior tutulum olarak gruplandırıldı. Tutulum olan lezyonların plevraya uzaklığı ölçüldü. Plevral, plevraya 1cm'den yakın, plevraya 1 cm'den uzak ve plevraya hem 1 cm'den yakın hem de uzak lezyon varlığı olarak gruplandırıldı. Aynı zamanda hastalar toraks BT'de COVID-19 pnömonisi için Radiological Society of North America'nın (RSNA) önerdiği raporlama sistemine göre; tipik görünüm, atipik görünüm, belirsiz görünüm ve normal BT olarak sınıflandırıldı (21, 22).

Etik Kurul

Bu çalışma Maltepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2020/6 tarih 2020/900/52 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

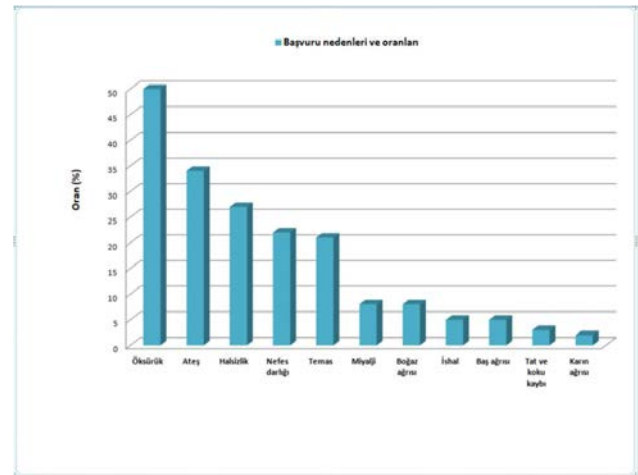
İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların

(ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact test ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma Mart - Temmuz 2020 tarihleri arasında yaşları 18 ile 87 arasında değişmekte olan, 86'sı (%46,5) kadın ve 99'u (%53,5) erkek olmak üzere toplam 185 hasta ile yapılmıştır. Olguların yaş ortalaması $47,79 \pm 18,35$ yıldır. Olguların %50'si öksürük, %34'ü ateş, %27'si halsizlik, %22'si nefes darlığı, %21'i temas öyküsü, %8'i miyalji, %8'i boğaz ağrısı, %5'i ishal, %4'ü baş ağrısı, %3'ü koku ve tat kaybı, %2'si karın ağrısı semptomları ile başvurmuştur (**Şekil 1**).



Şekil 1: Klinik başvuru nedenleri ve ön tanıların dağılımı

Semptomların başlama süresi ile hastane başvurusu arasındaki süre 1-7 gündür. Başvuru esnasında elde olunan Toraks BT incelemede, olguların %69'unda buzlu cam görünümü ve/veya konsolidasyon bulgusu varken %31'inde BT tutulum bulgusu yoktu ve %28 olguda BT tamamen normaldi. %80'inde bilateral, %87'sinde multilober tutulum görüldü. Lober tutulumların çoğunluğu hem anterior hem posterior tutulum şeklindeydi ve apikal tutulum oranı düşüktü (%66 ve %24). BT'de tutulum olup olmasına göre her iki cinsiyet arasında farklılık saptanmadı ($p=0,096$). Ancak BT'de tutulum olanların yaş ortalaması 55 yıl, olmayanların yaş ortalaması 31 yıl olup istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Genel

özellikler ve BT bulgularının dağılımı, yüzdeleri verilmiştir (**Tablo 1**). Ayrıca RSNA sınıflamasına göre ise BT incelemede 103 hastada (%55) tipik görünüm, 6 hastada (%3,2) atipik görünüm, 25 hastada (%13,5) belirsiz görünüm, 51 hastada (%27,5) ise normal BT bulguları mevcuttu.

Tablo 1: COVID-19 tanılı hastalarda genel özelliklerin dağılımı

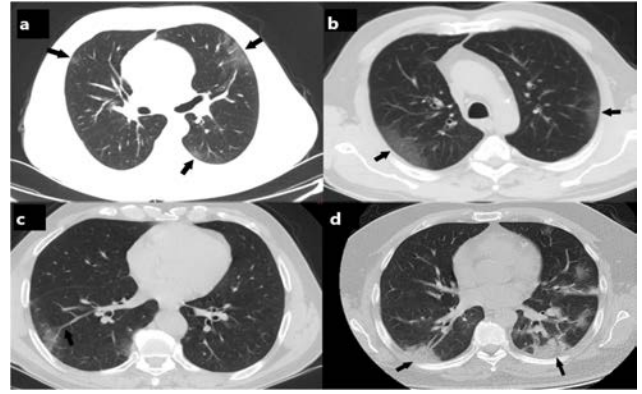
		Min-Max	Orta±SS
Yaş		18-97	47,79±18,35
		n	%
Cinsiyet	Kadın	86	46,5
	Erkek	99	53,5
BT tutulum	yok	58	31
	var	127	69
Tutulum taraf (n=127)	Unilateral	25	20
	Bilateral	102	80
Lokalizasyon (n=127)	Anterior	8	6
	Posterior	35	28
	Anterior+posterior	84	66
Apikal tutulum(n=127)	Yok	97	76
	Var	30	24
Lober dağılım (n=127)	Periferik	85	67
	Santral	1	0,8
	Periferik+santral	41	32
Multilober tutulum (n=127)	Multilober	110	87
	Unilober	17	13
Buzlu cam görünümü	Yok	67	36
	Var	118	64
Konsolidasyon	Yok	135	73
	Var	50	27
Lezyon boyut (n=127)	<3 cm	103	81
	>3 cm	24	19
Plevraya mesafe (n=127)	Plevraya 1 cm den yakın	55	43
	Plevraya 1cm den uzak	3	2
	Plevraya <1cm ve >1cm	69	54

BT: Bilgisayarlı tomografi

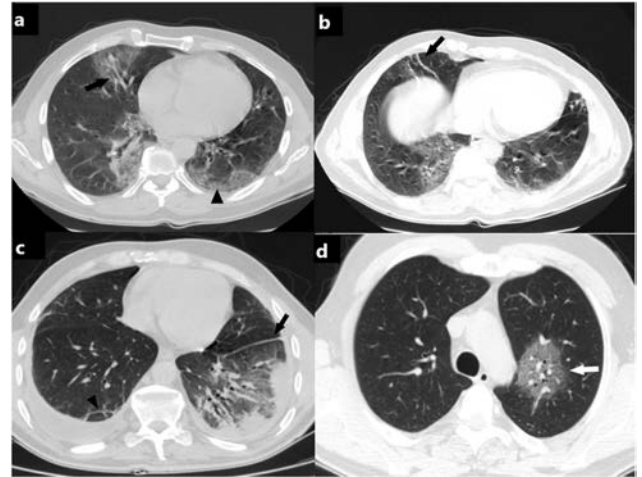
Buzlu cam görünümü 77 hastada, konsolidasyon 9 hastada izlenirken 41 hastada buzlu cam görünümü ve konsolidasyon birlikte görülmekteydi. Olguların çoğunluğunda (%81) lezyon boyutu 3 cm'den küçüktü ve periferik yerleşimliydi (%69). %43 olguda subplevral alanda, %54 olguda subplevral ve periferik parankimal alanda tutulum saptandı. Buzlu cam görünümü ve/veya konsolidasyona eşlik eden en sık bulgular subplevral bant formasyonu (%27) ve fibroatektazi (%25) iken, tomurcuklu ağaç görünümü, kavitasyon, ters halo işareti ve plevral kalınlaşma en az görülen BT bulgularıdır (**Tablo 2**), (**Resim 1, 2**).

Tablo 2: COVID-19 tanılı hastalarda toraks BT bulguları ve dağılımı

BT bulguları	n(185)	%
Buzlu cam görünümü	118	63,7
Konsolidasyon	50	27
Subplevral bant	53	28,6
Fibroatektazi	46	24,9
Kaldırım taşı bulgusu	33	17,8
Vasküler dilatasyon	24	13
Hava bronkogramı	18	9,7
Plevral effüzyon	14	7,6
Mediastinal LAP	9	4,9
Traksiyon bronşektazi	6	3,2
Plevral kalınlaşma	3	1,6
Kavitasyon	3	1,6
Tomurcuklu ağaç manzarası	2	1,1
Ters halo işareti	2	1,1
BT bulgusu yok	52	28

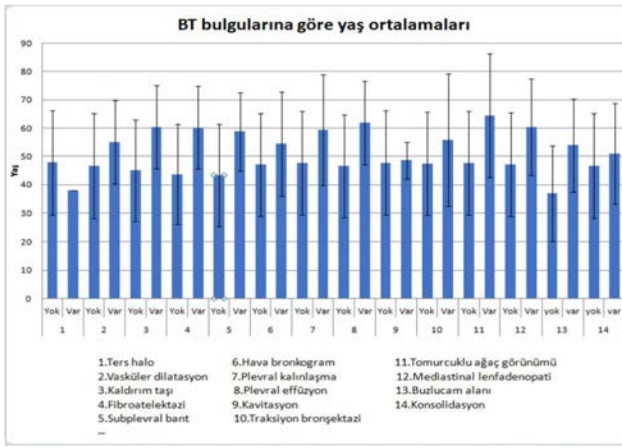


Resim 1: Kontrastsız toraks BT aksiyel kesitleri a,b) Öksürük ve halsizlik şikayeti ile başvuran 56 yaşındaki olguda; her iki akciğerde anterior ve posterior alanlarda multilober, periferik, subplevral yerleşimli buzlu cam alanları (siyah oklar) c) Baş ağrısı ve halsizlik şikayeti ile başvuran 53 yaşındaki olguda; sağ akciğer alt lobda periferik yerleşimli buzlu cam alanı ve komşuluğunda vasküler dilatasyon (siyah ok) d) Ateş ve öksürük şikayeti ile başvuran 47 yaşındaki olguda; her iki akciğer alt lob posterior kesimlerde subplevral yerleşimli konsolidasyon alanları (siyah oklar).



Resim 2: Kontrastsız toraks BT aksiyel kesitleri a) Ateş, öksürük ve nefes darlığı şikayeti ile başvuran 58 yaşındaki olguda; sağ akciğer ortalob anteriorda buzlu cam alanı ve vasküler dilatasyon (siyah ok), sol akciğer alt lob posteriorda kaldırım taşı bulgusu (ok başı) b) Aynı hastanın sağ akciğerinde daha alt kesitlerde lineer fibroatektaziler (siyah ok) c) Öksürük ve nefes darlığı şikayeti ile başvuran 42 yaşında bilateral plevral effüzyonu ve sol akciğer alt lob posteriorda geniş buzlu cam alanı, hava bronkogramları içeren konsolidasyon alanları bulunan olguda; sağ akciğer alt lob posteriorda subplevral bant (ok başı) ve sol akciğer alt lobda lineer fibroatektazi (siyah ok) d) Ateş, öksürük ve miyalji şikayeti ile başvuran 44 yaşındaki olguda; sol akciğer üst lobda kaldırım taşı bulgusu (beyaz ok).

BT bulgularına göre yaş ortalamaları **Şekil 2** verilmiştir. Buzlu cam görünümü, vasküler dilatasyon, kaldırım taşı bulgusu, fibroatektazi, subplevral bant formasyonu, plevral effüzyon ve mediastinal lenfadenopati görülen hastaların yaş ortalaması görülmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, ters halo işareti görülenlerin yaş ortalaması ise anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Hava bronkogramı, plevral kalınlaşma, kavitasyon, traksiyon bronşektazisi, tomurcuklu ağaç görünümü ve konsolidasyon bulguları görülenler ve görülmeyenler arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).



Şekil 2: BT bulgularına göre yaş ortalamaları

Ateş, nefes darlığı, öksürük, halsizlik ve temas gibi sık başvuru nedenleri ile BT bulguları arasındaki ilişki de değerlendirildi. Ateş şikayeti ve ön tanısı; konsolidasyon, hava bronkogramı, subplevral bant ve fibroatelektazi bulgusu olan olgularda olmayanlara oranla istatistiksel olarak fazla bulunmuştur ($p<0,05$). Nefes darlığı şikayeti; buzlu cam dansitesi, konsolidasyon, fibroatelektazi, subplevral bant formasyonu, hava bronkogramı, tomurcuklu ağaç görünümü, kaldırım taşı bulgusu ve plevral effüzyon bulgusu olan olgularda olmayanlara oranla istatistiksel olarak fazla bulunmuştur ($p<0,05$). Öksürük; buzlu cam alanı ve kaldırım taşı bulgusu olanlarda, halsizlik; buzlu cam alanı olanlarda, temas öyküsü; buzlu cam dansitesi ve fibroatelektazi bulgusu olan olgularda olmayanlara oranla istatistiksel olarak fazla bulunmuştur ($p<0,05$). BT bulgusu olmayan olgularda ise öksürük (25/58), temas öyküsü (20/58) ve ateş (11/58) en sık başvuru nedenleri olarak tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

SARS-CoV-2'nin başlıca solunum sistemini enfekte ettiği, inflamasyona, interstisyel hasara, parankimde değişikliklere ve hücre ölümüne neden olduğu bilinmektedir (23). Toraks BT nisbeten basit ve hızlı taramaya olanak sağlaması ve yüksek sensitivitesi nedeniyle dünya genelinde COVID-19 şüpheli hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

COVID-19 pnömonisinin en yaygın BT bulgusu buzlu cam opasiteleri olup yapılan çalışmalarda tipik paterni bilateral, periferik, multilober ve posterior yerleşim olarak bildirilmiştir (7, 20, 24).

Buzlu cam opasitesi, tek başına görülebileceği gibi konsolidasyon, interlobüler septal kalınlaşma, vasküler dilatasyon gibi farklı bulgularla birlikte de görülebilmektedir (25). Konsolidasyonlar genellikle multifokal, segmental, yamalı tarzda, daha çok alt lob ve periferik yerleşimli olarak görülür ve hava bronkogramları içerebilir (6). Daha ileri yaşta, progresyon gösteren olgularda ya da hastalığın ileri döneminde gözlenme sıklığının fazla olduğu bildirilmiştir (25). Pan ve ark. çalışmalarında konsolidasyonun erken evrede nadir görüldüğünü, daha geç evrelerde konsolidasyonların genişlediğini ve diffüzelediğini bildirmişlerdir (26).

COVID-19 pnömonisinde akciğer tutulumunun BT evreleri tanımlanmıştır (27). Başlangıç semptomlarından sonraki 0-4. gün erken evredir ve başlıca görüntüleme bulgusu alt loblarda, unilateral ya da bilateral dağılımlı, subplevral yerleşimli buzlu cam opasiteleridir. Progresif evre 5-8. günler arası olup enfeksiyonun hızla şiddetlendiği ve yayıldığı evredir. Bilateral, multilober, diffüz dağılımlı buzlu cam opasiteleri, konsolidasyon ve kaldırım taşı paterni gözlenmektedir.

9-13. günler pik evresidir ve akciğer tutulumlarının yavaş yavaş zirve yaptığı, konsolidasyonların yoğunlaştığı gözlemlenir. Bir önceki evredeki BT bulgularına rezidüel parankimal bantlar eşlik eder. 14. günden sonrası enfeksiyonun kontrol altına alındığı, konsolidasyonların gerilediği ve artık kaldırım taşı paterninin görülmediği absorpsiyon evresidir. Bu evrede konsolidasyonların absorbe olmasıyla geniş buzlu cam alanları gözlemlenebilir.

Bizim olgularımızda şikâyetler ile hastanemize başvuru arasındaki süre 1 ile 7 gün arasında olduğundan BT bulgularının COVID-19 pnömonisinin erken ve progresif evresinde olduğu kabul edilebilir. Çalışmamızda en sık BT bulgusu; literatür ile uyumlu olarak en erken radyolojik bulgu olarak tanımlanan buzlu cam alanlarıydı. Ancak buzlu cam alanı ve konsolidasyon birlikteliği de azımsanmayacak oranda gözlemlendi. Konsolidasyon görülen hastalarımızın oranı %27 idi ve hastalığın ileri evresinde ya da daha yaşlı hastalarda görülme sıklığının fazla olduğunu bildiren çalışmaların aksine yaş ile arasında anlamlı ilişki

saptanmadı. İlginç olarak buzlu cam alanı görülen hastaların yaş ortalaması görülmeyenlere oranla anlamlı yüksek bulundu. Kaldırım taşı bulgusu, buzlu cam dansitesi ve interlobüler septal kalınlaşmanın birlikte görüldüğü paternidir. Yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarında sıklığının %5-36 oranında olduğu, buzlu cam dansitesi ve konsolidasyon ile birlikteliği progresif ve pik evreye girildiğinin işareti olabileceği bildirilmiştir (7, 23). Bizim olgularımızda sıklığı %17 olarak hesaplanmıştır ve erken evrede görülmesi beklenmediğinden olgularımızın bir kısmının progresif evrede olduğu ve hastalığın şiddeti ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Vasküler dilatasyon özellikle buzlu cam alanı içindeki pulmoner damarların genişlemesini gösteren nispeten daha spesifik işaretler arasındadır ve oldukça yaygın (%71-82) bir işaret olarak rapor edilmiştir (28, 29). Yine Zheng ve ark.'nın meta-analizinde, buzlu cam alanları, vasküler genişleme, interlobüler septal kalınlaşma ve subplevral bantların en sık görülen bulgular olduğunu bildirilmiştir (30). Bizde çalışmamızda subplevral bant sıklığını (53/185, %28) buzlu cam alanlarından sonra en sık bulgu olarak saptadık ancak vasküler dilatasyon bulgusu literatüre oranla daha oranda az saptandı. Hu ve ark. COVID-19'un radyolojik bulguları ile ilgili yayınladıkları derlemede, traksiyon bronşektazisi, hava bronkogramı, buzlu cam alanı ve konsolidasyondan sonra diğer yaygın bulgular olarak bildirmişler (31). Ancak biz çalışmamızda hava bronkogramı, traksiyon bronşektazisi, ters halo işaretini bulgularını, mediastinal lenfa- denopati, kavitasyon, plevral effüzyon, plevral kalınlaşma ve tomurcuklanan ağaç görüntüsü gibi atipik ve nadir olarak tanımlanan bulgular gibi %10'dan daha az oranda tespit ettik. Farklı hastalık dönemlerindeki BT görüntülerini içeren, geniş hasta serileri ile yapılan çok merkezli çalışmalarla bu bulguların sıklığı ile ilgili daha net bilgiler verebilir.

Çalışmamızda buzlu cam alanı görülen hastalarda klinik semptom olarak öksürük, nefes darlığı, halsizlik ve temas öyküsü; konsolidasyon görülen hastalarda ateş ve nefes darlığı istatistiksel olarak anlamlı fazlaydı. Yine subplevral bant görülen hastalarda ateş, nefes darlığı; fibroatelektazi görülen hastalarda ateş, nefes darlığı

ve temas öyküsü anlamlı fazla görülmüştür. BT bulgusu olmayan hastalarda ise öksürük, ateş ve temas öyküsü en sık başvuru nedeni olarak saptanmıştır.

Çalışmamızın limitasyonları; hasta sayısının az olması, hastaların tanı için çekilen ilk BT'sini değerlendirdiğimiz için hastalığın her dönemine ait veri olmayışı ve bu dönemler ile BT bulgularını korele edemememiz, hastaların takip BT çekimlerini değerlendirmediklerimizden bulguların zaman içindeki değişimini gösteremememizdir.

Bizim çalışmamız; semptomların başlangıç evresinde literatürde de olduğu gibi toraks BT'de bilateral, periferik veya yamalı multilober buzlu cam alanlarının yaygın olduğunu ancak buna azımsanmayacak oranda konsolidasyonların eşlik ettiğini göstermiştir. Bu bulgulara en sık subplevral bant formasyonları, fibroatelektaziler, kaldırım taşı bulgusu ve vasküler dilatasyon gibi pik ve daha geç dönemde görülmesi beklenen bulgular eşlik etmektedir. Buda BT bulgularının semptomlardan daha önce gelişebileceğini ya da hastalığın şiddeti ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Farklı hastalık dönemlerine ait ya da takip BT görüntülerini içeren, geniş hasta serileri ile yapılan çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. COVID-19'un dünya çapında etkisi devam etmektedir. Bu nedenle şüpheli hastaların erken tespiti, etkili izolasyonu ve erken tedavisi önemlidir. Hastalığın erken dönemlerinde BT bulgusunun olmaması hastalığı dışlatmamalıdır. Özellikle temas öyküsü olan, öksürük, ateş gibi semptomları olan BT bulgusu negatif olgularda RT-PCR testi ile COVID-19 tanısı ekarte edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;87:18-22.
2. World Health Organization Coronavirus disease (COVID-19) situation report 102. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>
3. World Health Organization (2021) Coronavirus disease 2019 (COVID-19). World Health Organization, Geneva. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
4. Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J Med Sci*. 2020;50(3):549-56.

5. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(3):105924.
6. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
7. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215(1):87-93.
8. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology*. 2020;296(2): E41-5.
9. Huang P, Liu T, Huang L, et al. Use of Chest CT in Combination with Negative RT-PCR Assay for the 2019 Novel Coronavirus but High Clinical Suspicion. *Radiology*. 2020;295(1):22-3.
10. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020;296(2):E115-7.
11. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7(1):4.
12. Li Z, Yi Y, Luo X, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(9):1518-24.
13. Hao W, Li M. Clinical diagnostic value of CT imaging in COVID-19 with multiple negative RT-PCR testing. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101627.
14. Wang S, Kang B, Ma J, et al. A deep learning algorithm using CT images to screen for corona virus disease (COVID-19). *Eur Radiol*. 2021;24:1-9.
15. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105955.
16. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology*. 2020; 296(2):E72-8.
17. Yoon SH, Lee KH, Kim JY, et al. Chest radiographic and CT findings of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): analysis of nine patients treated in Korea. *Korean J Radiol*. 2020;21(4):494.
18. Kim JY, Choe PG, Oh Y, et al. The first case of 2019 novel coronavirus pneumonia imported into Korea from Wuhan, China: implication for infection prevention and control measures. *J Korean Med Sci*. 2020;35(5).
19. Pan Y, Guan H, Zhou S, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol*. 2020;30(6):3306-9.
20. Han R, Huang L, Jiang H, Dong J, Peng H, Zhang D. Early Clinical and CT Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215(2):338-43.
21. Simpson S, Kay F.U, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus statement on reporting chest CT findings related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020; 2(2):e200152.
22. RSNA Journals. Special focus:COVID-19, 2019 Novel Coronavirus. Cook, IL, USA: RSNA Journals; 2020.
23. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020;30:4381-9.
24. Hani C, Trieu NH, Saab I, Dangeard S, Bennani S, Chasagnon G. COVID-19 pneumonia: a review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging*. 2020;101:263-8.
25. Cömert SŞ, Kiral N. COVID-19 Pnömonisinin Radyolojik Bulguları. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia*. 2020;31:16-22.
26. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology*. 2020;295(3):715-21.
27. Akçay MŞ, Özlü T, Yılmaz A. Radiological approaches to COVID-19 pneumonia. *Turkish Journal of Medical sciences*. 2020;50:604-10.
28. Li Y, Xia L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): role of chest CT in diagnosis and management. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(6):1280-6.
29. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a multicenter study. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(5):1072-7.
30. Zheng Y, Wang L, Ben S. Meta-analysis of chest CT features of patients with COVID-19 pneumonia. *J Med Virol*. 2020;93(1):241-9.
31. Hu L, Wang C. Radiological role in the detection, diagnosis and monitoring for the coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(8):4523-8.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS İLE OLUŞTURULAN DENEYSSEL İNTRAABDOMİNAL KAYNAKLI BAKTERİYEMİ MODELİNDE BETA GLUKANIN İMMÜNOMODULATÖR ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION OF THE IMMUNOMODULATOR EFFECT OF BETA GLUCAN IN THE EXPERIMENTAL INTRAABDOMINAL BACTERIEMIA MODEL WITH STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Semiha ORHAN¹, Tuna DEMİRDAL², Fatih BİRDANE³, Mustafa KABU³, Halit Buğra KOCA⁴, Neşe DEMİRTÜRK⁵

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yoğun Bakım Ünitesi

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

³Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi

⁴Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı

⁵Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı *S. aureus* ile oluşturulan deneysel intraabdominal kaynaklı bakteriyemi modelinde beta glukanın immünomodulator etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Wistar albina sıçanlardan 30'u rastgele 4 gruba ayrıldı. Sırasıyla *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi (SAB), sefazolin ile tedavi, beta glukun tedavi, beta glukun ve sefazolin tedavi grupları oluşturuldu. İntraabdominal yolla verilen 12x10⁸ cfu/ml 1 cc *S. aureus* verildikten sonra intraabdominal 4 mg/kg beta glukun ve 100 mg/kg sefazolin verildi. 2 saat sonra 0,5 cc kan alınarak kan kültür şişesine ekim yapıldı. 4-6-8. saat sonra Tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α), İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6), İnterferon gama (IFN-γ) düzeyleri araştırıldı.

BULGULAR: Biyokimyasal analizlere göre; çalışma sonunda beta glukun 6. saatte IFN-γ'yı arttırdığı, ancak 4. ve 8. saatlerde arttırmadığı görüldü. Sefazolin ile birlikte verildiğinde 6. saatte bu artış daha belirgin olmaktadır. Ancak sefazolin verilen grupta IFN-γ değerleri beta glukundan daha yüksek düzeyde saptandı. Serum TNF-α düzeyleri değerlendirildiğinde, beta glukun verilen grupta 8. saatte TNF-α düzeyinde bir baskılanma saptansa da SAB grubundan daha yüksek olarak bulundu. Serum IL-1 düzeyleri değerlendirildiğinde, beta glukun verilen grupta 4-6 ve 8. saatlerde IL-1 düzeyleri SAB grubuna göre daha yüksekti. Beta glukuna sefazolin eklenen grupta 8. saatte IL-1 düzeylerinde azalma tesbit edildiği de, bu düzeyler SAB grubundan yüksek saptandı. Serum IL-6 seviyesi değerlendirildiğinde, beta glukun verilen grupta SAB grubuna göre ilk 8 saatte IL-6 salınımında artış saptandı. Beta glukun sefazolinle birlikte uygulandığında ise IL-6 artışının ilk 8. saatte en yüksek düzeye ulaştığı görüldü.

SONUÇ: Bu deneysel intraabdominal kaynaklı bakteriyemi modeli beta glukun özellikle ilk saatlerde TNF-α, IL-1 üretimini baskılamadığını, IL-6, IFN-γ salınımını arttırdığını göstermiştir. Bu sonuçlara göre deneysel intraabdominal kaynaklı bakteriyemi tedavisinde beta glukun kullanımının yararı konusunda anlamlı bilgilere ulaşılamadı.

ANAHTAR KELİMELELER: Bakteriyemi, Beta glukun, Sitokinler, *Staphylococcus aureus*

ABSTRACT

OBJECTIVE: The purpose of this study is to investigate the immunomodulatory effect of beta glucun in an experimental model of intraabdominal bacteremia induced by *S. aureus*.

MATERIAL AND METHODS: Thirty Wistar albino rats were randomly divided into four groups. *Staphylococcus aureus* bacteremia (SAB), treatment with cefazolin, treatment with beta glucun, treatment with both cefazolin and beta glucun groups were constituted respectively. 4 mg/kg beta glucun and 100 mg/kg cefazolin were given after 12x10⁸ cfu/ml 1 cc *S. aureus* was given intraabdominally. After two hours, 0.5 cc blood was drawn and put into blood culture bottles. Levels of Tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), and Interferon gamma (IFN-γ) were evaluated after 4th, 6th and 8th hours.

RESULTS: According to the biochemical analyses; At the end of the study it was seen that beta glucun increased the level of IFN-γ at 6th hour, but did not at 4th and 8th hours. This increase became more apparent at 6th hour when it was given with cefazolin. However IFN-γ levels were found to be higher in the group which cefazolin was given than beta glucun was. As the level of serum TNF-α was evaluated, although there was a supression at 8th hour, it was found to be higher in the group which beta glucun was given than the SAB group. Serum IL-1 levels were higher at 4th, 6th and 8th hours in the group beta glucun was given than the SAB group. Although a decline in IL-1 level was detected in the group which cefazolin was added to beta glucun at 8th hour, this level was found to be higher than the SAB group. When the serum IL-6 level was evaluated, an increase in release of IL-6 was found in the group beta glucun was given in the first 8 hours when it was compared with SAB group. When beta glucun was given with cefazolin, it was observed that IL-6 increased to the highest level at 8th hour.

CONCLUSIONS: This experimental intra-abdominal bacteremia model, demonstrated that beta glucun did not suppress the production of TNF-α and IL-1, and increased the release of IL-6 and IFN-γ, especially in the first hours. According to these results, no significant knowledge could be obtained about the benefit of using beta glucun in the treatment of experimental model of intraabdominal bacteremia.

KEYWORDS: Bacteremia, Beta-Glucans, Cytokines, *Staphylococcus aureus*

Geliş Tarihi / Received: 09.03.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 26.05.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Semiha ORHAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yoğun Bakım Ünitesi

E-mail: smhorhan@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-2617-6197, 0000-0002-9046-5666, 0000-0003-0026-800X, 0000-0003-0554-7278, 0000-0002-5353-3228, 0000-0002-6186-2494

INTRODUCTION

Sepsis is a potentially fatal infectious disease, which involves several organ systems, leading to hemodynamic changes, shock, and organ function failure. *Staphylococcus aureus* bacteremia (SAB) is a clinical table with high mortality rates that can be of both community or hospital origin (1). Despite supportive treatments and strong antibiotics, the development of SAB-origin sepsis can result in death at the rate of 30%-70% (2).

For a sufficient immune response to infection, there has to be interaction between the natural immune system and the specific immune system, including monocyte, T-cell and neutrophil response. In recent years, research has intensified on the subject of immunopathophysiology in sepsis, especially on T-cells (3). When sepsis develops as a result of bacteremia, the hemodynamic, metabolic, and immune changes seen in the organism are mediated by cytokines and mediators that have a role in intracellular signal transmission. The effects of cytokines are not only through interference in systemic circulation, but may also be seen with a direct cell-cell relationship and at small concentrations (4).

Therefore, in the prevention of sepsis emerging as a result of bacteremia, the reduction or suppression of the effects of pro-inflammatory cytokines can be evaluated as an important step in the reduction of mortality rates.

Beta-glucan obtained from bread yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) is a natural polysaccharide which strengthens the immune system. It increases the proliferation of macrophages, the adhesion capability, chemotactic activity and cytotoxic properties (5). Several studies have shown the tissue regeneration and anti-neoplastic effect of beta-glucan, and strong antioxidant effects against radiation. It has also been reported that it has shown synergistic effects with some antibiotics, antifungal and antiparasitic drugs (6). The aim of this study was to investigate the immunomodulator effect of beta-glucan in intra-abdominal-origin experimental SAB, taking into consideration the ability to increase the defence mechanisms of the body in various infectious and malignant diseases.

MATERIAL AND METHOD

The study included a total of 30 male, Wistar albino rats, aged 6 months, and each weighing 150-250 gr. One week before the experiment, the rats were randomly separated into 4 groups of 6, and kept at room temperature with free access to food and drinking water. From the night before the experiment, the rats were fasted with continued access to drinking water, against complications which may develop.

Standard *S. aureus* strain (ATCC 29213) was used to create the SAB model in the rats. For confirmation purposes, the strain was seeded in sheep blood agar. The colonies produced following incubation at 37°C for 18-24 hours were evaluated. There was β hemolysis and golden yellow colour pigment in the colonies. Gram staining was applied to these colonies, and gram (+) ro-ots were seen. The catalase test was applied to the colonies and was seen to be positive. Thus, the colonies were confirmed as *staphylococcus*. The coagulase test was then applied to the staphylococcus colonies and those that were coagulase positive were identified as *S. aureus*.

Using sterile saline, these colonies were brought to suspension form with standard McFarland 4 (12 x 10⁸ cfu/ml) ensured under densometer control. A total of 24 suspensions of 1 ml were prepared.

Study Groups

Group 1: SAB group (n=6). The bacteremia model described by Sherwood et al was formed (7). 1cc bacteria suspension containing 12 x 10⁸ cfu/ml *S.aureus* was administered intraperitoneally (ip) to the rats. Anaesthesia of 3-5 mg/kg xylazine (Rompan, Bayer) and 40-90 mg/kg ketamine (ketamine Hcl 50 mg/l, Pfizer) was administered, and after 2 hours, 0.5cc blood was taken from the rats. Peds Plus/F (BD Bactec) culture seeding was made from the withdrawn blood to investigate whether or not SAB had developed. In the rats where SAB developed, 1 cc blood was taken 3 times at 4, 6, and 8 hours after the ip *S. aureus* injection, and Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), and Interferon gamma (IFN- γ) were examined in the serums.

Group 2: SAB+ *cefazolin* group (n=6). The procedures described above were applied then after the creation of SAB, 100mg/kg *cefazolin* (I. E. Ulagay Ilac, Turkey) was administered ip.

Group 3: SAB+ *beta-glucan* group (n=6). The procedures described above were applied then after the creation of SAB, 4 mg/kg *beta-glucan* (Mustafa Nevzat Ilac, Turkey) was administered ip.

Group 4: SAB+*beta-glucan+cefazolin* group (n=6). The procedures described above were applied then after the creation of SAB, 100mg/kg *cefazolin* (I. E. Ulagay Ilac, Turkey) and 4 mg/kg *beta-glucan* (Mustafa Nevzat Ilac, Turkey) were administered ip.

Microbiological Evaluation

In the evaluations made in the Medical Microbiological Laboratory of Afyon Kocatepe University Medical Faculty, samples for blood culture in Peds Plus/F (*BD BACTEC*) aerobic blood culture bottles were incubated in the Bactec 9050 (Becton Dickinson, USA) automated blood culture system. After placement of the blood culture bottles in the Bactec device, production was determined in mean 20 hours. In this system, the samples determined with positivity from the bottles were transferred to blood agar and eosin- methylene-blue (EMB agar) plates and incubated for 18-24 hours at 37°C. At the end of this period, the colonies produced were identified with the conventional methods of catalase and coagulase tests. Blood cultures that did not give a positivity signal within 7 days were accepted as negative.

Biochemical Evaluation

For the serum samples, 1 ml blood withdrawn into tubes without anticoagulant was centrifuged at 3000 rpm for 10 mins. The plasma remaining uppermost after the centrifugation was stored at -80°C until assay of TNF- α , IL-1, IL-6 and IFN- γ . Cytokine measurements were made using in vitro ELISA commercial kits for TNF- α (Invitrogen Corporation, Camarillo), serum IL-1 (Invitrogen Corporation Carlsbad, California, USA), serum IL-6 (Invitrogen Corporation, Camarillo) and serum IFN- γ (Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria). The reading of the absorbancy and calculation of the results of the

ELISA kits was made on the Trinity Biotech Captia Reader (Trinity Biotech PLC, Bray Co. Wicklow, Rep. of Ireland). The measurement units for TNF- α , IL-1, IL-6 and IFN- γ were determined as pg/ml.

Ethical Committee

This study was conducted in the Experimental Animal Research and Application Centre Laboratory of Afyon Kocatepe University. Approval for the study was granted by the Experimental Animal Research Ethics Committee of Afyon Kocatepe University (AKUHEK-61-07) (BAP Project number 08.TIP.14).

Statistical Analysis

Data obtained in the study were analysed statistically using SPSS 13.0 for Windows and Winks SDA 6 software. Conformity of the data to normal distribution was assessed with the Shapiro-Wilk test. In the comparisons of the groups, One-Way Variance Analysis was used and for the comparisons of the repeated measurements of each parameter at the specified hours, variance analysis. To determine from which group the difference originated, the Tukey HSD test, as a post-hoc multiple comparison test, was used. Descriptive statistics were stated as mean \pm standard deviation (SD). A value of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

RESULTS

According to the serum IFN- γ measurement results, no difference was determined between the groups at 4 hours. At 6 hours, a statistically significant difference was observed between Group I, Group II, Group III and Group IV ($p = 0.006$), (**Table 1**).

Table 1: Fourth, sixth and eighth hours serum IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-6 levels (mean \pm SE)

Cytokines	Hour	Grup 1 (n=6)	Grup 2 (n=6)	Grup 3 (n=6)	Grup 4 (n=6)	P value
IFN- γ pg/ml	4th	6.45	6.99	6.87	13.56	0.056
	6th	8.97a	9.97a	8.55a	27.17b	0.006
	8th	9.83	16.01	7.54	9.15	0.083
TNF- α pg/ml	4th	9.53	11.81	9.47	10.99	0.574
	6th	10.45	11.50	14.21	12.07	0.500
	8th	11.64	13.07	12.35	10.52	0.707
IL-1 pg/ml	4th	4.92	2.63	8.10	9.84	0.073
	6th	4.87a	3.33a	14.33b	12.90b	0.01
	8th	3.83a	2.538a	15.02b	4.71a	0.000
IL-6 pg/ml	4th	29.92	36.40	54.45	376.94	0.249
	6th	77.672a	65.08a	961.96b	920.07b	0.029
	8th	795.07a	486.89a	2872.21b	591.12a	0.009

Note: The different letters in terms of each column group indicate that there are differences between the groups. ($P < 0.05$).

At 8 hours, no significant difference was determined between these groups ($p=0.083$). When the IFN- γ levels were evaluated within the groups according to the different times, no difference was determined in Group I and Group III ($p=0.083$). In Group II, the increase at 8 hours was determined to be statistically significant compared to that at 4 hours and 6 hours (Table 1). In Group IV, a statistically significant increase was determined from 4 hours to 6 hours, and the level at 8 hours was determined to be below the level at 4 hours. The increase in this group between 4 and 6 hours was determined to be statistically significant ($p=0.005$) (Table 1).

In the evaluation of the serum TNF- α levels, no statistically significant difference was determined between the four groups at 4, 6, and 8 hours. When the groups were examined within themselves, only the changes in Group III were seen to be statistically significant (Table 1).

In the evaluation of the serum IL-1 levels, no statistically significant difference was determined between the four groups at 4 hours (Table 1). At 6 and 8 hours, a statistically significant difference was observed ($p=0.01$, $p=0.000$) (Table 1). When the groups were examined within themselves, no statistically significant difference was determined in the four groups at 4, 6, and 8 hours.

In the evaluation of the serum IL-6 levels, no statistically significant difference was determined between the four groups at 4 hours. At 6 and 8 hours, a statistically significant difference was observed ($p=0.029$, $p=0.009$) (Table 1).

When the groups were examined within themselves, the increase at 8 hours was found to be statistically significant compared to that at 4 and 6 hours in Group I, Group II, and Group III ($p=0.003$, $p=0.002$, $p=0.017$).

DISCUSSION

SAB is an important agent of sepsis. Despite a general decrease in the incidence of SAB, mortality rates remain high. There is no endotoxin in gram-positive bacteria, but peptidoglycan and lipoteichoic acid are found in the cell wall. These 2 molecules have the ability to bind to receptors of the cell surface and express pro-inf-

lammatory cytokines. The expression of TNF- α , IL-1, IL-6 and IL-8, which are pro-inflammatory cytokines (IL-2, IL-4 and GM-CSF are expressed as a result of IL-1 and IL-6 activation), and the expression of IL-10, which is an anti-inflammatory cytokine is seen (8).

IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ , granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) and IL-10 which have anti-inflammatory and inflammatory properties, play a role in the development of the host response in sepsis. IL-10 is produced from monocytes, macrophages, T and B lymphocytes and neutrophils. In experimental animal models, it has been shown that when IL-10 is administered intraperitoneally and intravenously, there is a protective effect against the effects of lipopolysaccharide (LPS). As a consequence of the protective role of IL-10, the production of pro-inflammatory mediators such as TNF- α , IL-1 β , IL-8, IFN- γ , nitric oxide, IL-6 and prostaglandin metabolites is prevented. TNF- α plays a role in immune diseases, in the inflammatory response to fever, shock, and tissue damage, in the expression of additional inflammatory mediators and in the expression of nitric oxide, free oxygen radicals and adhesion molecules (9). In sepsis, TNF- α and IL-1 have the ability to form inflammatory mediators. During infection, TNF- α is the first cytokine expressed by macrophages. IL-6 directly induces IL-1 and TNF- α , which is the primary cytokine of sepsis. In sepsis, the IL-6 level elevates more rapidly and reaches peak level at the end of the 2nd hour. The elevated serum level is seen for a longer period than for TNF- α and IL-1 (10). The pro-inflammatory cytokines, IL-1 and IL-6 trigger coagulation. IL-10 regulates coagulation by inhibiting tissue factor expression from monocytes. High levels of IL-10 and IL-6 are precursors of high mortality in septic patients (11). IL-10 levels have been reported to be correlated to the APACHE score in severe inflammatory response with multi-organ failure or death (12).

Although monocyte and macrophage cells are a source of IFN- γ , it is a protein produced by natural killer (NK) cells and T lymphocytes. IFN- γ has multiple functions in bacterial infection and sepsis. It increases CD4 cells and shows differentiation of Th1 cells, associated with anti-

gen stimulation. The immune response occurs mediated by cytokines and antibodies such as IL-1 β , IL-2, TNF- α , and IFN- γ with Th1 response. As the most effective cells against intracellular bacteria, INF- γ and TNF- α cause the apoptosis of cells.

According to many previous clinical studies of beta-glucan, there are positive results in the prevention of infections following tumour immunotherapy and surgery. Breivik et al showed that soluble 1.3/1.6 glucan prevented periodontal disease created experimentally in Wistar rats (13). In *in-vitro* studies, it has been shown that beta-glucans of large molecular weight or particles increased reactive oxygen and nitrogen-mediated antimicrobial activities by increasing the phagocytic and cytotoxic activities of leukocytes, thereby directly rendering leukocytes active, in addition to stimulating cytokines such as IL-8, IL-1 β , IL-6 and TNF- α (14, 15).

In several studies conducted with glucans of different structures obtained from *S. cerevisiae* (1 - 3), the immunomodulator efficacy of glucan in (1 - 6) β -D structure has been proven (16, 17).

As a result of *in-vitro* LPS application, Soltys et al reported that there was significantly increased IFN- γ production in lymphocytes and monocytes isolated from rats treated with beta-glucan (18). In a study by Sherwood et al, which evaluated the direct stimulating property of IFN- γ production of glucan phosphate, it was shown that at 3 hours after LPS induction there was a 2-fold increase in IFN- γ serum levels in rats treated with glucan compared with a control group given saline, while at 6 hours, the increase was more than double. It was reported that glucan phosphate caused IFN- γ production in the immune system as a response to an inflammatory stimulus and there was an association between increased antimicrobial immunity and increased IFN- γ secretion of glucan (7).

In the current study, beta-glucan was determined to have increased IFN- γ expression in the 4th hour, but at the 6th and 8th hours, there was no increase compared to the SAB group. Thus it can be concluded that beta-glucan increases IFN- γ in the first hours (first 4 hours) of SAB.

The highest level of IFN- γ was reached with the administration of beta-glucan together with cefazolin, especially in the 6th hour. The IFN- γ values reached in the group administered cefazolin were found to be higher than those of the group administered beta-glucan. These results suggest that beta glucan induced IFN- γ more in the first hours, but this effect was not as great as that of an antibiotic (cefazolin), and together with antibiotic, this effect was more evident in the first 6 hours. These findings were seen to be compatible with those of Soltys et al and Sherwood et al. (7, 18).

In an experimental animal sepsis model, Şener et al determined low TNF- α levels following beta glucan administration (19, 20). At 8 hours after *in vitro* LPS application, Soltys et al compared TNF- α production in lymphocytes obtained from rats given and not given beta-glucan and found a lower level in those administered beta-glucan. It was stated that beta glucan suppressed pro-inflammatory cytokine production and especially TNF- α production in rats, and the administration of beta-glucan could control cytokine induction in SAB, and could reduce mortality (18). In a sepsis model created following cecal ligation in rats, Bedirli et al showed that plasma TNF- α , IL-1 and IL-6 concentrations increased, and when beta-glucan was administered, the expression of TNF- α , IL-1 β and IL-6 was blocked (21). In the current study, a suppression in the TNF- α level was determined at the 8th hour. However, despite this suppression, the TNF- α value measured at the 8th hour was found to be higher than that of the SAB group.

In the group administered beta-glucan together with cefazolin, a lower TNF- α value was determined compared to the SAB group. Furthermore, the same result was not reached in the group administered beta glucan alone. Thus, according to these results, beta-glucan alone is not sufficient to suppress TNF- α .

IL-1 causes pro-inflammatory events by activating various cell types. IL-1 and TNF- α mobilise together in the inflammatory sepsis cascade, causing an increase in the release of other pro-inflammatory cytokines (IL-12, IL-18) (22).

Sandvik et al reported that there was a mild increase in IL-1 α basal plasma level in rats with endotoxemia formed with LPS *E.coli* intravenous infusion, and treated with subcutaneous β -1.3/1.6-glucan treatment, but there was no significant change in the levels of other cytokines. It was determined that the increase in plasma IL-1 α , IFN- γ , IL-6 and IL-12 levels induced by LPS formed later with prophylactic β -1.3/1.6-glucan treatment, and in the rats treated with β -1.3/1.6-glucan treatment, these mediators, as an early mediator of sepsis, returned more rapidly to basal plasma levels (23).

In a study by Wakshull et al, no increase was reported in the expression of inflammatory cytokines following the administration of beta-glucan (24). Lyuksutova et al stated that there was a reduction in the expression of inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-1 β , and IL-6 (25). In contrast to that study, the results of the current study showed that the IL-1 levels of the group administered beta-glucan were higher than those of the control group at 4, 6 and 8 hours.

When cefazolin was added to beta-glucan, although a reduction was determined in the IL-1 levels at 8 hours, the level was higher than that of the SAB group. Thus, the use of betaglucan was not determined to have the effect of suppressing IL-1 levels. It was concluded that the use of beta-glucan does not seem to be significant for the suppression of IL-1 cytokine.

Soltys et al reported a great increase in IL-6 production at 24 and 48 hours in lymphocytes isolated from rats treated with beta-glucan following in vitro LPs application (18). Iraz et al created gr(-) sepsis and found that the IL-6 levels at 12 hours in the LPS and the LPS+ beta glucan groups were significantly lower than those of the control and beta-glucan groups and the basal values. It was reported that the IL-6 level in the control group was significantly high and this was decreased by administering beta-glucan (26). In another study by Engstad et al, the effects on TNF- α , IL-6, IL-8 and IL-10 secretion and monocyte tissue factor production were examined when soluble beta 1.3 glucan and LPS were used alone or combined. It was reported that the IL-6 level increased progressively throughout 8 hours and then returned to the same level (27).

In a model of intra-abdominal sepsis created with the cecal ligation method, the effect of beta-glucan on the lungs was investigated by Babayiğit et al, and a significant increase in IL-6 was determined in the sepsis group treated with glucan. The more significant increase in the group treated with glucan compared to the untreated sepsis group was thought to be associated with the stimulation of macrophages.

It was reported that beta-glucan had reduced neutrophil accumulation in the lungs and the blood in sepsis and increased IL-6 production, and could therefore be used in the clinic to prevent and reduce pulmonary complications of sepsis (28). It is important that IL-6 has both pro-inflammatory and anti-inflammatory properties. Consistent with the findings of previous studies, a progressive increase was determined in the IL-6 levels in the first 8 hours in the current study group that was administered beta-glucan. When applied together with cefazolin, this effect was more evident in the first 4 hours. These findings show that beta-glucan was effective in increasing IL-6, and could provide useful results when applied as adjuvant therapy in the treatment of sepsis. In this study it was determined that beta glucan did not suppress the production of pro-inflammatory cytokines, TNF- α and IL-1. The production of IFN- γ increased in the first hours. However, as this increase was greater in the group given cefazolin, this suggests that the increase in IFN- γ expression in the first hours by beta-glucan was not clinically significant. Beta-glucan led to a significant increase in IL-6 expression in the first 8 hours, suggesting that it could be a useful addition to the treatment of SAB-related sepsis. In conclusion, beta-glucan has been used for many years as an immunomodulator agent in the treatment of many diseases. The results obtained in the current study showed that in this experimental model of SAB, TNF- α and IL-1 production were not suppressed in the beta-glucan group, and an increase was determined in IL-6 and IFN- γ values, especially in the first hours. Therefore, in SAB and in the treatment of SAB-related sepsis, the administration of beta-glucan in addition to antibiotics could be beneficial. Nevertheless, there is a need for further studies to be able to comment on the levels of effectiveness.

REFERENCES

1. Gudiol C, Cuervo G, Shaw E, Pujol M, Carratala J. Pharmacotherapeutic options for treating *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(18):1947-63.
2. Heyland DK, Hopman W, Coo H, Tranmer J, McColl MA. Long-term health-related quality of life in survivors of sepsis. Short Form 36: A valid and reliable measure of health-related quality of life. *Crit Care Med*. 2000;28:3599-605.
3. Holub M, Kluckova Z, Beneda B. Changes in lymphocytes subpopulations and CD3/DR expression in sepsis. *Clin Microbiol Infect*. 2000;6:657-60.
4. Tsiotou AG, Sakorafas GH, Anagnostopoulos G, Bramis J. Septic shock; current pathogenetic concepts from a clinical perspective. *Med Sci Monit*. 2005;11:76-5.
5. Carrow DJ. Beta-1,3-Glucan as a primary immune activator. *Townsend Letter*. 1996;6:84-91.
6. Mohagheghur N, Dawson M, Hobbs P, et al. Glucans as immunological adjuvants. *Adv Exp Med Biol*. 1995;383:13-2.
7. Sherwood ER, Varma TK, Fram RY, Lin CY, Koutrouvelis AP, Toliver-Kinsky TE. Glucan phosphate potentiates endotoxin-induced interferon- γ expression in immunocompetent mice, but attenuates induction of endotoxin tolerance. *Clinical Science*. 2001;101:541-50.
8. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med*. 2006;355:1699-713.
9. Abraham E (Editors). Mechanisms of Sepsis-Induced Organ Dysfunction and Recovery of the series. In: Texereau JV, Lemiale J, Mira P. Genetics and Severe Sepsis. Update in Intensive Care and Emergency Medicine. 2007;43, 17-33.
10. Song M, Kellum JA. Interleukin-6. *Crit Care Med*. 2005;33:463-5.
11. Kellum JA, Kong L, Fink MP, et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med*. 2007;167(15),1655-63.
12. Prucha M, Bellingan G, Zazula R. Sepsis biomarkers. *Clin Chim Acta*. 2015;440,(2),97-103.
13. Breivik T, Opstad PK, Engstad R, Gundersen G, Gjermo P, Preus H. Soluble Beta-1,3/ 1,6-glucan from yeast inhibits experimental periodontal disease in Wistar rats. *J Clin Periodontol*. 2005;32:347-52.
14. Yun CH, Estrada A, Van Kessel A, Park BC, Laarveld B. Beta -glucan, extracted from oat, enhances disease resistance against bacterial and parasitic infections. *FEMS Immunol and Med Microbiol*. 2003;35:67-5.
15. Brown GD, Gordon S. Fungal β -Glucans and Mammalian Immunity. *Immunity*. 2003;19:311-5.
16. Kubala L, Ruzickova J, Nickova K, Sandula J, Ciz M, Lojek A. The effect of (1-3) -beta- D- glucans, carboxymethylglucan and schizophyllan on human leukocytes in vitro. *Carbohydr Res*. 2003;338:2835-40.
17. Xiao Z, Trincado CA, Murtaugh MP. β -glucan enhancement of T cell INF γ response in swine. *Vet Immunol Immunopathol*. 2004;102:315-20.
18. Soltys J, Quinn MT. Modulation of endotoxin- and enterotoxin-induced cytokine release by in vivo treatment with beta-(1,6)-branched beta-(1,3)- glucan. *Infect Immun*. 1999;67:244-52.
19. Sener G, Toklu H, Ercan F, Erkanı G. Protective effect of beta glucan against oxidative organ injury in a rat model of sepsis. *Int Immunopharmacol*. 2005;5:1387-96.
20. Toklu HZ, Sener G, Jahovic N, Uslu B, Arbak S, Yegen BC. Beta glucan protects against burn-induced oxidative organ damage in rats. *Int Immunopharmacol*. 2006;6: 156-69.
21. Bedirli A, Kerem M, Pasaoglu H, et al. Beta-glucan attenuates inflammatory cytokine release and prevents acute lung injury in an experimental model of sepsis. *Shock*. 2007;27:397-401.
22. Peters K, Unger RE, Brunger J, Kirkpatrick CJ. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovascular Research*. 2003;60:49- 57.
23. Sandvik A, Wang YY, Morton HC, Aasen AO, Wang JE, Johansen FE. Oral and systemic administration of beta-glucan protects against lipopolysaccharide-induced shock and injury in rats. *Clinical and Experimental Immunology*. 2007;148:168-77.
24. Wakshull E, Brunke-Reese D, Lindermuth J, et al. PGG-glucan, a soluble [beta]-(1,3)-glucan, enhances the oxidative burst response, microbicidal activity, and activates an NF-[kappa]B-like factor in human PMN. Evidence for a glycosphingolipid [beta]-(1,3)-glucan receptor. *Immunopharmacology*. 1999;41:89-107.
25. Lyuksutova OI, Murphey ED, Toliver-Kinsky TE, et al. Glucan phosphate treatment attenuates burn-induced inflammation and improves resistance to *Pseudomonas aeruginosa* burn wound infection. *Shock*. 2005;23:224-32.
26. Iraz M, Iraz M, Esrefoglu M, Aydin MS. Protective effect of β -glucan on acute lung injury induced by lipopolysaccharide in rats. *Turk J Med Sci*. 2015;45:261-7.
27. Engstad CS, Engstad RE, Olsen JO, Osterud B. The effect of soluble beta1,3-glucan and lipopolysaccharide on cytokine production and coagulation activation in whole blood. *Int Immunopharmacol*. 2002;2:1585-97.
28. Babayiğit H, Kucuk C, Sozuer E, Yazici C, Kose K, Akgun H. Protective effect of beta-glucan on lung injury after cecal ligation and puncture in rats. *Intensive Care Med*. 2005;31:865-70.

TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNİN GÖĞÜS HASTALIKLARI BİLİNCİ, UZMANLIK TERCİHLERİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE COVID-19'UN UZMANLIK TERCİHİNE ETKİSİ

THE AWARENESS OF MEDICAL STUDENTS OF PULMONOLOGY, THE FACTORS AFFECTING
SPECIALITY PREFERENCES, AND THE EFFECT OF COVID-19 ON SPECIALITY PREFERENCE

İbrahim Güven ÇOŞĞUN, Aydın BALCI, Şule ÇİLEKAR

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızda tıp fakültesi öğrencilerinin göğüs hastalıkları branşı hakkındaki bilgi düzeylerini, uzmanlık tercihlerini etkileyen faktörleri ve COVID-19 pandemisinin uzmanlık tercihlerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu tanımlayıcı ve kesitsel tasarımlı çalışma, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesinde öğrenim gören 327 öğrencinin katılımıyla gerçekleştirildi. Katılımcılar demografik özelliklerini ve göğüs hastalıkları bilgi düzeylerini, uzmanlık tercihlerini, tercihleri üzerindeki COVID-19 pandemi etkisini belirlemeye yönelik 21 sorudan oluşan çevrimiçi anket formunu cevapladılar.

BULGULAR: 187 (%57,2)'si kız ve 140 (% 42,8) 'i erkek olmak üzere toplam 327 öğrenci çalışmaya dahil edildi. Katılımcılarda göğüs hastalıklarının ilgi alanına giren hastalıkları bilenlerin sayısı 273 (%88,9) idi. Göğüs hastalıklarının yaptığı girişimsel işlemler konusunda ise katılımcıların 113 (%54,0)'ü doğru bilgiye sahipti. Öğrencilerin fakülteyi bitirdikten sonra en çok istedikleri uzmanlık dalları ise sırası ile 26 (%7,9) iç hastalıkları, 24 (%7,33) göz hastalıkları, 24 (%7,33) kişi ile kadın hastalıkları doğum bölümleri idi. Uzmanlık tercihlerini etkileyen en önemli unsur malpraktis riskinin diğer branşlara göre daha az 81 (%24,7) olmasıydı. Katılımcıların 101 (%31,4)'i pandemi döneminin uzmanlık tercihlerini etkileyeceğini düşünüyordu.

SONUÇ: Tıp fakültesi öğrencileri göğüs hastalıkları uzmanlık dalı hakkında yeteri düzeyde bilgiye sahipti. Tıp fakültesi öğrencilerinin uzmanlık dalı tercihlerini etkileyen önemli faktörler ilgi alanı, malpraktis riski, maddi kazanç, hasta ve hasta yakınları ile daha az iletişime geçilmesi, akademik kariyer fırsatı ve mesleki tatmindir. COVID-19 pandemisi tıp fakültesi öğrencilerinin uzmanlık tercihlerini olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Göğüs hastalıkları, Tıp öğrencisi, Anket

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study was to evaluate the knowledge level of medical faculty students about the branch of chest diseases, the factors affecting their speciality preferences, and the effect of the COVID-19 pandemic on their speciality preferences.

MATERIAL AND METHODS: This descriptive and cross-sectional study was carried out with the participation of 327 students studying at Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine. The students completed a 21-item online questionnaire to provide demographic data, level of knowledge about pulmonology, speciality preferences, and to determine the effect of the COVID-19 pandemic on the speciality preference.

RESULTS: A total of 327 students, 187 (57.2%) female and 140 (42.8%) male, were included in the study. Among the participants, the number of those who knew the diseases in the field of interest of pulmonology was 273 (88.9%). On the subject of interventional procedures for chest diseases, 113 (54.0%) of the participants had correct information. The specialities most requested by the students after graduating from the medical faculty, were internal diseases by 26 (7.9%), ophthalmology by 24 (7.33%) and gynaecology and obstetrics by 24 (7.33%), respectively. The most important factor affecting the speciality preference was reported to be a lower risk of malpractice compared to other speciality by 81 (24.7%). A total of 101 (31.4%) students reported that the pandemic period would affect their speciality preference.

CONCLUSIONS: Medical faculty students had sufficient knowledge about the specialist branch of chest diseases. The most important factor affecting the speciality preference of the medical faculty students was the interest in the field of specialization, risk of malpractice, financial satisfaction, less communication with patients and their relatives, academic career opportunity, professional satisfaction. The COVID-19 pandemic may have a negative effect on the speciality preferences of the medical faculty students.

KEYWORDS: Pulmonology, Medical student, Questionnaire

Geliş Tarihi / Received: 15.03.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 06.06.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Öğr.Üyesi İbrahim Güven ÇOŞĞUN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

E-mail: dr_guven@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla) :0000-0001-7365-8098, 0000-0002-6723-2418, 0000-0001-8659-955X

GİRİŞ

1900'lü yılların başlarında ülkemizde toplumu etkileyen en önemli bulaşıcı hastalıklardan biri tüberkülozdu. 1900'lü yılların ilk iki dekadında İstanbul'da genel ölüm oranı nedenlerinin yüzde 15,8'ini tüberküloz hastalığı oluşturmaktaydı (1). 1949 yılında, dispanserler ve sanatoryumlarda çalışacak, tüberküloz eğitimi almış uzman hekimlerin yetiştirilmesi amacıyla 2 yıl öğrenim süreli fitizyoloji bölümleri açıldı (2). Eğitimini tamamlayan fitizyologlar ülkemizdeki tüberküloz tedavisinde önemli rol oynadılar. 1955 yılında fitizyoloji bölümü, tüm akciğer hastalıklarını kapsayacak duruma getirilerek ismi göğüs hastalıkları ve tüberküloz olarak değiştirildi ve ayrı bir bilim dalı olarak tanımlanarak, öğrenim süresi 4 yıla çıkarıldı. Göğüs hastalıkları uzmanları ülkemizde başarı ile mücadele ettikleri tüberküloz savaşından sonra halen yoğun bir şekilde mücadelesi sürdürülen 2019 koronavirüs hastalığı (COVID-19) savaşında da önemli rol oynamaktadırlar.

Tıp fakültesi öğrencilerinin uzmanlık alanı tercihlerinde uzmanlık alanının maddi getirisi, iş yükü, asistanlık süresi, bölümün geleceği ve malpraktis davaları etkili olmaktadır (3 - 4). Tıp fakültesi öğrencilerinin ileride maddi kazancı fazla olan ya da rahat olarak düşündükleri uzmanlık dallarını daha çok istedikleri gözlemlenmiştir (5).

Çalışmamızda tıp fakültesi öğrencilerinin, göğüs hastalıkları uzmanlığı ile ilgili bilgi düzeylerini, uzmanlık tercihlerini, göğüs hastalıkları uzmanlık alanının tanınırlığını ve pandeminin tıp fakültesi öğrencilerinin uzmanlık tercihlerine olan etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Dizaynı

Tanımlayıcı ve kesitsel tasarımdaki bu çalışma, 8 Aralık - 20 Aralık 2020 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesinde gerçekleştirildi.

Örneklem Kapsamı ve Ölçüm Yöntemi

Çalışmanın evrenini, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesinin 2., 3., 4., 5. ve 6. sınıflarında öğrenim gören toplam 916

öğrenci, örneklemini ise araştırmaya katılmayı kabul eden ve veri toplama formundaki soruları yanıtlayan 327 öğrenci oluşturdu. Çalışmaya katılım oranı %35,6'dır.

Öğrencilere yaş, cinsiyet gibi demografik özelliklerini, hangi sınıfta olduklarını, göğüs hastalıkları bilgi düzeylerini, uzmanlık tercihlerini, tercihleri üzerindeki pandemi etkisini belirlemeye yönelik 21 sorudan oluşan anket formu dağıtıldı ve öğrenciler cevaplamaya davet edildi. Soruların cevapları çoktan seçmeli, evet-hayır, diğer gibi açık uçlu yanıtlardan oluşuyordu. Anket formu çevrimiçi anket olan Google Forms üzerinden toplandı. Bu program anket tasarımı, veri toplama, özel raporlama sağlayan bir programdı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS 20 (IBM CORP NY, ABD) programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler Student's t-testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ olduğunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Etik Kurul

Bu çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik araştırmalar etik kurulundan (04.12.2020-2020/552) onay alınmıştır.

BULGULAR

Katılımcıların Özellikleri

Çalışmaya katılan öğrencilerin %57.2'si ($n=187$) kız, %42.8'i ($n=140$) erkek, yaş ortalaması $22,09 \pm 0,66$ idi (**Tablo 1**). Öğrencilerin 55'i (%16,8) aktif sigara kullanıcısıydı. Aktif sigara kullananların ortalama sigara kullanım süresi $5,5 \pm 0,8$ yıldır.

Tablo 1: Katılımcıların demografik özellikleri

Özellikler	N:327 (%)	Ortalama±Standart sapma	
Yaş		22,09±0,66	
Cinsiyet		Minimum-Maximum	
	Erkek	140 (%42,8)	18-25
	Kız	187 (%57,2)	18-25
Sınıf			
	2.sınıf	68 (%20,8)	
	3.sınıf	42 (%12,8)	
	4.sınıf	91 (%27,8)	
	5.sınıf	108 (%33,8)	
	6.sınıf	18 (%5,5)	

Öğrencilerin Uzmanlık Alanı Tercihleri ve Tercihlerini Etkileyen Faktörler

Katılımcıların 317'si (%96,9) fakülteyi bitirdikten sonra bir uzmanlık alanında eğitim görmek istediğini bildirdi. Öğrenciler arasında en çok tercih edilen branşlar sırası ile 26 (%7,9) kişiyle iç hastalıkları, 24 (%7,33) kişiyle göz hastalıkları ve 24 (%7,33) kişiyle kadın hastalıkları ve doğum bölümleriydi. Göğüs hastalıkları uzmanı olmak isteyen katılımcı sayısı yalnızca 3 (%0,91) kişiydi. Çalışma kapsamında kız öğrencilerin, erkek öğrencilerle kıyaslandığında istatistiksel bakımdan anlamlı olarak kadın hastalıkları ve doğum bölümünü daha fazla tercih ettikleri saptandı ($p < 0,0025$). İç hastalıkları ve göz hastalıkları branşlarında kız ve erkek öğrenciler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Uzmanlık tercihleri en çok etkileyen faktörler ilgi alanı olması, malpraktis riskinin diğer branşlara göre daha az olması, ilgili branşın maddi kazancı, hasta ve hasta yakınları ile daha az iletişime geçilmesi, akademik kariyer fırsatı, mesleki tatmin olduğu görüldü (**Tablo 2**).

Tablo 2: Uzmanlık tercihlerini etkileyen en sık faktörler (N:251)

İlgi alanı	82 (%32,6)
Malpraktis riskinin diğer branşlara göre daha az olması	81(%32,2)
İlgili branşın maddi getirisi	30(%11,9)
Hasta ve hasta yakınları ile daha az iletişime geçilmesi	22(%8,76)
Akademik kariyer fırsatı	20(%7,96)
Mesleki tatmin	16(%6,37)

Öğrencilerin Göğüs Hastalıkları Uzmanlığı Genel Bilgi Düzeyi

Öğrencilere Göğüs hastalıklarının ilgi alanına giren hastalıklar sorulduğunda (307 kişi cevapladı) bilenlerin sayısı 273(%88,1) idi. Göğüs hastalıklarının tedavi etmediği hastalıklar sorulduğunda (307 kişi cevapladı) katılımcıların 273'ü (%88,9) doğru olarak meme hastalıkları seçeneğini belirledi (**Tablo 3**).

Tablo 3: Göğüs hastalıklarının tedavi etmediği hastalık hangisidir? sorusuna verilen cevaplar (ki-kare testi).

Hastalıklar	N:307 (%)	Klinik Grup N:209 (%)	Klinik öncesi Grup N:98 (%)	p
Meme hastalıkları	273 (88,9%)	195 (%93,3)	78 (%79,5)	<0,001
Uykuda solunumsal Bozukluklar	14 (%4,56)	6(%2,87)	8(%8,16)	
Akciğer Kanseri	12 (%3,9)	2(%0,95)	10(%11,6)	
Pnömoni (akciğer iltihaplanması, zatüreye)	2 (%0,6)	0	2(%2,04)	
Diğer	6 (%1,95)	6(%2,87)	0	

Katılımcılara göğüs hastalıklarının yaptığı girişimsel işlemlerden olmayan hangisidir sorusu soruldu, 209 kişi cevapladı. Bu soruda katılımcıların 113'ü (%54) pnömotoraks'a kapalı sualtı drenajı takılması' seçeneğini doğru olarak belirledi (**Tablo 4**).

Tablo 4: Göğüs hastalıklarının yaptığı girişimsel işlemlerden olmayan hangisidir? sorusuna verilen cevaplar (ki-kare testi).

Girişimsel İşlemler	N:209(%)	Klinik Grup N:149 (%)	Klinik öncesi Grup N:60	p
Pnömotoraksa (akciğer sönmesi) kapalı sualtı drenajı takılması	113 (%54,0)	93(%62,4)	20 (%33,3)	<0,001
Fiberoptik bronkoskopi (hava yollarının ışıklı bir cihaz ile incelenmesi)	32(%15,3)	16(%10,7)	16 (%26,6)	
Kapalı plevra biyopsisi (akciğer zarında biyopsi alma işlemi)	30(%14,3)	20 (%13,4)	10 (%14,6)	
Torasentez (Akciğer zarları arasındaki sıvıdan örnek elde edilmesi işlemi)	10 (%4,7)	2(%1,34)	8 (%13,3)	
Diğer	24 (%11,4)	10(%6,7)	14 (%23,3)	

Hastanemizde pnömotoraks'a kapalı sualtı drenajı takılması işlemi göğüs cerrahisi tarafından yapılmaktadır. Katılımcılar henüz poliklinik ve klinik eğitimi almamış (klinik öncesi) (2-3. sınıf öğrencileri) ve klinik eğitimi başlamış (klinik) olarak (4-6. Sınıf öğrencileri) iki gruba ayrılarak değerlendirildiğinde, klinik gruptaki öğrenciler, göğüs hastalıklarının uzmanlık alanı içerisinde yer alan işlemleri, klinik öncesi gruptaki öğrencilere göre istatistiksel bakımdan anlamlı olarak daha fazla doğru olarak cevapladı ($p < 0,001$). Göğüs hastalıklarının ilgilendiği anatomik yapılar konusunda klinik ve klinik öncesi sınıflar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Göğüs hastalıkları asistanlık eğitim süresinin uzunluğunu 181 (%55,4) kişi 4 yıl olarak doğru cevapladı.

Pandemi Dönemi ve Göğüs Hastalıkları Uzmanlığı Tercihi

'Göğüs hastalıkları uzmanı olmak ister misiniz?' sorusu ayrıca sorulduğunda katılımcıların 73'ü (%22,3) hayır, 244 (%74,6) evet cevabını verdi.

Erkek öğrencilerin 20'si (%27,4), kız öğrencilerin 53'ü (%72,6) evet cevabı verdi, kız öğrenciler ile erkek öğrenciler arasından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,001$). Pandemi döneminin göğüs hastalıkları uzmanlık tercihini etkileyip, etkilemediği sorulduğunda, katılımcıların 224'ü (%68,5) etkilemediğini belirtirken, 87'si (%26,6) olumsuz yönde etkiler, 14'ü (%4,8) olumlu yönde etkiler olarak belirtti.

Katılımcılardan 5-6. sınıf öğrencilerine yöneltilen, pandemi nedeniyle göğüs hastalıkları klinik stajını yapamamanın göğüs hastalıkları uzman-

lık tercihlerini etkileyip etkilemediği sorusuna (29 kişi yanıtladı) katılımcılardan 22'si (%75,8) hayır etkilemedi, 7'si (%24,1) evet etkiledi olarak cevap vermiştir.

TARTIŞMA

Her uzmanlık dalı farklı bilimsel özellikler içermektedir. Bazı uzmanlık disiplinleri birbirine yakın özellikler içerirken, bazı uzmanlıklar diğerlerinden tamamen farklı faaliyetler içermektedir.

Çalışmamızda tıp fakültesi öğrencilerinin göğüs hastalıkları disiplinine ait bilgi düzeyini, uzmanlık tercihlerini, uzmanlık tercihlerini etkileyen faktörleri belirlemeyi amaçladık. Katılımcıların büyük çoğunluğu fakülteyi bitirdikten sonra bir uzmanlık dalında eğitim almak istiyorlardı.

Katılımcıların en çok uzmanlık eğitimi almak istedikleri branşlar ise sırasıyla iç hastalıkları, göz hastalıkları, kadın hastalıkları ve doğum bölümüydü. Çalışma kapsamında kız öğrenciler kadın hastalıkları ve doğum bölümünü erkek öğrencilere göre daha fazla tercih etmekteydi.

Bu durum ülkemizde yapılan diğer çalışmalara benzer saptandı (6). Katılımcıların branş tercihlerini etkileyen faktörler ilgi alanı olması, malpraktis riskinin diğer branşlara göre daha az olması, maddi getiri, hasta yakınları ile daha az iletişime geçilmesi, akademik kariyer fırsatı, mesleki tatmin olmasıydı. Ülkemizde yapılan bir çalışmada tıp fakültesi öğrencilerinin uzmanlık tercihlerini etkileyen faktörler mesleki tatmin sağlayacak spesifik bir alanda çalışma isteği, statü ve kariyer beklentisi, maddi kaygılar olduğu saptanmıştır (7, 8).

Son sınıf tıp fakültesi öğrencilerinin uzmanlık tercihlerini etkileyen nedenleri araştıran başka bir çalışmada uzmanlık tercihlerinin etkileyen faktörleri kendi ilgi alanı, asistanlık sürecindeki çalışma yoğunluğu, maddi getiri ve malpraktis riski olarak belirtmişlerdir (9). Ülkemizde bu konuda yapılan sistematik bir derlemede 9 adet çalışmanın bulguları incelenmiş tıp fakültesi öğrencilerinin uzmanlık eğitimi süreci sonraki dönemde tercihleri en sık etkileyen faktörler maddi tatmin, çalışma koşulları, akademik kariyer fırsatı, mesleki tatmin ve malpraktis şeklinde saptanmıştır (10). Bizim çalışmamızda da uzmanlık tercihlerini etkileyen faktörler ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile benzer saptandı.

Göğüs hastalıklarının ilgilendiği ve ilgilenmediği hastalıklar konusunda katılımcıların çoğunluğu doğru bilgiye sahipken, göğüs hastalıklarının yaptığı girişimsel işlemler konusunda ise katılımcıların yarısı doğru bilgiye sahipti. Göğüs hastalıklarının ilgilendiği hastalıkları ve yaptığı işlemleri klinik grup istatistiksel olarak anlamlı düzeyde klinik öncesi gruba göre daha yüksek oranda doğru cevapladı. Göğüs hastalıklarının ilgi alanına giren yapıları doğru cevaplamada her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Bu farklılıkların nedeni klinik öncesi sınıflarda öğrencilerin anatomi eğitimini almaları; fakat klinik eğitimlerinin başlamamış olmasıydı. Katılımcıların yarısı uzmanlık süresini doğru olarak bilmekteydi.

Pandemi döneminde cephenin en önlerinde yer alan göğüs hastalıkları uzmanları aynı zamanda en çok mesleki maruziyete maruz kalarak hastalanan branşlardan oldu (2).

Ülkemizde pandemi döneminde son sınıf tıp fakültesi öğrencileri ile yapılmış çok merkezli çalışmada öğrencilerin %64,7'sinin COVID-19 ile enfekte olma konusunda endişeli oldukları saptanmıştır (11). Çalışmamızdaki öğrencilere pandemi döneminin göğüs hastalıklarını uzmanlıkta tercihe etkisi sorulduğunda katılımcıların yarısı pandemi döneminin göğüs hastalıkları uzmanlığı tercihlerini etkilemeyeceğini belirtirken, katılımcıların dörtte birlik oranı göğüs hastalıkları tercihini olumsuz yönde etkileyeceğini belirtti. Pandemi döneminin uzmanlık tercihlerine etkilerini araştıran başka bir araştırmada bizim çalışmamızdaki bulgulara benzer şekilde tıp fakültesi öğrencilerinin yaklaşık beşte biri COVID-19 pandemisinin uzmanlık tercihlerini etkileyeceğini düşünmekteydi (12).

Litaratürde araştırdığımız kadarıyla SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) ve MERS (Middle East Respiratory Syndrome) salgınlarında uzmanlık seçimlerine etkilerini araştıran çalışmalar bulunmamaktadır. Katrina kasırgasının etkilerini araştıran bir çalışmada, Katrina kasırgasından sonraki 5 yılda acil tıp uzmanlığı tercihinin arttığını, psikiyatri uzmanlığı tercihinde ise önceki 5 yıla göre azalma olduğunu gözlemlemişlerdir (13). Bu çalışmanın çeşitli kısıtlamaları vardır. Veriler kesitsel bir çalışmadan elde edilmiştir.

Çalışma tek bir üniversitede yapılmıştır. Çalışmanın sonuçlarını genellemek doğru olmayabilir. Bu konuda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Katılımcıların yanıtları ölçekte yer alan ifadeler ile kısıtlıdır. Veriler çevrimiçi anket formundan elde edilmiştir.

Tıp fakültesi öğrencileri göğüs hastalıkları uzmanlık dalı hakkında yeterli düzeyde bilgiye sahipti. Tıp fakültesi öğrencilerinin uzmanlık dalı tercihlerini etkileyen faktörler ilgi alanı, malpraktis riski, maddi kazanç, hasta ve hasta yakınları ile daha az iletişime geçilmesi, akademik kariyer fırsatı ve mesleki tatmindir. COVID-19 pandemisi tıp fakültesi öğrencilerinin uzmanlık tercihlerini olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Unat EK. Osmanlı İmparatorluğunun Son 40 Yılında Türkiye'nin Tüberküloz Tarihçesi. Cerrahpasa Tıp Fakültesi Dergisi. 1979;10:274.
2. Güntülü AK, Ülkü YILMAZ (Editör). COVID-19 Pandemisinde Öğrendiklerimiz, Gelecek Öngörüler ve Yarının Planlanması In: Süerdem M. Covid-19 pandemisinde Göğüs hastalıklarının rolü. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, İstanbul. TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi,2020;(13):167-176.
3. Fevzi Dikici M, Yaris F, Topsever, et al. Factors Affecting Choice of Specialty Among First-year Medical Students of Four Universities in Different Regions of Turkey. Croat Med J. 2008 ;49(3):415-420.
4. Yıldırım Dİ, Marakoğlu K. Tıp fakültesi internlerinin tıp eğitimi ile tıpta uzmanlık sınavı hakkındaki düşünceleri ve branş tercihlerinin belirlenmesi. Genel Tıp Dergisi. 2021;29(4):183-9.
5. Tekin Ç, Güneş G, Türkol E. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin tıpta uzmanlık tercihleri ve etkileyen faktörler. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2013; 1: 5-10.
6. Balcı Yapalak A, Uçar A, Yüce S, et al. Tıpta uzmanlık seçimini etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. Journal of Istanbul Faculty of Medicine. 2021; 84(1): 120-129.
7. Cansever İ, Metin A, Kişi M. Tıp Öğrencilerinin Tıpta Uzmanlık Tercihlerini Etkileyen Faktörler Üzerine Sistemik Derleme . OPUS Uluslararası Toplum Araştırmaları Dergisi. 2020;16 (27):791-812 .
8. Aydın S. Tıp fakültesi öğrencilerinde göğüs cerrahisi bilinci ve uzmanlık tercihlerini etkileyen faktörler. Health Care Acad J. 2021; 8(2): 113-116.
9. Göктаş Dörtüoğlu B . Tıp fakültesi son sınıf öğrencilerinin mezuniyet sonrası ile ilgili düşünceleri, kariyer seçimleri ve etkileyen faktörler. Tıp Eğitimi Dünyası. 2017; 12-21.
10. Açıkgöz B , Ekemen A , Zorlu İ , et al. Tıp öğrencilerinde uzmanlaşma eğilimi, uzmanlık alan seçimi ve etkileyen faktörler. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2019; 12(1): 113-125.
11. Çalışkan F, Mıdık Ö, Baykan Z, et al. The knowledge level and perceptions toward COVID-19 among Turkish final year medical students. Postgrad Med. 2020;132(8):764-772.
12. Byrnes YM, Civantos AM, Go BC, et al. Effect of the COVID-19 pandemic on medical student career perceptions: a national survey study. Med Educ Online. 2020;25(1):1798088.
13. Townsend MH. Snap shots: the effect of Hurricane Katrina on medical student career choice. Acad Psychiatry. 2012;36(3):258-259.

POSTOPERATİF ATRİYAL FİBRİLASYON GELİŞİMİNİ ÖNGÖRMEDE ALBUMİN / GLOBULİN ORANI ERKEN PREDİKTİF BİR BELİRTEÇ OLABİLİR Mİ ?

COULD ALBUMIN / GLOBULIN RATIO BE AN EARLY PREDICTIVE MARKER IN PREDICTING
THE DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION ?

Rifat ÖZMEN¹, İnyet GÜNTÜRK², Aydın TUNÇAY¹, Şaban KELEŞOĞLU³,
Cevat YAZICI⁴, Osman Okan ÖZOCAK¹, Kutay TAŞDEMİR¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı

²Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Zübeyde Hanım Sağlık Yüksekokulu

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı

⁴Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Atriyal fibrilasyon (AF), klinik pratikte yaygın olarak karşılaşılan bir aritmi çeşidi olup açık kalp cerrahisi sonrası da sıklıkla ortaya çıkan iyi tanımlanmış bir komplikasyondur. Postoperatif AF (POAF), koroner arter baypas greftleme (KABG) sonrası ikinci günde en yüksek insidansa sahip olmak üzere 2-4 gün içinde hastaların % 5-40'ında rapor edilmiştir. POAF'ın patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Bunun en önemli nedeni, patolojiye katılan çok sayıda faktörün gösterilmiş olmasıdır. Bu faktörler, kardiyopulmoner baypas (KPB)'in non-fizyolojik doğası, enflamatuar cevap, kardiyoplejik arrest, kardiyak manipülasyonlar, miyokardiyal iskem-reperfüzyon hasarı ve kullanılan farmakolojik ajanlar olabilir. Albumin ve globulinler, sistemik enflamatuar sürece katılan iki major serum protein komponentidir. Serum albumin düzeyi kronik enflamasyonla yakından ilişkili iken, globulinlerin artmış seviyeleri de kronik enflamatuar cevabın bir belirtisi olarak işlev görür ve çeşitli proenflamatuar sitokinlerin kümülatif maruziyeti yansıması açısından önemlidir. Bu çalışmada Albumin globulin oranı (AGO)'nun, hem bağımsız olarak hem de POAF gelişimi için öne sürülen diğer risk faktörleri ile birlikte değerlendirilerek, POAF gelişimindeki prediktif öneminin araştırılmasını amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyovasküler Cerrahi Ana Bilim Dalında 01.01.2018 - 31.12.2020 tarihleri arasında izole KABG cerrahisi geçiren 288 hastanın (62 kadın ve 226 erkek) verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların preoperatif ve postoperatif kan değerleri, bazal karakteristik özellikleri ve intraoperatif parametreleri değerlendirildi. Çoklu regresyon analizi, Backward: Wald metoduna göre yapıldı.

BULGULAR: 288 hasta içerisinde . ortanca yaş 63 (56-69) yıl olup AF gelişen grupta ise ortanca yaş, 66,0 (61,2-72,0) yıl (P: 0.003)'dür. POAF gelişme durumlarına göre hastalar gruplandırıldıklarında, iki grup arasında yaş (P: 0.003), total anastomoz sayısı (P:0.004) ve safen ven grefti (SVG) distal anastomoz sayısı (P: 0.006), preoperatif platelet sayısı (P:0.027), kan üre azotu (BUN) (P:0.004), kreatinin (P:0.001) ve postoperatif BUN (P:0.005) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanırken, preoperatif ve postoperatif AGO değerleri (P: 0,140, P: 0.313) bakımından gruplar arasında istatistiksel açıdan fark olmadığı saptandı. Çoklu regresyon analizindeki Backward: Wald metoduna göre son basamakta, POAF gelişen hastalarda; yaş, preoperatif platelet sayısı, kreatinin seviyeleri, periferik arte hastalığı (PAH) varlığı ve total anastomoz sayısı bağımsız risk faktörleri olarak bulundular.

SONUÇ: Bu çalışmada, AGO değerleri ve POAF gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. KABG uygulanan hastalarda POAF'ın ortaya çıkışında hem genel popülasyonda, hem de ayrı bir alt grup olarak Diabetes Mellitus hastalarında preoperatif kreatinin seviyesi ve platelet sayılarının değerlendirilmesinin önemli olduğu bulunmuştur. Ayrıca, preoperatif kreatinin, yaş, total anastomoz sayısı ve preoperatif platelet sayısı bağımsız risk faktörleridir.

ANAHTAR KELİMELE: Koroner arter baypas greftleme, Postoperatif atriyal fibrilasyon, Albümin, Globulin, Albümin globulin oranı

ABSTRACT

OBJECTIVE: Atrial fibrillation (AF) is a widely encountered type of arrhythmia in clinical practice and is a well-defined complication that occurs frequently after open heart surgery. Postoperative AF (POAF) has been reported in 5-40% of patients within 2-4 days with the highest incidence on the second day after coronary artery bypass grafting (CABG) surgery. The pathophysiology of POAF is not fully understood. The most important reason for this is that many factors involved in pathology have been shown. These factors may be the non-physiological nature of cardiopulmonary bypass (CPB), inflammatory response, cardioplegic arrest, cardiac manipulations, myocardial ischemia-reperfusion injury and the pharmacological agents used. Albumin and globulins are two major serum protein components involved in the systemic inflammatory process. While serum albumin level is closely associated with chronic inflammation, increased levels of globulins also serve as a marker of chronic inflammatory response and are important in reflecting the cumulative exposure of various proinflammatory cytokines. In this study, we aimed to investigate the predictive significance of Albumin globulin ratio (AGO) in the development of POAF by evaluating it both independently and together with other risk factors suggested for the development of POAF.

MATERIAL AND METHODS: The data of 288 patients (62 females and 226 males) who underwent isolated CABG surgery between 01.01.2018 and 31.12.2020 in the Cardiovascular Surgery Department of Erciyes University Faculty of Medicine were retrospectively analyzed. Preoperative and postoperative blood values, baseline characteristics and intraoperative parameters of the patients were evaluated. Multiple regression analysis was performed using the Backward: Wald method.

RESULTS: The median age among 288 patients was 63 (56-69) years, and the median age in the AF-developing group was 66.0 (61.2-72.0) years (P: 0.003). When the patients were grouped according to their POAF development status, there was a statistically significant difference between two groups in terms of age (P: 0.003), total anastomosis number (P: 0.004), Saphenous Vein graft (SVG) distal anastomosis number (P: 0.006), preoperative platelet number (P: 0.027), Blood Urea Nitrogen (BUN) (P: 0.004), creatinine (P: 0.001) and postoperative BUN (P: 0.005) values, while there was no statistically significant difference between the groups in terms of preoperative and postoperative AGO values (P: 0.140, P: 0.313). According to Backward: Wald method in multiple regression analysis, in the last step, in patients with POAF; age, preoperative platelet numbers, creatinine levels, presence of peripheral artery disease (PAD) and number of total anastomoses in the patients with POAF were found to be independent risk factors.

CONCLUSIONS: In this study, no statistically significant relationship was found between AGO values and the development of POAF. It has been found that preoperative creatinine level and platelet numbers were important in the emergence of POAF in patients a CABG both in the general population and the Diabetes Mellitus patients as a separate subgroup. Additionally, preoperative creatinine, age, total anastomosis number and preoperative platelet number were independent risk factors.

KEYWORDS: Coronary artery bypass grafting, Postoperative atrial fibrillation, Albumin, Globulin, Albumin globulin ratio

Geliş Tarihi / Received: 25.01.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 21.08.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Öğr.Üyesi Rifat ÖZMEN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı

E-mail: rifatozmen@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-0800-364X, 0000-0002-8299-1359, 0000-0001-8877-2547, 0000-0001-6249-9220, 0000-0003-0625-9542, 0000-0002-2339-0131, 0000-0002-4020-0571

GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF), klinik pratikte yaygın olarak karşılaşılan bir aritmi çeşidi olup; açık kalp cerrahisi sonrası da sıklıkla ortaya çıkan, iyi tanımlanmış bir komplikasyondur (1). Postoperatif AF (POAF) koroner arter baypas greftleme (KABG) sonrası ikinci günde en yüksek insidansa sahip olmak üzere 2-4 gün içinde hastaların %5-40'ında rapor edilmiştir (2). Genellikle geçici ve tolere edilebilen bir postoperatif komplikasyon olsa da, inme, kardiyojenik şok ve ventriküller aritmiler gibi hayatı tehdit eden komplikasyonları tetiklemesi, hastanede yatış süresinde uzamaya ve sağlık bakım maliyetlerinde artışa neden olabilmesi nedeniyle göz ardı edilmemesi gereken bir konudur. POAF'ın patofizyolojisi, tam olarak anlaşılammıştır. Bunun en önemli nedeni, patolojiye katılan çok sayıda faktörün gösterilmiş olmasıdır. Bunlar arasında kardiyopulmoner baypas (KPB)'in non-fizyolojik doğası, enflamatuvar cevap, kardiyoplejik arrest, kardiyak manipülasyonlar, miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı ve kullanılan farmakolojik ajanlar sayılabilir (3). Bu hastaların önceden tanımlanabilmesi ve uygun profilaktik yaklaşımın belirlenmesi, oldukça önemli görünmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ya da artmış sol atriyal dilatasyon gibi önceden belirlenebilen doğrudan hasta ile ilişkili risk faktörlerinin (2) yanı sıra operasyon sırasında ortaya çıkabilecek risk faktörlerini belirlemek ve doğru tahmin modelleri geliştirmek, POAF yönetiminin önemli bir yönünü temsil eder (1).

Risk sınıflandırması, profilaktik tedaviden fayda sağlama olasılığı en yüksek olan hastaların belirlenmesine yardımcı olarak bu aritminin morbiditesini ve ekonomik yükünü potansiyel olarak hafifletecektir (1).

Albumin ve globulinler, sistemik enflamatuvar sürece katılan iki major serum protein komponentidir. Serum albumin düzeyi kronik enflamasyonla yakından ilişkili iken, globulinlerin artmış seviyeleri de kronik enflamatuvar cevabın bir belirteci olarak işlev görür ve çeşitli proenflamatuvar sitokinlerin kümülatif maruziyeti yansıması açısından önemlidir. Ancak albumin ve globulin seviyeleri, dehidratasyon ve ödem gibi patoloji ile ilişkisiz parametrelerden çok fazla etkilendiklerinden dolayı bu faktör-

lerin kafa karıştırıcı etkisinin elimine edilmesi açısından albumin/globulin oranı (AGO)'nın kullanılması önerilmektedir (4, 5). Ayrıca yakın zamanda Akgül ve ark. (6) tarafından preoperatif hipoalbuminemi'nin POAF gelişimi için risk faktörü olduğu rapor edilmiştir (6). Bununla birlikte Non-ST elevasyonlu miyokardiyal infarktüs (MI) hastalarında AGO değerinin düşük albumin veya yüksek globulin düzeylerine kıyasla daha güvenilir bir belirteç olduğu bildirilmektedir (7). Bu veriler, preoperatif ve postoperatif AGO değerinin POAF gelişimi için anlamlı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada AGO değerinin hem bağımsız olarak hem de POAF gelişimi için öne sürülen diğer risk faktörleri ile birlikte değerlendirilerek, POAF gelişimindeki prediktif öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyovasküler Cerrahi Anabilim Dalı'nda 01.01.2018-31.12.2020 tarihleri arasında izole KABG cerrahisi geçiren 288 hastanın verileri, retrospektif olarak incelendi. Hastaların preoperatif ve postoperatif kan değerleri, bazal karakteristik özellikleri ile intraoperatif parametreleri değerlendirildi. Aktif enfeksiyonu olduğu kayıtlı hastalar, kanser hastaları, kronik böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olanlar, kronik steroid tedavisi aldığı kayıtlı olan hastalar, kronik enflamatuvar veya otoimmün hastalığı olanlar, eş zamanlı ST elevasyonlu MI geçirenler, önceden KABG cerrahisi öyküsü olan hastalar, acil cerrahi uygulanan hastalar, KABG cerrahisi ile birlikte kombine kalp kapak ya da aort cerrahisi uygulanan hastalar, ekokardiyografisinde (EKO) sol atriyal dilatasyonu olan hastalar ile tıbbi kayıtlarına tam olarak ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Cerrahi Teknik

Bu çalışmaya aynı anestezi, perfüzyonist ve cerrahi ekip tarafından genel anestezi altında median sternotomi uygulanarak ameliyat edilen hastalar dahil edildi. Sistemik heparinizasyon sonrası etkin aktive koagülasyon değerine ulaşan hastalara standart aortik ve *dual stage* venöz kanulasyon yapıldı. Hastalara KPB eşliğinde, antegrad hiperkalemik soğuk kan kardiyoplejisiyle kardiyak arrest sağlanarak izole elektif

KABG cerrahisi uygulandı. Cerrahi işlem sırasında hastalar, 32-33 santigrad dereceye kadar soğutuldu. Her 20 dakikalık süreçte soğuk kan kardiyoplejisi antegrad olarak uygulandı. Hastalara bu dönemde topikal soğuk uygulaması da yapıldı. Arteriyel greft olarak sol internal mammaryan arter (Left Internal Mammarian Artery; LİMA) ve venöz greft olarak büyük safen ven kullanıldı. Bütün hastalarda distal anastomozlar, kross klemp altında ve proksimal anastomozlar ise kross klemp kaldırılıp kalp çalışmaya başladıktan sonra side klemp altında yapıldı.

Kross klemp kaldırılmadan önce her hastaya 50mg/kg magnezyum ve 1-1,5 mg/kg lidokain uygulandı.

POAF, Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzuna göre AF'nin elektrokardiyografi (EKG) özelliklerini sunan ve bir ritim şeridi üzerinde telemetri/monitör ve/veya EKG ile en az 30 saniye süren herhangi bir aritmide tespit edilen yeni başlangıçlı AF olarak tanımlandı (8). Ameliyat sonrası 7 günlük dönemde yeni başlangıçlı AF'si yoğun bakım ünitesinde sürekli monitorizasyon ile saptanan, servis takiplerinde ise aritmisi tespit edilen hastaların 12 derivasyonlu EKG ile POAF tanısı konuldu.

POAF gelişimi için önceden tanımlanmış risk faktörleri arasında sayılan sol ventrikül disfonksiyonu, konjestif kalp yetmezliği (KKY), vücut kütle indeksi (VKİ), hipertansiyon (HT), KOAH ve Diyabetes Mellitus (DM) gibi patolojilerin varlığı hastane kayıtlarından elde edildi. Operasyon sırasında LİMA kullanımı, total distal anastomoz ve SVG anastomoz sayıları, KPB zamanı (dakika) ve kross klemp zamanı (dakika) kaydedildi.

Hastaların uygun ticari kitler kullanılarak otoanalizörler (Architect® c16000, Abbott Park, IL, USA) ile gerçekleştirilen preoperatif ve postoperatif birinci saat albumin ve total protein ölçümleri kaydedildi. Total protein değerlerinden albumin değerleri çıkarılarak globülin değerleri hesaplandı. AGO, albumin değerlerinin globüline bölünmesi ile elde edildi.

Hastalar arasında literatürde kardiyovasküler komplikasyonlara yatkınlığı bildirilmiş olmasın-

dan dolayı (9, 10), DM hastaları ile ayrı alt gruplar oluşturularak analizler tekrarlandı.

İstatistiksel Analiz

Tüm nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu ShapiroWilk testi ile kontrol edildi. Veriler normal dağılıma uymadığından, median ve interquartile range ile gösterildi ve istatistiksel analizlerde non-parametrik testler kullanıldı. POAF için risk faktörleri olarak tanımlanan değişkenler ile Mann Whitney-U analizi yapıldı. Bu analizlerde $P \leq 0.20$ olan değişkenler (multivariate binary) çoklu regresyon analizi kullanılarak Backward: Wald metodu ile analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm SS ya da median çeyrekler olarak (minimum (%25)-maksimum (%75)), kategorik değişkenler ise (n/n) şeklinde verildi.

Etik Kurul

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca onaylanmıştır (16.12.2020 tarih ve karar no: 2020/642).

BULGULAR

Hastalar, POAF gelişimi açısından gruplandırıldığında altta yatan patolojiler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulundu. POAF gelişme durumlarına göre hastalar gruplandırıldıklarında, iki grup arasında yaş, total anastomoz sayısı, SVG distal anastomoz sayısı, preoperatif platelet sayısı, BUN, kreatinin, postoperatif BUN ve kreatinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı, AGO değerleri açısından ise gruplar arasında istatistiksel açıdan fark olmadığı saptandı (**Tablo 1**).

POAF gelişen ve gelişmeyen grupların karşılaştırılması sonucu, $p \leq 0,200$ (11) olan parametreler kullanılarak oluşturulan modelde çoklu regresyon analizi yapıldı ve sonuçlar **Tablo 2**'de gösterildi.

Oluşturulan istatistiksel modelde, Backward: Wald metoduna göre son basamakta POAF gelişen hastalarda yaş, preoperatif platelet sayısı, kreatinin seviyeleri, PAH varlığı ve total anastomoz sayısının bağımsız risk faktörleri olduğu tespit edildi.

Tablo 1: Tüm hastalarda AF gelişen ve gelişmeyen grupların demografik, biyokimyasal ve cerrahi ile ilişkili verilerinin karşılaştırılması

	Toplam Hasta n:288	AF yok n:212	AF var n:76	P
Yaş (yıl)	63,0 (56,0-69,0)	63,0 (55,0-68,7)	66,0 (61,2-72,0)	0,003
Cinsiyet (K/E)	62/ 226	47/170 (21,7-78,3)	15/57	0,476
VKİ	28,7 (25,7-31,2)	28,0 (25,7-31,2)	29,1 (24,7-31,2)	0,598
HT (-/+)	192/96	146/66	46/30	0,119
KOAH (-/+)	263/25	195/17	66/6	0,325
DM (-/+)	199/89	148/64	51/25	0,382
PAH (-/+)	238/50	171/41	67/9	0,093
KBY (-/+)	238/50	171/41	67/9	0,093
LİMA Kullanımı	73/215	55/157	18/58	0,412
Total Distal Anastomoz sayısı	3,0 (3,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	3,5 (3,0-4,0)	0,004
SVG Distal Anastomoz sayısı	2,0 (2,0-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	0,006
CBP süresi	60,0 (50,0-70,0)	55,0 (47,5-70,0)	65,0 (50,0-70,0)	0,116
XCL süresi	130 (105-155)	128 (100-153)	133 (110-160)	0,269
Preoperatif EF	52,0 (46,0-56,0)	53,0 (45,0-56,0)	52,0 (46,2-55,0)	0,674
HbA1c	5,70 (5,56-7,00)	5,70 (5,50-6,70)	5,70 (5,60-6,87)	0,855
Preoperatif WBC	9,2 (7,6-11,0)	9,20 (7,8-11,0)	9,02 (7,30-11,0)	0,493
Postoperatif WBC	15,9 (11,4-19,9)	15,9 (11,3-18,4)	16,50(11,6-20,4)	0,616
Preoperatif Hgb	13,60 (12,42-14,80)	13,60 (12,60-14,80)	13,60 (11,95-14,87)	0,282
Preoperatif Hgb	10,2 (9,6-11,2)	10,2 (9,5-11,2)	10,1 (9,6-11,3)	0,591
Preoperatif Plt	257 (210-300)	253 (206-300)	271 (233-310)	0,027
Postoperatif Plt	196 (163-238)	192 (158-235)	203 (176-249)	0,097
Preoperatif BUN	18,3 (14,7-22,8)	17,9 (14,1-21,2)	19,9 (16,2-25,6)	0,004
Postoperatif BUN	16,5 (13,8-19,9)	16,3 (13,62-19,27)	17,50(14,87-24,27)	0,005
Preoperatif Kreatin	0,9 (0,8-1,1)	0,92 (0,78-1,06)	1,03 (0,89-1,31)	0,001
Postoperatif Kreatin	0,93 (0,78-1,12)	0,91 (0,76-1,09)	0,99 (0,84-1,31)	0,005
Preoperatif Albumin	4,22 (3,93-4,50)	4,24 (3,96-4,50)	4,12 (3,81-4,51)	0,137
Postoperatif Albumin	2,82 (2,48-3,04)	2,78 (2,45-3,00)	2,88 (2,56-3,15)	0,061
Preoperatif Total Protein	6,91 (6,57-7,30)	6,91 (6,62-7,25)	6,87(6,36-7,41)	0,811
Postoperatif Total Protein	4,55 (4,11-5,05)	4,54 (4,11-5,03)	4,65 (4,19-5,11)	0,317
Preoperatif Globulin	2,67 (2,41-2,94)	2,66 (2,43-2,89)	2,71 (2,32-3,06)	0,537
Postoperatif Globulin	1,77 (1,50-2,10)	1,77 (1,47-2,09)	1,76 (1,53-2,09)	0,736
Preoperatif AGO	1,56 (1,37-1,78)	1,59 (1,39-1,78)	1,51 (1,33-1,74)	0,140
Postoperatif AGO	1,55 (1,34-1,78)	1,54 (1,33-1,77)	1,61 (1,34-1,80)	0,313

P: AF (+) ve AF (-) Hastaların karşılaştırılması sonucu elde edilmiştir

P*: Tüm hastalarda giriş çıkış değerleri arasındaki karşılaştırmalar sonucu elde edilmiştir.

VKİ: vücut kitle indeksi, HT: hipertansiyon, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, DM: Diabetes mellitus, PAH: Periferik arter hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, LİMA: left internal mammarian arter, SVG: Safen ven grefti, CBP: kardiyopulmoner bypass, XCL: Kross klemp, EF: Ejektoryon fraksiyonu, HbA1c: Hemogloblin A1c, WBC: tam kan sayımı, Hgb: Hemogloblin, PLT: platelet, BUN: kan üre azotu, AGO: Albumin-globulin oranı

Tablo 2: POAF gelişen ve gelişmeyen grupların çoklu regresyon analizi

	p	Multivariate Regresyon
		Odds (%95 CI)
Yaş	0,003	1,049 (1,016-1,082)
HT	0,029	1,457 (1,040-2,041)
Preoperatif Platelet	0,026	1,007 (1,003-1,012)
Preoperatif Kreatin	0,011	2,321 (1,414-3,808)
PAH	0,075	0,465 (0,199-1,089)

HT: Hipertansiyon, PAH: Periferik arter hastalığı

Diyabet hastaları ayrı bir grup olarak ele alındığında tüm hastalara benzer şekilde yine SVG distal anastomoz sayıları açısından anlamlı fark görülürken, total hasta grubundan farklı olarak DM hastalarında preoperatif total protein ve globulin düzeylerinin istatistiksel açıdan farklı olduğu tespit edilmiştir (**Tablo 3**).

Benzer şekilde yapılan çoklu regresyon analizi sonucuna göre elde edilen sonuçlar ise cinsiyet, VKİ, total anastomoz, preoperatif platelet sayısı, BUN, kreatinin ve postoperatif BUN düzeylerinin DM hastalarında POAF gelişimi için bağımsız birer risk faktörleri olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir (**Tablo 4**).

Tablo 3: DM hastalarında AF gelişen ve gelişmeyen grupların demografik, biyokimyasal ve cerrahi ile ilişkili verilerinin karşılaştırılması

	AF yok	AF var	P
Yaş (yıl)	64 (57-69)	67 (62-73)	0,144
Cinsiyet (K/E)	18/46	8/17	0,453
VKİ	29,43 (26,87-34,13)	29,07 (25,48-30,49)	0,083
HT (-/+)	31/33	15/10	0,229
KOAH (-/+)	59/5	23/2	0,638
KBY (-/+)	52/12	22/3	0,337
LİMA (-/+)	18/46	5/20	0,308
SVG Distal Anastomoz sayısı	2,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	0,041
Total Distal Anastomoz sayısı	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (3,0-4,0)	0,028
CBP süresi	55,0 (45,0-65,0)	60,0 (49,0-72,5)	0,213
XCL süresi	130,0 (96,2-156,7)	130,0 (102,5-160,0)	0,718
Preoperatif EF	54,0 (50,0-56,75)	50,0 (45,0-55,0)	0,490
HbA1c	7,5 (6,8-8,7)	7,30 (6,85-8,35)	0,916
Preoperatif WBC	9,02 (7,98-10,71)	9,0 (7,46-11,10)	0,805
Postoperatif WBC	16,17 (11,77-19,71)	16,60 (9,64-21,00)	0,909
Preoperatif Hgb	13,60 (12,25-14,75)	13,90 (13,30-15,10)	0,514
Postoperatif Hgb	10,05 (9,40-11,07)	10,30 (9,70-11,50)	0,349
Preoperatif Plt	261,0 (206,2-313,0)	277,0 (244,5-342,5)	0,076
Postoperatif plt	199,0 (148,7-246,7)	205,0 (164,0-257,5)	0,465
Preoperatif BUN	18,45 (13,82-21,77)	22,60 (19,70-26,50)	0,001
Postoperatif BUN	16,40 (13,80-19,50)	20,60 (16,50-24,25)	0,009
Preoperatif Kreatin	0,88 (0,75-1,02)	1,16 (0,96-1,42)	0,000
Postoperatif Kreatin	0,91 (0,77-1,13)	1,02 (0,89-1,15)	0,117
Preoperatif Albumin	4,20 (3,91-4,54)	4,12 (3,93-4,62)	0,920
Postoperatif Albumin	2,70 (2,40-2,95)	2,85 (2,59-3,13)	0,184
Preoperatif Total Protein	6,90 (6,52-7,18)	7,20 (6,79-7,61)	0,037
Postoperatif Total Protein	4,45 (3,95-5,06)	4,65 (4,21-5,09)	0,468
Preoperatif Globulin	2,55 (2,40-2,86)	2,88 (2,70-3,15)	0,003
Postoperatif Globulin	1,72 (1,52-2,12)	1,94 (1,47-2,13)	0,756
Preoperatif AGO	1,62 (1,42-1,84)	1,51 (1,27-1,65)	0,063
Postoperatif AGO	1,54 (1,31-1,76)	1,52 (1,32-1,77)	0,827

VKİ: vücut kitle indeksi, HT: hipertansiyon, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, DM: Diabetes mellitus, PAH: Periferik arter hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, LİMA: left internal mammarian arter, SVG: Safen ven grefti, CBP: kardiyopulmoner bypass, XCL: Kross klemp, EF: Ejektoryon fraksiyonu, HbA1c: Hemogloblin A1c, WBC: tam kan sayımı, Hgb: Hemogloblin, PLT: platelet, BUN: kan üre azotu, AGO: Albumin-globulin oranı

Tablo 4: DM hastalarında POAF gelişim çoklu regresyon analizi

	p	Odds (%95 CI)
Cinsiyet	0,062	0,223 (0,046-1,080)
VKİ	0,015	0,832 (0,718-0,965)
HT	0,010	2,888 (1,288-6,480)
Preoperatif PLT	0,026	1,014 (1,002-1,026)
Preoperatif BUN	0,022	1,138 (1,019-1,271)
Preoperatif Kreatin	0,011	50,306 (2,422-1045,034)
Preoperatif total Protein	0,003	7,530 (1,979-28,657)
Postoperatif BUN	0,075	0,882 (0,769-1,013)

VKİ: vücut kitle indeksi, HT: Hipertansiyon, PLT: platelet, BUN: kan üre azotu,

TARTIŞMA

POAF, kardiyak cerrahi sonrası sık karşılaşılan komplikasyonlardan biridir. Yoğun bakım ünitesini ve hastanede kalış süresini uzatarak sağlık hizmetlerinde maliyet artışına neden olmaktadır. Bunun yanı sıra inme riskinde artış, hemodinamik düzensizlikler (12) ve bir yıllık mortaliteyle ilişkili olduğunun gösterilmesi (3, 13), erken belirteçlerle POAF gelişiminin öngörülmesinin önemini ortaya koymaktadır. POAF riski yüksek olan hastaların belirlenebilmesi, klinik ve ekonomik açıdan oldukça önemli olan önleyici stratejilerle hareket etmeye yardımcı olabilir.

POAF'ın patogenezi tam olarak ortaya konulamamakla birlikte, KKY, HT, KOAH ve DM gibi hastalıkların varlığının POAF gelişim riskini önemli biçimde arttırdığı daha önceden birçok çalışmada gösterilmiştir (1 - 7). Bizim çalışmamızda HT, KOAH, DM gibi önerilen risk faktörlerinin POAF gelişen ve gelişmeyen grupta benzer dağılım göstermesi, POAF oluşumuna neden olabilecek farklı mekanizmaların araştırılması gerektiğini doğrulamaktadır. Son yıllarda perioperatif enflamasyon varlığının POAF oluşumuyla bağımsız olarak ilişkisinin gösterilmesi, bu mekanizmalardan birinin enflamasyon olduğunu ortaya çıkarmıştır (1, 3). POAF' ın gelişiminde izlenen süreç, proenflamatuvar sitokinlerin salınımı ve enflamatuvar belirteçlerdeki artışla da kanıtlandığı gibi, kompleman sisteminin aktivasyonuna karşılık gelir. Ayrıca, kortikosteroid ve statinler gibi antienflamatuvar ilaçların POAF insidansını azalttığına gösterilmesi, enflamasyon ile doğrudan ilişkili olduğunun bir diğer kanıtıdır (1). Literatürde farklı enflamatuvar belirteçlerin POAF gelişimine etkisini araştıran çok sayıda çalışma yer almaktadır (14 - 18). Ancak rutin laboratuvar parametreleri ve nispeten kolay uygulanabilir belirteçler için araştırmalara devam edilmektedir.

Albumin ve globulinler, plazmada en yüksek oranda bulunan proteinlerdir. Major plazma proteini olan albuminin plazma konsantrasyonlarını belirleyebilmek için sentez hızı, fraksiyonel katabolizma hızı, vasküler ve ekstrasvasküler alandaki dağılımı ve ekzojen kaybını içeren çeşitli mekanizmalar kullanılır. Albumin sentez hızı, nütrisyon ve enflamasyon ile doğrudan ilişkilidir ve bir negatif akut faz reaktanıdır (19). Albumin, birçok kanser türünde nütrisyon ve kronik enflamasyon durumunu göstermesi nedeniyle prognostik bir belirteç olarak kullanılmaktadır (20, 21). Bununla birlikte düşük albumin seviyelerinin olumsuz kardiyovasküler olaylarla ilişkisi de gösterilmiştir (22). Aksoy ve ark. (15), POAF gelişen hastalarda CRP seviyeleri artarken albumin seviyelerinin azaldığını göstermişlerdir. Bu yazarlar, enflamasyonun yanısıra düşük albumin seviyelerinin platelet aktivasyonu ve kan viskozitesinin artışına neden olarak endotel disfonksiyonuna katkı sağladığı ile ilişkilendirmişlerdir. Ayrıca, POAF'ın patofizyolojisinde iskemi reperfüzyon hasarının

da etkili olduğu bilinmektedir. Özellikle güncel kardiyopleji teknikleri ve yetersiz topikal atriyal soğutma, atriyal iskemiye ile birlikte bunu takiben oluşacak reperfüzyon kaynaklı oksidatif stresi de beraberinde getirmektedir (1). Albuminin antienflamatuvar etki mekanizması her ne kadar kesin olarak ortaya konulmasa da içerdiği tiyol grupları nedeniyle plazmada güçlü bir antioksidan olduğu kabul edilmektedir (23, 21).

Bu özelliği, albuminin POAF gelişimine aracılık ettiği öne sürülen oksidatif stresi azaltmada da etkili olacağını, hipoalbuminemi durumunda ise bu etkisi azalacağından POAF gelişim riskinin artacağını düşündürmektedir. Karabacak ve ark (17)'na göre; serum albumin düzeyleri, POAF gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür.

Özellikle CRP ile birlikte kullanıldığında (CRP/ Albumin) daha güçlü bir belirteç olabileceği bildirilmiştir. Ancak, her ne kadar literatürde bu hipotezi destekleyen sonuçlara (17, 15) rastlanmış olsa da yaptığımız bu çalışmada total protein, albumin, globülin ve AGO değerleri hem preoperatif hem de postoperatif dönemde gruplar arasında benzer bulundu. Ayrıca, çoklu regresyon analizinde de yine bu değerlerin POAF gelişimi üzerine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Auer ve ark. (24), bozulmuş böbrek fonksiyonlarının hastalarda POAF gelişimi için anlamlı bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (24). Bu durumu da bu hastalarda renal fonksiyon kaybına sekonder, hipotalamus aracılı katekolamin turnoverındaki artışa bağlı olarak artan sempatik aktivasyon, hipertansiyon, oksidatif stres ve enflamasyon gibi POAF'ın patofizyolojisine de katıldığı gösterilen etkenlerle açıklamışlardır.

Her ne kadar Auer ve ark. (24), böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde GFR ölçümünü önermiş olsalar da, GFR düzeyleri normal olsa da bu çalışmada olduğu gibi sadece BUN ve kreatinin seviyeleri ile gösterilebilen bozulmuş böbrek fonksiyonuna bağlı olarak sempatik sistem aktivasyonunun ortaya çıkabileceği de literatürde bildirilmiştir (25).

Bu çalışmada, POAF gelişen tüm hasta gruplarında böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede BUN ve kreatin değerleri incelendi. Hem preoperatif hem de böbrek fonksiyon değerleri yük-

sek bulundu ve bulgularımız istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca, preoperatif kreatinin değerlerinin POAF oluşumu için bağımsız bir risk faktörü olduğu da gösterildi ve POAF gelişimi için diğer bağımsız risk faktörleri olarak ise yaş, total anastomoz sayısı ve preoperatif platelet sayısı tespit edildi.

KABG cerrahisi uygulanan diyabet hastaları, artmış perioperatif mortalite ve morbidite ile karşı karşıyadır. Tedavi edilmediklerinde uzun dönem yaşam beklentisinde azalma ve tekrarlayan anjina atakları sık görülen komplikasyonlardır. Bu hastalarda görülen olumsuz sonuçlar, sol ventrikül disfonksiyonu, bozulmuş endotel disfonksiyonu, anormal fibrinolitik ve platelet fonksiyonu ve bozulmuş glukoz kullanımı gibi nedenlerle ilişkilendirilmektedir (26). Cerrahi sırasında ortaya çıkan iskemi, ATP üretiminin anaerobik glikoliz ile olmasını zorunlu kılar. Dolayısıyla bu aşamada ortaya çıkan aşırı proton üretimi, asidoza neden olmak suretiyle kardiyak aritmileri provoke edebilir (27).

Literatürde, KABG uygulanan hastalarda diyabetin etkisini araştıran çok sayıda çalışma olsa da (28-32) ortaya konulan sonuçlar kafa karıştırıcıdır. Bununla birlikte, ilk kez Halkos ve ark. (33) tarafından HbA1c aracılığı ile belirlenen diyabet kontrol durumunun bu hastalarda komplikasyon gelişimine etkisi 3555 hasta değerlendirilerek araştırılmıştır. Sözü edilen çalışmada, hastalar HbA1c değerlerine göre gruplandırılmış (<7 ve \geq 7) her iki grupta da DM olan ve olmayan hastalar arasında AF gelişimi açısından anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Hatta HbA1c sürekli değişken olarak alındığında yüksek değerlerin POAF oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, Folla ve ark. (34) da DM hastaları arasında POAF prevelansının daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da, DM varlığının ve HbA1c düzeylerinin POAF gelişimi üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada diyabet hastalarında da risk faktörleri değerlendirildiğinde, total hasta grubuna benzer istatistiksel sonuçlar elde edildi. Ancak farklı olarak POAF gelişen olgularda, preoperatif total protein ve globulin değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü. Bu çalışmanın bir diğer önemli bulgusu da preoperatif

platelet yüksekliğinin hem DM'li hem de tüm hasta gruplarında POAF gelişimi için bağımsız bir prediktör olarak tanımlanmış olmasıdır. Yüksek platelet değerleri ile POAF arasındaki bu ilişkinin bazı mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştiğini düşünülmektedir. Bilindiği gibi Plateletler, hemostatik hücreler olarak görev yapmalarının yanı sıra bağışıklık sisteminde ve enflamasyonda da önemli roller üstlenmektedir (35).

Tüm bu faktörler beraber değerlendirildiğinde, preoperatif yüksek platelet seviyeleri POAF gelişimine katkıda bulunmuş olabilir. Bu faktörler çalışmamızda da gösterilen daha yüksek platelet seviyelerinin POAF ile ilişkisini açıklayabilir.

Sonuç olarak bu çalışmada AGO değerleri ile POAF gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. KABG uygulanan hastalarda POAF'ın ortaya çıkışında hem genel popülasyonda hem de ayrı bir alt grup olarak DM hastalarında preoperatif kreatinin seviyesi ve platelet sayısının değerlendirilmesinin önemli olduğu, preoperatif kreatinin, yaş, total anastomoz sayısı ve preoperatif platelet sayısının bağımsız risk faktörleri olduğu bulunmuştur. Bu parametrelere yönelik planlanacak terapötik bir yaklaşımın hastanede uzun kalış süreleri ve maliyet açısından önemli bir çözüm olacağı düşünülmektedir.

KISITLILIKLAR

Çalışmamızın retrospektif doğası ve tek merkezli oluşu, kardiyopulmoner baypas süresini etkileyen distal anastomoz sayısı ve total anastomoz sayısı gibi kardiyak fonksiyonları doğrudan etkileyen değişkenler yönünden grupların homojen olmaması önemli sınırlamalarından biridir. Ayrıca, DM hastaları ile oluşturulan alt grupta örneklem sayısının azlığı çalışmanın bir diğer sınırlayıcı yönüdür. Homojen bir grupta, prospektif olarak yapılacak çalışmalarda sonuçların daha etkin olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Yedava M, Hughey AB, Crawford TC. Postoperative Atrial Fibrillation: Incidence, Mechanisms, and Clinical Correlates. *Heart Failure Clinics*. 2016;12(2):299-308.
2. Montrieff T, Koyfman A, Long B. Coronary artery bypass graft surgery complications: A review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med*. 2018;36(12):2289-97.

3. Bruno VD, Ascione R. Postoperative atrial fibrillation: Still in search of truth or a neglected complication?. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;155(1):236-37.
4. Busher JT. Serum albumin and globulin. In: *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. Walker HK, Hall WD, Hurst JW (Eds). Butterworth Publishers, a division of Reed Publishing, MA, USA (1990).1990;497-9.
5. Guo HW, Yuan TZ, Chen JX, et al. Prognostic value of pretreatment albumin/globulin ratio in digestive system cancers: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018 ;13(1):e0189839.
6. Akgul E, Parlar AI, Erkul GSA, et al. Investigation of the Effect of Preoperative Hypoalbuminemia, Blood Urea Nitrogen and Creatinine Levels on Postoperative Atrial Fibrillation on Off-Pump Coronary Bypass Surgery Patients. In the *Heart Surgery Forum*. 2020;23(5):E641-46.
7. Azab B, Bibawy J, Harris K, et al. Value of albumin-globulin ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST elevation myocardial infarction. *Angiology*. 2013;64(2):137-45.
8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016; 2893-2962.
9. Barbosa RR, Cestari PF, Capeletti JT, et al. Impact of renal failure on in-hospital outcomes after coronary artery bypass surgery. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2011 97(3):249-53.
10. Raza S, Sabik JF 3rd, Ainkaran P, et al. Coronary artery bypass grafting in diabetics: A growing health care cost crisis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015;150(2):304-2.e2.
11. Kalus JS, White CM, Caron MF, et al. Indicators of atrial fibrillation risk in cardiac surgery patients on prophylactic amiodarone. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2004;77(4):1288-92.
12. Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, et al. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nature Reviews Cardiology*. 2019;16(7):417-36.
13. Goldman S. A more aggressive approach for the prevention of postoperative atrial fibrillation is warranted. *The Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*. 2018;155(1):254-55.
14. Lamm G, Auer J, Weber T, et al. Postoperative white blood cell count predicts atrial fibrillation after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2006 ;20(1):51-6.
15. Aksoy F, Uysal D, İbrişim E. Relationship between c-reactive protein/albumin ratio and new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2020 ;66(8):1070-1076.
16. Fu XX, Zhao N, Dong Q, et al. Interleukin-17A contributes to the development of post-operative atrial fibrillation by regulating inflammation and fibrosis in rats with sterile pericarditis. *International Journal of Molecular Medicine*. 2015;36(1):83-92.
17. Karabacak K, Kubat E, Akyol FB, et al. The C-reactive protein/albumin ratio as a new predictor for postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Journal of Cardiac Surgery*. 2020;35(10):2747-53.
18. Tousoulis D, Zisimos K, Antoniadis C, et al. Oxidative stress and inflammatory process in patients with atrial fibrillation: the role of left atrium distension. *International Journal of Cardiology*. 2009; 136 : 258-62.
19. Don BR, Kaysen G. Poor nutritional status and inflammation: serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Seminars in Dialysis*. 2004;17(6):432-7.
20. Lv GY, An L, Sun XD, et al. Pretreatment albumin to globulin ratio can serve as a prognostic marker in human cancers: a meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*. 2018;476:81-91.
21. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutrition Journal*. 2010;9:1-16.
22. Wada H, Dohi T, Miyauchi K, et al. Independent and combined effects of serum albumin and C-reactive protein on long-term outcomes of patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation Journal*. 2017;81(9):1293-300.
23. Arques S. Human serum albumin in cardiovascular diseases. *European Journal of Internal Medicine*. 2018;52:8-12.
24. Auer J, Lamm G, Weber T, et al. Renal function is associated with risk of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Canadian Journal of Cardiology*. 2007;23(11):859-63.
25. Klein IH, Ligtenberg G, Oey PL, et al. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. *Journal of American Society of Nephrology*. 2001;12(11):2427-33.
26. Raza S, Blacstone EH, Houghtaling PL, et al. Influence of Diabetes on Long-Term Coronary Artery Bypass Graft Patency. *Journal Of The American College Of Cardiology*. 2017;70(5): 515-24.
27. Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV, et al. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and potential upstream therapies. *International Journal of Cardiology*. 2015;184:617-22.
28. Carson JL, Scholz PM, Chen AY, et al. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Journal of American College of Cardiology*. 2002;40:418-23.

- 29.** Woods SE, Smith JM, Sohail S, et al. The influence of type 2 diabetes mellitus in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: an 8-year prospective cohort study. *Chest*. 2004;126:1789-95.
- 30.** Rajakaruna C, Rogers CA, Suranivala C, et al. The effect of diabetes mellitus on patients undergoing coronary surgery: a risk adjusted analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006;132:802-10.
- 31.** Kubal C, Srinivasan AK, Grayson AD, et al. Effect of risk-adjusted diabetes on mortality and morbidity after coronary artery bypass surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2005;79:1570-6.
- 32.** Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, et al. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation*. 2004;109(12):1497-502.
- 33.** Halkos ME, Puskas JD, Lattouf OM, et al. Elevated pre-operative hemoglobin A1c level is predictive of adverse events after coronary artery bypass surgery. *The Journal Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008;136(3):631-40.
- 34.** Folla CO, Melo CC, Silva RC. Predictive factors of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Einstein (Sao Paulo)*. 2016;14(4):480-85.
- 35.** Koenen RR. The prowess of platelets in immunity and inflammation. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016;116(4):605-12.

SAÇ - İPLİK TURNİKE SENDROMU: OLGU SUNUMU

HAIR THREAD TOURNIQUET SYNDROME: CASE REPORT

Ayşegül BÜKÜLMEZ¹, Ecenur DURSUN², Ayşe TOLUNAY OFLU¹, Özlem GÜLEÇ ŞEN³, Recep ALTIN⁴

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

²İscehisar Devlet Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

³Tarsus Devlet Hastanesi Kalp Damar Cerrahi Kliniği

⁴Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

Saç iplik turnike sendromu süt çocuğunda nadir görülen bir hastalıktır, erken tanı alıp tedavi edilmediğinde doku kaybına neden olabilen tehlikeli bir durumdur. Bu sendrom ayak ve el parmakları, penis, klitoris, boyun ve uvulada görülebilir. Dolaşımı bozarak ödem, iskemi ve doku nekrozuna neden olur. Bu durum strangüle organların otoamputasyonuna neden olabilir. Biz 3. ve 4. parmaklara dolanmış ve başarıyla tedavi edilmiş 1.5 aylık kız çocuğu olgusu sunduk.

ANAHTAR KELİMELER: Saç - iplik- turnike sendromu, Ayak parmağı, Psödoainhum

ABSTRACT

Hair thread tourniquet syndrome is a rare disease that usually seen in infants and if that is not recognized and treatment urgently, it will be a dangerous condition because that may lead to tissue lost. This syndrome may occur in toes, penis, fingers, clitoris, labia, neck and uvula. That is caused impairment of circulation and this condition lead to edema, ischemia and tissue necrosis. It can lead to autoamputation of strangulated organs. We present 1.5 month old girl who have overlapped of the left 3rd and 4th toes which is treated succesfully after removal of the hair.

KEYWORDS: Hair thread tourniquet syndrome, Toe, Pseudoainhum

Geliş Tarihi / Received: 21.01.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 02.04.2019

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Ayşegül BÜKÜLMEZ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

E-mail: aysegulbukulmez@yahoo.com

Orcid No (Sırasıyla) : 0000-0002-6013-5172, 0000-0003-0211-5680, 0000-0002-5389-2220, 0000-0002-4448-8250, 0000-0001-6162-0666

GİRİŞ

Saç - iplik turnike sendromu; saç teli veya iplik benzeri maddelerin vücudun çeşitli bölgelerine dolanarak, dolaşımının bozulmasıyla tanımlanan sendromdur (1). El, ayak parmakları, penis, klitoris, boyun ve küçük dil etkilenen bölgelerdir (2). Erken tanı konulup uygun tedavi uygulanmadığında kalıcı doku hasarı, tutulan organ nekrozu hatta ilgili organın kaybına kadar ciddi sonuçlara neden olabilmektedir (3, 4).

Bu makalede iki gündür huzursuzluk şikayetleri olan, annesinin sol ayak 3. ve 4. parmakta şişlik ve kızarıklık fark etmesi üzerine acil servise getirilen; parmaklara saç kılı dolandığı farkedilerek erken tanı konulup başarılı bir şekilde tedavi edilen bir buçuk aylık kız olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Bir buçuk aylık kız iki gündür ağlama, huzursuzluk şikayetiyle sol ayak parmaklarında kızarıklık, şişlik fark edilerek acil servise getirildi. Öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde sol ayak 3-4. parmaklarda ödem, hiperemi, ısı artışı, pürülan akıntısı olup dokunmakla ayak parmakları ağrılı idi. Kapiller dolum zamanı uzamış (>2sn) olup sol ayak 3.4 parmaklarda parmaklarda sarı renkli saç telinin dolanmış olduğu görüldü (**Resim 1, 2**).



Resim 1: Sol ayak 3 ve 4. parmaklarda hiperemi, ödem ve dolaşım bozukluğu



Resim 2: Sol ayak 3 ve 4. parmaklara dolanmış sarı renkli saç teli

Diğer sistem muayene bulguları normaldi. Olguya inter dijital Doppler ultrasonografisinde sol ayak tüm parmaklar end arterlerde akım normal şekilde izlendi. Saç teli parmaklardan uzaklaştırıldı. Tam kan sayımında beyaz küre sayısı yüksek olup periferik yaymada parçalı lökositlerin artışı nedeniyle topikal nitrozamin, lokal antiödem tedavi ile birlikte intravenöz ampisilin sulbaktam ve analjezik tedavi başlandı.

Tedavisinin 24. saatinde ısı artışı 48. saatinde hiperemi ve ödem tamamen gerileyerek kapiller dolaşım zamanı normale döndü. Parmakların rengi normale döndü. Oral antibiyotiği 7 güne tamamlayarak ayaktan takip edilmek üzere hasta taburcu edildi. Olgu bilgilendirmesi için aileden sözlü ve yazılı onam alınmıştır.

TARTIŞMA

“Saç-iplik turnike sendromu” nadir görülen, az bilinen el ve ayak parmakları, penis ve klitoris gibi dış genital organlar gibi küçük ekstremite-lerin saç veya ince bir tel ile boğulması ile karakterizedir. Tanı gecikirse, lenfatik ve venöz konjesyon ilerleyerek arteriyel iskemiye neden olabilir. İnfeksiyon, iyileşmeyen ülserler, distal segment rotasyonu, psödoainhum (konstriktif fibroz bantlar) başlıca görülebilen sekellerindedir. (1, 2, 5).

Bu konuyla ilgili sunulan ilk olgu 1832 yılında, dört haftalık bir bebekte penisin saçla dolanması olup; parmağın saçla dolanması ise ilk olarak 1965 yılında Alpert tarafından yayınlanmıştır (6).

“Ayak parmağı turnike sendromu” ve “Penis turnike sendromu” gibi farklı adlarla tanımlamalardan sonra (7, 8) Barton 1988 yılında ilk kez “Saç-iplik turnike sendromu” şeklinde tanımlamıştır (4). Boğulan uzuvda ilk olarak lenfatik drenajın bozulması ile yumuşak doku ödemi oluşur. Ardından turnike etkisi ile tutulan uzuvda venöz ve arteriyel dolaşım bozulur, bu durum fark edilmeyerek ilerlerse saç veya iplik deriyi kesip, deri altı yağ tabakasına gömülerek burada görünmez bir şekilde kalıcı olabilir (9). Erken tespit edilip tanı konulamaz ve uygun şekilde tedavi uygulanmazsa bu sendrom, tutulan bölgelerde iskemi, doku nekrozu ve amputasyona neden olabilir (10).

Genellikle 5 yaş civarında görülüp, 1,5 yaşına kadar çocuklarda en sık parmaklarda görülmektedir. Genellikle ayakta 3. ve 4 parmaklarda görülmektedir. Penil turnike sıklıkla 2 yaş civarında görülürken, labial ve klitoral olanlar (5-14 yaşlarında görülmektedir. Nadir olarak 60 lı yaşlardan sonrada görülmektedir. Olguların %40.4'ü ayak parmaklarında, %8.57'si el parmaklarında, %44.2'ü penis, %6.83'ü diğer organlarda (klitoris ,uvula ve boyun) görüldüğü bildirilmiştir. Sekel kalma oranlarına bakıldığında ayak parmakları(%2.3), el parmakları(% 54.5) ve peniste % 52.6'dır (11).

Saç-iplik turnike sendromu çoğunlukla kaza ile meydana gelmektedir. Hastaların genellikle hijyenlerinin kötü olduğu görülse de değerlendirme yaparken; çocuk suiistimali de akılda tutulmalı, detaylı bir sorgulama ve fizik inceleme yapılmalıdır (12).

Olgumuzda da alınan ayrıntılı öyküden ve literatürden öğrenildiğine göre olguların büyük çoğunluğunda nedeni tam anlaşılamayan şekilde kaza sonucu saç teli ve iplik dolanmasının doku strangülasyonuna yol açtığı görülmüştür. Erken tanı ve tedavi ile doku nekrozu, dolaşım bozukluğunun uzaması ile tutulan uzvun amputasyonu engellenebilmektedir. Tedavide ilk basamak etkenin ortadan kaldırılması ile birlikte tutulan parmağın dolaşım kontrolü ve enfeksiyon varlığında sistemik antibiyotik başlanmasıdır (13).

Bu olguda da erken tanı ve tedavi ile olası komplikasyonların oluşması engellenmiştir. Son yıllarda yüksek çözünürlüklü ultrasonografinin saç-iplik turnike sendromunu tanısında yeri olduğu bildirilmiştir (14).

Huzursuzluk ve ağlama şikayeti olan çocukları olan ailelerin saç iplik turnike sendromunu akılda tutarak dikkatli olmaları gerektiği konusunda bilgilendirme yapılmalıdır. Ayrıca bu şikayetlerle getirilen bebeklerin fizik muayenesi yapılırken nadir görülen bir durum olsa da saç-iplik turnike sendromu akılda tutulmalı, inspeksiyonda ekstremitelere, kız çocuklarında klitoris, labiaya, erkek çocuklarda penise özellikle dikkat edilmelidir (15).

Hekimlerin ender görülen bir sendrom olsa da huzursuzluk ve ağlama şikayetiyle acil servise başvuran çocuklarda "Saç-iplik turnike sendromu"nu akılda bulundurmaları gerekmektedir. Ayrıca tanıda gecikildiğinde ciddi komplikasyonlara neden olabildiğinden erken tanı ve uygun tedavinin önemi konusunda dikkatli olmaları gerekmektedir. Ailelere de huzursuzluk ve ağlama şikayeti olan bebeklerinde saç iplik turnike sendromu açısından dikkatli olunması konusunda bilgilendirilme yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sivathasan N, Vijayarajan L. Hair-thread tourniquet syndrome: a case report and literature review. *Case Rep Med.* 2012; 2012: 171368.
2. Alvarez-Pérez A, Mateo S, Fernández-Redondo V, Toribio J. Hair-thread tourniquet syndrome: a hidden hazard. *Pediatr Dermatol.* 2013; 30(4): 61-62.
3. Strahlman RS. Toe tourniquet syndrome in association with maternal hair loss. *Pediatrics.* 2003;111 (3):685-687.
4. Barton DJ, Sloan GM, Nichter LS, Reinish JF. Hair thread tourniquet syndrome. *Pediatrics.* 1988;82(6):925-928.
5. Kuiper JWP, Korte N. Hair thread tourniquet syndrome in a toe of an 18 mo old girl *World J Clin Cases.* 2015;3(4):368-370.
6. Alpert JJ, Filler R, Glaser HH. Strangulation of an appendage by hair wrapping. *N Engl J Med.* 1965; 273(16):866-867.
7. Quinn NJ. Toe tourniquet syndrome. *Pediatrics.* 1971; 48(1):145-146.
8. Sahn DJ. Penis tourniquet syndrome. *Pediatrics.* 1971; 48(4): 675.
9. Mackey S, Hettiaratchy S, Dickinson J. Hair-tourniquet syndrome-multiple toes and bilaterality. *Eur J Emerg Med* 2005; 12 (4): 191-192.
10. Hussain HM. A hair tourniquet resulting in strangulation and amputation of penis: case report and literature review. *J Paediatr Child Health.* 2008;44(10) :606-607.
11. Baştuğ O, Korkmaz L, Korkut S, Halis H, Kurtoğlu S. Hair-thread tourniquet syndrome in a preterm baby *Turk Pediatri Ars.* 2015;50(4): 245-247.
12. Claudet I, Pasian N, Debusson C, Salanne S, Rekhroukh H. Tourniquet syndrome: interest of a systematic analysis of families social conditions to detect neglect situations. *Child Abuse Negl.* 2009; 33(9): 569-572.
13. Serour F, Gorenstein A. Treatment of the toe of the tourniquet syndrome in infants. *Pediatr Surg Int.* 2003;19(8): 598-600.

14. Sebaratnam DF, Hernández-Martín Á. Utility of ultrasonography in hair-thread tourniquet syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2018; 35: 138–139.

15. Bannier MA, Miedema CJ. Hair tourniquet syndrome. *Eur J Pediatr.* 2013; 172 (2): 277.

DERLEME / REVIEW

SEZARYEN DOĞUM SEKELİ; İSTMOSEL

SEQUELA OF CESAREAN SECTION DELIVERY; ISTMOCELE

Gülşah Selvi DEMİRTAŞ

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği

ÖZET

Bu çalışma, istmoselin tanı ve tedavisinde kullanılan yöntemler hakkında güncel literatürü ortaya çıkarmayı amaçlamaktadır. Pubmed veri tabanından 2008 - 2020 yılları arasında istmosel, niş, uterus skar defekti tanılı, İngilizce yayın dili olan, toplam 72 olgu sunumu ve klinik çalışma incelendi. Bu yayınlardan tam metnine ulaşılabilmeyen ve sadece istmosel tanı ve tedavisi ile ilgili olan 32 klinik çalışma ve olgu raporu çalışmaya alındı. Kırk çalışma ise istmosel ile ilişkili yayın olmama, tam makale metnine ulaşılamaması, başka bir dilde yayımlanması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Tedavi yöntemleri, başarıları, hasta semptomları ve komplikasyonlar değerlendirildi. Literatürdeki 32 klinik çalışma ve olgu raporunda tanımlanan 1021 olgu incelendi. Bu olguların 385'ine histeroskopi, 151'ine laparoskopisi, 36'sına histeroskopi eşliğinde laparoskopisi, 287'sine vaginal tamir, 37'sine laparoskopisi eşliğinde vaginal tamir, 5'ine laparotomi, 120'sine ise medikal tedavi uygulandığı belirlendi. Cerrahi uygulananların tamamı semptomatik hastalar olup sadece 4 hastada komplikasyon bildirilmiştir. İstmosel tanısı, özellikle klinikte çok sık kullanılan ultrasonografi ve sonohisterografi ile rahatlıkla konulabilir. Özellikle retroflex uteruslu, eski sezaryen öyküsü olan hastalarda, anormal uterin kanama, sekonder infertilite ve pelvik ağrı şikayetleri varlığında istmosel akılda tutulmalıdır. Cerrahi tedavi, özellikle semptomatik hastalarda oldukça iyi sonuçlar vermektedir.

ANAHTAR KELİMELER: İstmosel, Laparoskopisi, Histeroskopi, Sezaryen skar defekti

ABSTRACT

This study aims to reveal the current literature about the methods in the diagnosis and treatment of isthmocele. A total of 72 case reports and clinical studies using the key words "isthmocele", "niche" and "uterine scar defect" which were published in English language between the years 2008 and 2020, were searched from the Pubmed database. Amongst these publications, 32 clinical studies and case reports that were only related to the diagnosis and treatment of isthmocele and whose full texts are available, were included in the study. Forty publications were excluded from the study due to not being a related to isthmocele, unavailability of full text, and publication in other languages. Symptoms, complication, treatment methods and their success were evaluated. A total of 1021 cases described in 32 clinical trials and case reports were evaluated of the cases. Hysteroscopy was performed in 385 cases, laparoscopy was performed in 151 cases, hysteroscopy combined with laparoscopy was performed in 36 cases, vaginal repair was performed in 287 cases, vaginal repair combined with laparoscopy was performed in 37 cases, and laparotomy was performed in five cases. Medical treatment was applied in 120 cases. All patients who had surgery were symptomatic and complications were reported only in 4 patients who underwent surgery. Isthmocele can be easily diagnosed with ultrasonography and sonohysterography, which are frequently used in daily practice. Isthmocele should be kept in mind especially in patients with retroflexed uterus and old cesarean history who have abnormal uterine bleeding, secondary infertility, and pelvic pain. Surgical treatment yields successful results especially in symptomatic patients as it.

KEYWORDS: Isthmocele, Laparoscopy, Hysteroscopy, Cesarean scar defect

Geliş Tarihi / Received: 29.05.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 04.12.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Dr.Gülşah Selvi DEMİRTAŞ

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği

E-mail: drg.selvi@gmail.com

Orcid No : 0000-0002-1634-8365

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği sezaryen ile doğum oranı %10-15 iken ülkemizde bu oran % 50'nin üzerindedir (1). Artan bu sezaryen oranına bağlı olarak sezaryen hattında uterin kas tabakasının kaybı ve incelmesine bağlı olarak klinikte istmosel ile sıklıkla karşılaşmaktayız.

İstmosel, ilk olarak Poidevin tarafından 1961'de sezaryen skar defekti olarak bildirilmiştir (2). Literatür taramasında istmosel terminolojik olarak niş, poş, uterin dehiscens, divertikül olarak da adlandırılır (3 - 5). 1995 yılında yapılan bir çalışmada, daha önce sezaryen olmuş ve jinekolojik endikasyon ile histerektomi geçirmiş 51 hastanın spesimenlerinde istmosel gösterilmiştir (6).

Vervoort ve ark. istmosel gelişimini açıklayan risk etkenlerini; sezaryen kesisinin alt seviyede olması, uterus duvarının yetersiz kapatılması ve sezaryen teknikleri olarak sıralamıştır (7). Bij de Vaate ve ark. istmoseli sezaryen skar alanında derinliği en az 1mm olan anekoik alan olarak tarif etmiştir (8).

Sıklıkla rutin muayenelerde tespit edilen istmosel, klinik olarak asemptomatik olabildiği gibi, adet düzensizlikleri, infertilite, kronik pelvik ağrı, skar gebelikleri, skar ayrılması, uterin rüptür gibi birçok klinik durum ve komplikasyon ile karşımıza çıkabilir (9, 10).

Bu çalışma ile istmosel, klinik belirtileri, risk faktörleri, tanı ve tedavisindeki uygulamalar her yönü ile değerlendirilmektir.

İSTMOSEL: TANI, PREVALANS VE SINIFLANDIRMA

A. TANI VE PREVALANS

Literatürde üzerinde uzlaşılmış net olarak bir tanımlaması bulunmamakla birlikte, yayınlar, istmoseli sezaryen hattında defekt, niş, divertikül, myometrial incelme veya üçgen şeklinde hipokoik alan olarak tanımlamaktadır (9, 11 - 13).

Vervoort ve ark., niş olarak isimlendirdikleri istmoseli en az 2 mm derinliği olan myometrial defekt olarak, geniş nişi ise transvaginal ultrasonografiyle rezidü myometrium kalınlığı ≤ 2.2 mm ve sonohisterografiyle ≤ 2.5 mm olarak tanımlamıştır (7). Surapaneni ve Silberzweig, histerosalpingografideki şekline göre istmoseli alt uterin kavite, uterin istmus veya üst endoser-

vikal kanal düzeylerinde oluşan divertikulum olarak tarif etmiştir (14). Sezaryen skar tanısında transvaginal ultrason kullanımı ilk 1990' da rapor edilmiştir.

Bu yayında, 4 anahtar ultrasonografik bulgu tanımlanmıştır.

- 1) Kama şeklinde defekt
- 2) Skarın içeri doğru çıkıntı yapması
- 3) Dışarı doğru çıkıntı yapması ve hematoma
- 4) Skarın retraksiyonu (15).

Armstrong ve ark., 2003 yılında yayımladıkları makalede transvaginal ultrasonun istmosel tanısını koymada oldukça etkili ve kullanışlı olduğunu belirtmiştir (16).

İstmosel tanısında ultrason dışında ayrıca salin histerosonografi ve manyetik rezonans (MR) gibi görüntüleme yöntemleri kullanılabilir (9, 17). Ancak MR, maliyetli bir yöntemdir ve anormal vaginal kanama olgularının incelenmesinde sıklıkla kullanılmamaktadır. Wong ve ark. yapmış oldukları çalışmada, tanıda ultrason yanında MR kullanımının da yararlı olduğu vurgulanmıştır (18). Van der Voet ve ark., sonohisterografinin transvaginal ultrasonografiye göre daha duyarlı olduğunu, ancak defektin derinliği ve genişliğinin bu yöntem ile olduğundan daha büyük ölçüldüğünü belirtmişlerdir (11).

İstmosel tanısı için histeroskopi kullanıldığında, özellikle retroflex uteruslarda, tanının atlanabileceği ve myometrial kalınlığı tam olarak gösteremeyeceği belirtilmiştir (19). Salin infüzyon sonografi (sonohisterografi) ise duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir tanı yöntemi olarak önerilmektedir (19, 20).

Birçok hastada asemptomatik olarak görülmesi nedeniyle istmosel için net bir prevalans bildirmek güçtür. Literatürde, istmosel olgularının çoğuna, tekrarlayan düşüklerin, sezaryen hattındaki ektopik gebeliklerin ve anormal uterin kanamaların nedeni araştırılırken tanı konulduğu belirtilmektedir (21).

Roberge ve ark. yayımladıkları literatür taramasında; daha önce sezaryen olmuş sekonder infertil hastalarda, histerografi, sonohisterografi veya transvaginal ultrason ile yaptıkları değerlendirmelerde uterin skar defekti insidansının %50'ye ulaştığı belirtilmiştir (22).

B. SINIFLANDIRMA

Bij de Vaate ve ark., istmoseli sistemik olarak sınıflamıştır. Bu sınıflandırmada, istmoselin şekli (triangüler, semisirküler, su damlası), derinliği ve hacmi temel alınmıştır (23). Sınıflandırma, istmoselin ultrasonografi ölçümlerine göre de yapılabilir. İstmosel ölçümünün <15 mm olması 1. derece, 16 ile 25 mm arasında olması 2. Derece ve >25 mm olması ise 3.derece olarak saptanmıştır (24).

C. RİSK FAKTÖRLERİ

Sezaryen öncesinde uzamış doğum süresi, 5 cm üzerinde serviks dilatasyonu, oksitosin ile doğum indüksiyonu ve retrovert uterus varlığı, istmosel gelişimindeki risk faktörleridir (24 - 27).

Bazı çalışmalarda ise, istmosel gelişiminin yaş, vücut kitle indeksi, preeklampsi, postoperatif anemi ve erken membran rüptürü ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (21, 28). Sezaryen sayısı arttıkça istmoselin daha da genişleyeceğini bildiren yayınlar da mevcuttur (9, 12, 29). Bir prospektif kohort çalışmasında, çift kat uterus sütürasyonu yapılanlara göre tek kat sütürasyon uygulanan olgularda büyük istmosellerin daha sık izlendiği belirtilmiştir (24).

D. SEMPTOMLAR

Değerlendirilen makalelerde, hastaların semptomlarına bakıldığında anormal uterin kanama, sekonder infertilite, pelvik ağrı ve şikayetleri öne çıkmaktadır.

İstmoselli hastalarda, anormal uterin kanama, sıklıkla menstrüel kanama sonrasında damlama tarzında devam eden kanama olarak meydana gelir. Bunun nedeni, menstruasyon döneminde istmosel poşunun içinde biriken mens kanının adet bitiminde damlama şeklinde boşalmasıdır (30). Anormal uterin kanama, literatürde % 28.9 ile %80 arasında bildirilmiştir (4, 11, 31). Bunun yanı sıra, istmosel ile ilişkili olarak dismenore ve sekonder infertilite de görülmektedir (31, 32).

Florio ve ark., istmosel alanında biriken menstrüel kanın servikal mukus ve servikal mukus içindeki spermlerin kalitesini ve spermin servikal kanalda iletilmesini olumsuz yönde etkileyerek ve embryonun implantasyonuna engel olarak sekonder infertiliteye yol açabileceğini iddia etmiştir (20).

E. TEDAVİ

İstmoselin cerrahi tedavisinde laparoskopi, histeroskopi, laparotomi, vaginal ve robotik yaklaşım denenebilir. Hangi olgularda hangi cerrahi yöntemin tercih edilmesi gerektiğini ve hangi yöntemin semptomatik hastalarda iyi sonuç verdiğini gösteren evrensel bir klinik kılavuz yoktur (33 - 35).

Bu literatür taramasına dahil edilen yayınlar değerlendirildiğinde, 1021 olgu üzerinde uygulanan cerrahi işlemlerin başında histeroskopi gelmektedir. Histeroskopi uygulanan hiçbir vakada komplikasyon bildirilmemiştir. Histeroskopinin infertiliteye olan olumlu etkisini de Gubbini ve ark. göstermiştir (36). Calzolari ve ark. çalışmasında ise, istmoseli olan 16 sekonder infertil hastanın dokuzunda histeroskopi tedavisi sonucunda gebelik elde edildiği belirtilmiştir (37). Cerrahi tekniklerin uygulanmasında istmosel alanının gözlemlenmesi önemlidir. Vigueras Smith ve arkadaşlarının yaptığı olgu sunumunda, histeroskopinin transilluminasyon özelliğinden yararlanılıp istmosel yerleşiminin saptanmasında kullanılmasının laparoskopik istmosel eksizyonunu kolaylaştırdığı belirtilmiştir (38).

Vaginal eksizyon yönteminde de, istmosel yerleşiminin saptanmasında yine histeroskopinin illuminasyon özelliğinden yararlanılmıştır (39).

Histeroskopik cerrahinin seçimi ile ilgili cerrahi yeterlilik stratejisi belirleyen yayınlarda bahsedilen iki ölçüt, rezidü myometrial kalınlığıdır ve uterusun pozisyonudur (40, 41). Rezidü myometrium kalınlığı <2 mm varlığında, özellikle mesane yaralanma ve uterus rüptür riskinin arttığı belirtilmiştir. Brown ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise rezidü myometrium kalınlığı için asgari değer 3 mm olarak bildirilmiştir (42). Literatürde histeroskopik cerrahi için farklı yöntemler tanımlanmıştır. Bazı çalışmalarda istmosel defektinin sadece distal kısmı alınmış (40, 43 - 45), bazı çalışmalarda istmosel defektinin hem distal hem proksimal kısmı çıkarılmış (33, 36, 46, 47), bazı çalışmalarda ise istmosel defektinin tabanı koagule edilmiştir (46, 47). Belirtilen bu yöntemlerin bir standardizasyonu yoktur. Vervoort ve ark., bu yöntemlerden ise sadece istmosel tabanın yüzeysel koagülasyonunun anormal kanamaları önlemede etkili ve yeterli olduğunu ifade etmiştir (48).

Smith ve ark., histeroskopi eşliğinde laparoskopik kullanarak istmosel tamiri yaptıkları bir olgu tanımlamış ve bu yaklaşımlarını Rendez-vous tekniği olarak adlandırmıştır. Bu yöntemde, istmosel lokalizasyonun belirlenmesinde, histeroskopinin transilluminasyon özelliğinden yararlanılmıştır (38). Akdemir ve ark. ise laparoskopik istmosel eksizyonunda, istmosel lokalizasyonun belirlenmesinde foley kateter balonu kullanmıştır (49).

Medikal tedavi, literatürde sıklıkla kontrol grubu olarak ele alınan hastalarda uygulanmış olup cerrahinin semptomatik hastalarda medikal tedaviye üstün olduğu gösterilmiştir (46).

Çalışmaya dahil edilen 1021 olgudan 4'ünde bildirilen komplikasyon, üriner sistem yaralanmalarıdır ve bu yaralanmaların tamamı, vaginal tamir cerrahisi yapılırken meydana gelmiştir.

Literatürde, istmosel ile ilgili çok farklı sonuçlar bildiren yayınlar mevcuttur. Bu derleme, istmoselin tanısına ve tedavisine yönelik en güncel ve doğru bilgileri ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Sezaryen öyküsü olan ve menstrüasyon sonrası uzamış damlama tarzında kanamadan yakınlarda ve sezaryen sonrası sekonder infertilite, dismenore, dispareni ve pelvik ağrı yakınmaları olan hastalarda istmosel tanısı akılda tutulmalıdır. Tanıda, en ulaşılabilir ve uygulaması en kolay yöntem olarak transvaginal ultrasondan ya da salin infüzyon sonografiden yararlanılabilir. İstmoselden şüphelenilen ancak ultrason ile net olarak ortaya koyulamayan retrofleks uteruslu hastalarda istmosel yönelik MR görüntüleme yapılabilir.

Literatürde net bir uzlaşım olmamakla birlikte, semptomatik hastalarda, cerrahinin medikal tedaviye olan üstünlüğü nedeni ile cerrahi tedavi tercih edilmelidir. Cerrahi tedavi yöntemlerinden histeroskopi planlanan olgularda, komplikasyon riskini en aza indirmek amacıyla, rezidü myometrial kalınlık ölçümüne dikkat edilmelidir. Vaginal cerrahide planlanan olgularda ise üriner sistem yaralanmaları açısından dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization Human Reproduction Programme, 10 April 2015. WHO statement on cesarean section rates. *Reprod Health Matters*. 2015;23(45):149-50.
2. Poidevin LO. The value of hystero-graphy in the prediction of cesarean section wound defects. *Am J Obstet Gynecol*. 1961; 81: 67-71.
3. Diaz SD, Jones JE, Seryakov M, Mann WJ. Uterine rupture and dehiscence: ten year review and case control study. *South Med J*. 2002; 95: 431-5.
4. Fabres C, Aviles G, De La Jara C, et al. The cesarean delivery scar pouch: clinical implications and diagnostic correlation between transvaginal sonography and hysteroscopy. *J Ultrasound Med*. 2003; 22: 695-700.
5. Van der Voet LLF, Limperg T, Veersema S, et al. Niches after cesarean section in a population seeking hysteroscopic sterilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 214: 104-8.
6. Morris H. Surgical pathology of the lower uterine segment caesarean section scar: is the scar a source of clinical symptoms? *Int J Gynecol Pathol*. 1995; 14(1): 16-20.
7. Vervoort AJ, Uittenbogaard LB, Hehenkamp WJ, Brölmann HA, Mol BW, Huirne JA. Why do niches develop in Caesarean uterine scars? Hypotheses on the aetiology of niche development. *Hum Reprod*. 2015; 30(12): 2695-702.
8. Bij de Vaate AJ, Brölmann HA, van der Voet LF, van der Slikke JW, Veersema S, Huirne JA. Ultrasound evaluation of the Cesarean scar: relation between a niche and postmenstrual spotting. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011; 37(01): 93-9.
9. Tower AM, Frishman GN. Cesarean scar defects: an underrecognized cause of abnormal uterine bleeding and other gynecologic complications. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013; 20(5): 562-72.
10. Van der Voet L, Vervoort A, Veersman S, BijdeVaate A, Brölmann H, Huirne J. Minimally invasive therapy for gynaecological symptoms related to a niche in the cesarean scar: a systematic review. *BJOG*. 2014; (121): 145-56.
11. Van der Voet LF, Bij de Vaate AM, Veersema S, Brölmann HA, Huirne JA. Long-term complications of caesarean section. The niche in the scar: a prospective cohort study on niche prevalence and its relation to abnormal uterine bleeding. *BJOG*. 2014; 121(2): 236-44.
12. Ofili-Yebovi D, Ben-Nagi J, Sawyer E, Yazbek J, Lee C, Gonzalez J, et al. Deficient lower-segment cesarean section scars: prevalence and risk factors. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 31(1): 72-7.
13. Tulandi T, Cohen A. Emerging manifestations of cesarean scar defect in reproductive-aged women. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016; 23(6): 893-902.

- 14.** Surapaneni K, Silberzweig JE. Cesarean section scar diverticulum: Appearance on hysterosalpingography. *AJR Am J Roentgenol.* 2008; 190: 870-4.
- 15.** Chen HY, Chen SJ, Hsieh FJ. Observation of cesarean section scar by transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Med Biol.* 1990; 16: 443-7.
- 16.** Armstrong V, Hansen WF, Van Voorhis BJ, Syrop CH. Detection of cesarean scars by transvaginal ultrasound. *Obstet Gynecol.* 2003; 101: 61-5.
- 17.** Setubal A, Alves J, Osório F, et al. Treatment for uterine isthmocele, a pouch-like defect at the site of cesarean section scar. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018; 25(01): 38-46.
- 18.** Wong WSF, Fung WT. Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Cesarean Scar Defect. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2018; 7(3): 104-7.
- 19.** Sipahi S, Sasaki K, Miller CE. The minimally invasive approach to the symptomatic isthmocele – what does the literature say? A step-by-step primer on laparoscopic isthmocele – excision and repair. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017; 29(4): 257-65.
- 20.** Florio P, Filippeschi M, Moncini I, Marra E, Franchini M, Gubbini G. Hysteroscopic treatment of the cesarean-induced isthmocele in restoring infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012; 24(3): 180-6.
- 21.** Osser OV, Jokubkiene L, Valentin L. High prevalence of defects in cesarean section scars at transvaginal ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 34: 90-7.
- 22.** Roberge S, Boutin A, Chaillet N, et al. Systematic review of cesarean scar assessment in the nonpregnant state: Imaging techniques and uterine scar defect. *Am J Perinatol.* 2012; 29: 465-71.
- 23.** Bij de Vaate AJ, Brölmann HA, van der Voet LF, van der Slikke JW, Veersema S, Huirne JA. Ultrasound evaluation of the Cesarean scar: relation between a niche and postmenstrual spotting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37(1): 93-9.
- 24.** Osser OV, Valentin L. Risk factors for incomplete healing of the uterine incision after caesarean section. *BJOG.* 2010; 117: 1119-26.
- 25.** Bujold E, Goyet M, Marcoux S, et al. The role of uterine closure in the risk of uterine rupture. *Obstet Gynecol.* 2010; 116: 43-50.
- 26.** Roberge S, Chaillet N, Boutin A, et al. Single-versus doublelayer closure of the hysterotomy incision during cesarean delivery and risk of uterine rupture. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 115: 5-10.
- 27.** Bij de Vaate AJ, van der Voet LF, Naji O, et al. Prevalence, potential risk factors for development and symptoms related to the presence of uterine niches following Cesarean section: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 43: 372-82.
- 28.** Chen Y, Han P, Wang YJ, Li YX. Risk factors for incomplete healing of the uterine incision after cesarean section. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 296: 355-61.
- 29.** Hayakawa H, Itakura A, Mitsui T, et al. Methods for myometrium closure and other factors impacting effects on cesarean section scars of the uterine segment detected by the ultrasonography. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006; 85: 429-34.
- 30.** Thurmond AS, Harvey WJ, Smith SA. Cesarean section scar as a cause of abnormal vaginal bleeding: diagnosis by sonohysterography. *J Ultrasound Med.* 1999; 18(1): 13-6.
- 31.** Wang CB, Chiu WW, Lee CY, Sun YL, Lin YH, Tseng CJ. Cesarean scar defect: correlation between cesarean section number, defect size, clinical symptoms and uterine position. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 34(1): 85-9.
- 32.** Bakavičiūtė G, Špiliauskaitė S, Meškauskienė A, Ramašauskaitė D. Laparoscopic repair of the uterine scar defect - successful treatment of secondary infertility: a case report and literature review. *Acta Med Litu.* 2016; 23(4): 227-31.
- 33.** Gubbini G, Casadio P, Marra E. Resectoscopic correction of the isthmocele in women with postmenstrual abnormal uterine bleeding and secondary infertility. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008; 15: 172-5.
- 34.** Api M, Boza A, Gorgen H, et al. Should Cesarean scar defect be treated laparoscopically? A case report and review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015; 22: 1145-52.
- 35.** Marotta ML, Donnez J, Squifflet J, et al. Laparoscopic repair of post-cesarean section uterine scar defects diagnosed in nonpregnant women. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013; 20: 386-91.
- 36.** Gubbini G, Centini G, Nascetti D, et al. Surgical hysteroscopic treatment of cesarean-induced isthmocele in restoring fertility: prospective study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011; 18(2): 234-7.
- 37.** Calzolari S, Sisti G, Pavone D, Ciocia E, Bianchini N, Cozzolino M. Prevalence of Infertility Among Patients With Isthmocele and Fertility Outcome After Isthmocele Surgical Treatment: A Retrospective Study. *Ochsner J.* 2019; 19(3): 204-9.
- 38.** Smith AV, Cabrera R, Zomer MT, Ribeiro R, Talledo R, Kondo W. Combined Laparoscopic-Hysteroscopic Isthmoplasty Using the Rendez-vous Technique Guided Step by Step. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020; 27(7): 1469-1470.
- 39.** Candiani M, Ferrari SM, Marotta E, Tandoi I, Ottolina J, Salvatore S. Mini-invasive transvaginal repair of isthmocele: a video case report. *Fertil Steril.* 2019; 111(4): 828-30.
- 40.** Chang Y, Tsai EM, Long CY, et al. Resectoscopic treatment combined with sonohysterographic evaluation of women with postmenstrual bleeding as a result of previous cesarean delivery scar defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200: 370.

- 41.** Tanimura S, Funamoto H, Hosono T, et al. New diagnostic criteria and operative strategy for cesarean scar syndrome: endoscopic repair for secondary infertility caused by cesarean scar defect. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015; 41: 1363–9.
- 42.** Brown K, Tkacz Z. Hysteroscopic and laparoscopic management of caesarean scar (niche) defects in symptomatic patients. *J Obstet Gynaecol.* 2018; 38(5): 730.
- 43.** Fabres C, Arriagada P, Fernandez C, Mackenna A, Zegers F, Fernandez E. Surgical treatment and follow-up of women with intermenstrual bleeding due to cesarean section scar defect. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005; 12: 25–8.
- 44.** Feng YL, Li MX, Liang XQ, Li XM. Hysteroscopic treatment of postcesarean scar defect. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012; 19: 498–502.
- 45.** Wang CJ, Huang HJ, Chao A, Lin YP, Pan YJ, Horng SG. Challenges in the transvaginal management of abnormal uterine bleeding secondary to cesarean section scar defect. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 154: 218–22.
- 46.** Florio P, Gubbini G, Marra E, et al. A retrospective case–control study comparing hysteroscopic resection versus hormonal modulation in treating menstrual disorders due to isthmocele. *Gynecol Endocrinol.* 2011; 27:434–8.
- 47.** Gubbini G, Casadio P, Marra E. Resectoscopic correction of the "isthmocele" in women with postmenstrual abnormal uterine bleeding and secondary infertility. 2008;15(2):172-5.
- 48.** Vervoort AJ, Van der Voet LF, Witmer M, et al. The Hy-sNiche trial: hysteroscopic resection of uterine caesarean scar defect (niche) in patients with abnormal bleeding, a randomised controlled trial. *BMC Womens Health.* 2015; 12(15):103.
- 49.** Akdemir A, Sahin C, Ari SA, Ergenoglu M, Ulukus M, Karadadas N. Determination of Isthmocele Using a Foley Catheter During Laparoscopic Repair of Cesarean Scar Defect. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018; 25(1): 21-2.