



# EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ

## MEDICAL JOURNAL OF AEGEAN CLINICS

Cilt /No: 59

Sayı/No: 1

Nisan/April 2021

### İÇİNDEKİLER/CONTENTS

#### KLİNİK ÇALIŞMALAR/ CLINICAL TRIALS

**1. Tekrarlayan Gebelik Kaybı Çıkmazında Önemli Bir Nokta: D Vitamini**

Canan Soyer ÇALIŞKAN ve Ark.

**2. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesinde Hiperemesis Gravidarum Nedeniyle Yatan Hastaların Maternal ve Fetal Sonuçları**

Melike Nur AKIN ve Ark.

**3. Our Clinical Experience with Intersex Patients**

İlknur BANLI CESUR ve Ark.

**4. Covid-19 and Pregnancy: Evaluation of Perinatal, Postnatal and Fetal Outcome of Pregnant Woman With Positive Test Results in a Pandemic Hospital**

Kazibe KOYUNCU ve Ark.

**5. Volumetric Evaluation of the Adrenal Gland by Computed Tomography**

İbrahim Önder YENİÇERİ ve Ark.

**6. Comparison of the Vaginal Culture Results of Patients with Inflammation as a Result of Smear Examination Who are Asymptomatic in terms of Vaginitis**

Kutlu KURT ve Ark.

**7. İzole Pans İnfarktlarında İlerleyici Defisite Neden Olan Faktörler**

Eylem ÖZAYDIN GÖKSU ve Ark.

**8. Gebeliğin Neden Olduğu Hipertansiyon Olgularında Tanı, Tedavi Protokolleri, Maternal- Fetal Klinik İzlem Sonuçları, Komplikasyonlar ve Prognoz**

Eren AKBABA ve Ark.

**9. Geriatrik Yaş Grubunda Osteoporoz Bilgi ve Farkındalık Düzeyi**

Elif Umay ALTAŞ ve Ark.

**10. Kolon Kanserli Hastalarda Tümör Lokalizasyonunun Prognostik Değeri**

Nihan ACAR ve Ark.

**11. Çocuk Acil Serviste Özkıym Girişimi Nedeniyle Değerlendirilen Hastaların Geriye Dönük İncelenmesi: Tek Merkez Deneyimi**

Özlem TOLU KENDİR ve Ark.

**12. Over Seröz Tümörlerinin Alt Tiplerinde Radyolojik Bulguların Karşılaştırılması**

Şebnem KARASU ve Ark.

**13. Male Breast Cancer Single Center Experience: Analysis of Clinical Features and Oncological Out comes**

Osman ERDOĞAN ve Ark.

**14. Postmenopozal Kadınlarda Vajinal Östrojen Uygulamasının Endometrial Morfoloji ve Uterin Arter Doppler Üzerine Etkisi**

Şükran DOĞRU ve Ark.

**15. General Surgery Management of Patients With Suspected or Confirmed Coronavirus Infection During Hospitalization**

Arif ATAY ve Ark.

**16. Examination of Oncological Results of Laparoscopic and Open Surgical Method in Rectosigmoid Tumors**

Erkan KARACAN ve Ark.

**17. Enterobius Vermicularis in the Etiopathogenesis of Acute Appendicitis**

Haluk TÜMER ve Ark.

**18. Clinical Outcomes of Patients Presenting with Pulmonary Embolism**

Nuri KÖSE ve Ark.

#### OLGU SUNUMU/CASE REPORTS

**1. Göğüs Ağrısı Olan Olguda Troponin I İnterferansının Değerlendirilmesi**

Sevim KAHRAMAN YAMAN ve Ark.

**2. İzotretinoin ile Tedavi Edilen Morbihan Hastalığı Olgusu**

Sinan ÖZÇELİK ve Ark.

#### DERLEME/REVIEW

**1. Mitopigenetik ve Nörodejeneratif Hastalıklardaki Rolü**

Ayşegül DEMİRTAŞ ve Ark.

# EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ

## THE MEDICAL JOURNAL OF AEGEAN CLINICS

### **Baş Editör / Editor-in-chief**

Prof. Dr. A. Akın SİVASLIOĞLU

*Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı*

### **İngilizce Dil Editörü/ English Language Editor**

Doç. Dr. Yelda DERE

*Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi*

### **İstatistik Editörü/Statistical Editor**

Prof. Dr. Eray ÇALIŞKAN

*VM Kocaeli Medical Park Hastanesi*

### **«EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİMİZ HAKEMLİ BİR DERGİDİR»**

#### **Dergimizin Amacı:**

Akademik Çalışmaların Tüm Hekimlere Duyurulması

#### **Dergimizin Kapsamı:**

Tüm Klinik Ve Temel Tıp Bilimleri

#### **Sahibi /Owner**

İzmir Hastanelerine

Yardım ve Bilimsel

Araştırmaları Teşvik

Derneği Adına

On behalf of the Society of

Aid to Hospitals of İzmir

and Fosterage of Scientific

Investigations

#### **Dr. İlgül BİLGİN**

Dernek Başkanı

Chairman of the society

#### **Sorumlu Müdür /Director in charge**

Dr. A.Akın SİVASLIOĞU

#### **Yönetim Adresi/ Administration address**

177/7 Sok. No:1 D:1 Yeşilyurt

Tel: 0 232 244 34 38

#### **Dergi**

#### **Sekreterliği/Secretary**

Aslı GİRİT

4 ayda bir olmak üzere yılda 3  
sayı yayınlanır.

Dergi basım ayları

Nisan, Ağustos ve Aralık' tır.

The periodical is published  
three times in a year. The  
printing months are April,  
August and December

**Dergimizin web adresi <http://www.egeklunikleritipdergisi.com>**

***Dergimizin Eski Adı: İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi' dir. (1964-2012)***

# **DANIŞMA KURULU/ADVISORY BOARD**

- Prof. Dr. Murat AKSUN-İ.K.Ç.Ünv.A.E.A.Hast., Anesteziyoloji Reanimasyon Kliniği**  
**Prof. Dr. Galip AKHAN-İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Nöroloji Kliniği**  
**Prof. Dr. Enver ALTAS -İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., KBB Kliniği**  
**Doç. Dr. Mehmet Reşit ASOĞLU-Bahçeci Tüp Bebek Merkezi**  
**Uzm. Dr. H. Mücahit ATALAY- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Nükleer Tıp**  
**Doç. Dr. Çetin AYDIN - İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Kadın Doğum Kliniği**  
**Prof. Dr. Cengiz AYDIN- Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,Genel Cerrahi A.B.D.**  
**Doç. Dr. Kaan BAL - İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Üroloji Kliniği**  
**Doç. Dr. Alkan BAL -Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil**  
**Doç. Dr. Uğur BALCI - İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Üroloji Kliniği**  
**Dr. Öğr.Gör. Mehtap BALABAN Yıldırım Beyazıt Ünv. Radyoloji A.B.D.**  
**Doç. Dr. Korhan Barış BAYRAM- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Fizik Tedavi ve Reh. Kliniği**  
**Uzm. Dr. İlgül BİLGİN- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Dermatoloji Kliniği**  
**Prof. Dr. Yeşim BECKMANN- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Nöroloji Kliniği**  
**Prof. Dr. Şahin BOZOK- Recep Tayyip Erdoğan Ünv. Kalp Damar Cer. A.B.D.**  
**Doç. Dr. Mehmet BULUT -Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği**  
**Doç. Dr. Tuğrul BULUT -İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji A.B.D.**  
**Doç. Dr. Umur CANBEK - Muğla Sıtkı Koçman Ünv. Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji A.B.D.**  
**Prof. Dr. Erdem CANDA-Koç Üniversitesi Üroloji A.B.D**  
**Prof. Dr. Fulya ÇAKALAĞAOĞLU- İ.K.Ç.Ünv.A.E.A.Hast., Patoloji Laboratuvarı**  
**Doç. Dr. Mehmet ÇELEBİSOY- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Nöroloji Kliniği**  
**Prof. Dr. Etem ÇELİK -Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği**  
**Dr. Öğrt. Gör. Hüseyin ÇETİN -Yıldırım Beyazıt Ünv. Radyoloji A.B.D.**  
**Doç. Dr. Nihal DEMİREL-Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hast. Çocuk Hast., Yenidoğan**  
**Doç. Dr. Çetin DİNÇEL-Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği**  
**Prof. Dr. Giuseppe DODI-Padua University Hospital, First General Surgery Unit**  
**Doç. Dr. Tuba EDGÜNLÜ- Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Tıbbi Biyoloji ABD.**  
**Yrd. Doç. Dr. Nazile ERTÜRK – Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Çocuk Cerrahisi ABD.**  
**Doç. Dr. Demet ETİT-İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Patoloji Laboratuvarı**  
**Prof. Dr. Hamza DUYGU -Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji A.B.D.**  
**Doç. Dr. Orhan GÖKALP- İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cer. A.B.D.**  
**Prof. Dr. Serhat GÜRPINAR- Süleyman Demirel Ünv. Araş. Ve Uygulama Hastanesi Adli Tıp A.B.D.**  
**Doç. Dr. Kemal GÜNGÖRDÜK- Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Kadın Hast. ABD.**  
**Prof. Dr. Mehmet HACIYANLI- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast.,Genel Cerrahi Kliniği Kliniği**  
**Doç. Dr. Erdiç KAMER-İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast.,Genel Cerrahi Kliniği Kliniği**  
**Doç. Dr. Volkan KARACAM- Dokuz Eylül Ünv. Hastanesi, Göğüs Cer. ABD.**  
**Doç. Dr. Kenan KARBEYAZ- Eskişehir Osmangazi Ünv. Adli Tıp A.B.D.**  
**Doç. Dr. İbrahim KARAMAN -Erciyes Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji A.B.D.**  
**Prof. Dr. Ali KARAKUZU- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Dermatoloji Kliniği**  
**Doç. Dr. Kaan KATIRCIOĞLU- İ.K.Ç.Ünv.A.E.A.Hast., Anesteziyoloji Reanimasyon Kliniği**  
**Uzm. Dr. Uğur KOCA - İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD.**  
**Doç. Dr. Kuntay KOKANALI -SBÜ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi**  
**Prof. Dr. Gülnihal KUTLU – Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Nöroloji ABD.**  
**Prof. Dr. Mehmet KÖSEOĞLU- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Biyokimya Laboratuvarı**  
**Prof. Dr. Mehmet KIZILKAYA- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Kliniği**  
**Prof. Dr. Yakup KUMTEPE-Erzurum Atatürk Ünv., Kadın Doğum Kliniği**  
**Doç. Dr. Levent METE- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Psikiyatri Kliniği**  
**Prof. Dr. Okay NAZLI- Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Genel Cerrahi ABD.**  
**Prof. Dr. Haşim OLGUN- Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Çocuk Kardiyoloji ABD.**  
**Prof. Dr. Orhan OYAR- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Radyoloji**  
**Doç. Dr. Ali ÖLMEZOĞLU- Celal Bayar Ünv. Tıp Fakültesi Radyasyon Onkoloji**  
**Prof. Dr. F. Esra ÖZER -Muğla Sıtkı Koçman Ünv. Neonatoloji Kliniği**  
**Prof. Dr. Behzat ÖZKAN- İstanbul Medeniyet Ünv., Çocuk Endokrinoloji**  
**Prof. Dr. Peter PETROS- UNSW Academic Dept. Of Surgery St Vincent's Clinical School, University of Western Australia**  
**Prof. Dr. Ercan PINAR- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., KBB Kliniği**  
**Dr. Öğrt. Üyesi Ercan SARUHAN - Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Tıbbi Biyokimya AD.**  
**Prof. Dr. İlknur AKYOL SALMAN -Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Göz Kliniği**  
**Doç. Dr. Taylan Özgür SEZER -Ege Ünv. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D.**  
**Prof. Dr. İbrahim Muhittin ŞENER- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Ortopedi Kliniği**  
**Uzm. Dr. Atilla ŞENCAN- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast.,Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği**  
**Op. Dr. Bekir TATAR- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., KBB Kliniği**  
**Doç. Dr. Fatma TATAR- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Genel Cerrahi Kliniği**  
**Doç. Dr. Mesut TAHTA- İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji A.B.D.**  
**Prof. Dr. Yusuf TAMAM- Dicle Ünv. Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Kliniği**  
**Doç. Dr. Cengiz TAVUSBAY- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Genel Cerrahi Kliniği**  
**Doç. Dr. Cihan TUĞRUL- Hitit Ünv. Kadın Hast. A.B.D**  
**Doç. Dr. Tuba TUNCEL- İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı**  
**Doç. Dr. Nesrin TÜRKER- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., İntaniye Kliniği**  
**Op. Dr. Dilek UYSAL- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Kadın Doğum Kliniği**  
**Prof. Dr. Harun ÜÇÜNCÜ- Muğla Sıtkı Koçman Ünv.,KBB ABD.**  
**Prof. Dr. Erden Erol ÜNLÜER- Uşak Ünv. A.E.A.Hast., Acil Tıp ABD.**  
**Prof. Dr. Nurettin ÜNAL- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast.Çocuk Kardiyolojisi**  
**Prof. Dr. Bülent ÜNAL -Osman Gazi Üniversitesi, Genel Cerrahi A.B.D.**  
**Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Gökhan ÜNSAL -Adnan Menderes Ünv. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D.**  
**Dr. Öğr. Üyesi İlkin YERAL - Kırıkkale Ünv. Kadın Hast. A.B.D.**  
**Doç. Dr. Aşkın YILDIZ- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Kadın Doğum Kliniği**  
**Doç. Dr. Seyran YİĞİT- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Patoloji Laboratuvarı**  
**Doç. Dr. Süreyya GÜL YURTSEVER- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Mikrobiyoloji Laboratuvarı**  
**Doç. Dr. Derya ARSLAN YURTLU- İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon A.B.D.**

## GENEL BİLGİLER

Ege Klinikleri Tıp Dergisi, İzmir Hastanelerine Yardım ve Bilimsel Araştırmaları Teşvik Derneği'nin süreli yayın organıdır. Yılda üç sayı olarak yayımlanır. Basım ayları Nisan, Ağustos ve Aralık'tır. Dergide, tıbbın her dalı ile ilgili prospektif, retrospektif ve deneysel araştırmalar, olgu sunumu, editöre mektuplar ve derlemeler yayınlanır. Yayınlanan makalelerde konu ile ilgili en yüksek etik ve bilimsel standartlarda olması ve ticari kaygılarda olmaması şartı gözetilir. Yayın için gönderilen çalışmalar; orijinal, başka bir dergide değerlendirme sürecinde olmayan ve daha önce basılmamış olması koşullarıyla kabul edilir.

Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, baş editör ve en az yurt içi-yurt dışı iki danışman incelemesinden geçip gerek görüldüğü takdirde istenen değişiklikler yazarlar tarafından yapıp hakemlerce kabul edildikten sonra yayımlanır.

## BİLİMSEL SORUMLULUK

Tüm yazarlar çalışmaya direkt olarak katkıda bulunmalıdır. Yazar olarak tanımlanmış tüm kişiler çalışmayı planlamalı veya gerçekleştirmeli, çalışmanın yazılmasında, gözden geçirilmesinde ve son halin onaylanmasında rol almalıdır. Bilimsel kriterleri karşılayan bir metnin ortaya çıkması tüm yazarların sorumluluğudur.

## ETİKSEL SORUMLULUK

İnsan çalışmaları ile ilgili tüm makalelerde 'yazılı onamım' alındığını, çalışmanın Helsinki Deklarasyonu'na

([World Medical Association Declaration of Helsinki](http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html) <http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html>)

göre yapıldığı ve lokal etik komite tarafından onayın alındığını bildiren cümleler mutlaka yer almalıdır.

Etik Kurul Onamlarının kendisi (Etik Kurul Onam Belgesi) yayımla birlikte gönderilmelidir.

Hayvanlar üzerinde yapılan deneyleri bildirirken yazarlar; laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımı konusunda kurumsal veya ulusal yönergelerin takip edilip edilmediğini mutlaka bildirmelidirler.

Ege Klinikleri Tıp Dergisi yazarların cümlelerinden sorumlu değildir. Makale bir kez kabul edildikten sonra derginin malı olur ve dergiden izinsiz olarak başka bir yerde yayınlanamaz.

## İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tüm retrospektif, prospektif ve deneysel çalışma makaleleri bioistatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve bildirimde bulunmalıdır. p değeri yazı içinde net olarak belirtilmelidir (örn,  $p=0.014$ ).

## YAZIM DİLİ

Derginin resmi dilleri Türkçe ve İngilizce'dir. Türkçe metinlerde Türk Dil Kurumu'nca ([www.tdk.gov.tr](http://www.tdk.gov.tr)) [www.tdk.gov.tr](http://www.tdk.gov.tr) yayınlanan Türkçe sözlük temel alınmalıdır. Gönderilmiş makalelerdeki tüm yazım ve gramer hataları sunulan verileri değiştirmeksizin editör tarafından düzeltilir. Yazım ve gramer kurallarına metin yazımı yazarların sorumluluğundadır.

## TELİF HAKKI BİLDİRİMİ

Telif hakkı devrini bildirmek için kapak mektubunda 'Bu makalenin telif hakkı; çalışma, basım için kabul edilmesi koşuluyla Ege Klinikleri Tıp Dergisi'ne devredilir' şeklinde belirtilmelidir. Makaleler için yazarlara herhangi bir ücret ödenmez.

## YAZI TİPLERİ

**Derleme:** Derlemeler yeni veya tartışmalı alanlara ışık tutar. Dergi editörü derleme yazımı için yazar veya yazarlardan istekte bulunur.

**Orijinal makaleler:** Orijinal makaleler temel veya klinik çalışmalar veya klinik denemelerin sonuçlarını bildirir". Orijinal makaleler 2500 kelime ve 25 kaynaktan fazla olmamalıdır.

**Olgu Sunumları:** Dergi, tıbbın her alanındaki belirgin öneme haiz olgu sunumlarını yayımlar. Yazar sayısı 6'ya, kaynak sayısı ise 5'i geçmemelidir.

**Editör'e Mektup:** Metin 400 kelimeyi geçmemeli ve kaynak sayısı ise en fazla 3 olmalıdır (kaynaklardan biri hakkında değerlendirme yapılan yayın olmalıdır)

## YAZI GÖNDERİMİ

Tüm yazılar elektronik ortamda [indhdergi@yahoo.com](mailto:indhdergi@yahoo.com) adresine gönderilmelidir.

**Kapak mektubu:** Kapak mektubu gönderilen makalenin kategorisini, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğunu, çıkar ilişkisi bildirimini, yayın hakkı devri bildirimini ve varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kurumların adlarını içermelidir.

**Başlık sayfası:** Bu sayfada çalışmanın tam ismi ve kısa başlığı (karakter sayısı ve boşluklar toplamı 55'i geçmemelidir) olmalıdır. Katkıda bulunanların adlarını ve çalıştıkları kurumları listeleyin. Yazışmaların yapılacağı yazar (yazışma yazarı) belirtilmelidir. Bu yazar yayının basım sürecinde dergi editörü ile iletişimde bulunacaktır. Öte yandan tüm yazarların ORCID numarası da eklenilmeli, ORCID numarası olmayan yazarlar en kısa zamanda edinmelidir. <http://orcid.org> adresinden bireysel ORCID için ücretsiz kayıt oluşturulabilir.

**Öz ve Anahtar Kelimeler:** Özet 250 kelimeyi geçmemelidir. Çalışmanın amacını, yöntemi, bulgu ve sonuçları özetlemelidir. İlaveten 3 adet anahtar kelime alfabetik sırayla verilmelidir.

**Giriş:** Giriş bölümü kısa ve açık olarak çalışmanın amaçlarını tartışmalı, çalışmanın neden yapıldığına yönelik temel bilgileri içermeli ve hangi hipotezlerin sınındığını bildirmelidir.

**Gereç ve yöntemler:** Okuyucunun sonuçları yeniden elde edebilmesi için açık ve net olarak yöntem ve gereçleri açıklayın. İlk vurgulamada kullanılan araç ve cihazların model numaralarını, firma ismini ve adresini (şehir, ülke) belirtin. Tüm ölçümleri metrik birim olarak verin. İlaçların jenerik adlarını kullanın.

**Bulgular:** Sonuçlar mantıklı bir sırayla metin, tablo ve görüntüler kullanılarak sunulmalıdır. Çok önemli gözlemlerin altını çizim veya özetleyin. Tablo ve metinleri tekrarlamayın.

**Tartışma:** Çalışmanın yeni ve çok önemli yönlerine, sonuçlarına vurgu yapın. Tartışma bölümü çalışmanın en önemli bulgusunu kısa ve net bir şekilde içermeli, gözlemlerin geçerliliği tartışılmalı, aynı veya benzer konulardaki yayınların ışığında bulgular yorumlanmalı ve yapılan çalışmanın olası önemi belirtilmelidir. Yazarlara, çalışmanın esas bulgularını kısa ve özlü bir paragrafta vurgu yapmaları önerilir.

**Teşekkür:** Yazarlar araştırmaya katkıda bulunan ancak yazar olarak atanmayan kişilere teşekkür etmelidir.

**Kısaltmalar:** Kelime veya söz dizimini ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir. Tüm metin boyunca o kısaltma kullanılır.

**Tablolar:** Metin içinde tablolar ardışık olarak numaralandırılmalıdır. Her bir tabloya bir numara ve başlık yazın. Tablolar fotoğraf veya grafik dosyası olarak gönderilmemelidir.

**Kaynaklar:** Kaynaklar metin içinde alıntılanma sırasına uygun olarak doğal sayılar kullanılarak numaralandırılmalı ve cümlelerin sonunda parantez içinde verilmelidir. "Uniform Requirements for Manuscript Submitted to Biomedical Journals" formatını kullanın. Yazar sayısı altı veya daha az ise hepsini, yedi veya daha fazla ise sadece ilk üç ismi yazın ve 've ark.'ı ilave edin. Dergi isimleri tam olarak verilmelidir. Kaynak ve kısaltılmış dergi adları yazımları Cumulated Index Medicus'a veya aşağıda verilen örneklere uygun olmalıdır.

#### **Dergi makaleleri için örnek**

*Sigel B, Machi J, Beitler JC, Justin JR. Red cell aggregation as a cause of blood-flow echogenicity. Radiology 1983;148(2):799-802.*

#### **Komite veya yazar grupları için örnek**

*The Standard Task Force, American Society of Colon and Rectal Surgeons: Practice parameters for the treatment of haemorrhoids. Dis Colon Rectum 1993; 36: 1118-20.*

#### **Kitaptan konu için örnek**

*Milson JW. Haemorrhoidal disease. In: Beck DE, Wexner S, eds. Fundamentals of Anorectal Surgery. 1 1992; 192-214. 1a ed. New York: McGraw-Hill*

#### **Kitap için örnek**

*Bateson M, Bouchier I. Clinical Investigation and Function, 2nd edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd, 1981.*

#### **İLETİŞİM**

Prof.Dr. A.Akın SIVASLIOĞLU

Baş Editör

İzmir Hastanelerine Yardım ve Bilimsel

Araştırmaları Teşvik Derneği

Yeşilyurt/ İZMİR

Tel: 0507 311 46 07

e-mail. idhdergi@yahoo.com

## **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**

### **GENERAL INFORMATION**

The Medical Journal of Aegean Clinics is a periodical of the Society of Aid to Hospitals of İzmir and Fosterage of Scientific Investigations. The journal is published three times in a year. The printing months are April, August and December. The articles which could be prospective or retrospective on investigational studies, case reports, letter to the editor and reviews of every aspect of medicine are published. The studies should have paramount ethical and scientific standards as well as no commercial concerns. Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published.

The studies that are sent to the journal provided that the study is appropriate for formal principles are evaluated by the head editor and two peer reviewers.

The study is published once the approval of the reviewers have been taken. Hence, the authors should make the necessary changes in accordance with the reviewers comments.

### **SCIENTIFIC RESPONSIBILITY**

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should plan or perform the study, write the paper or review the versions, approve the final version. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criterias.

### **ETHICAL RESPONSIBILITY**

Manuscripts concerned with human studies must contain statements indicating that informed, written consent has been obtained, that studies have been performed according to the [World Medical Association Declaration](http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html) of Helsinki <http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html> and that the procedures have been approved by a local ethics committee. The approval form of the ethics committee should be sent along with the manuscript. When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed. All Authors are responsible for the quality, accuracy, and ethics of the work. *The Medical Journal of Aegean Clinics* takes no responsibility for the Authors' statements. The manuscripts, once accepted, become property of the journal and cannot be published elsewhere without the written permission of the Journal.

### **STATISTICALLY EVALUATION**

All retrospective, prospective and experimental research articles must be evaluated in terms of biostatics and it must be stated together with appropriate plan, analysis and report. p values must be given clearly in the manuscripts (e.g. p=0.014).

### **LANGUAGE**

The official languages of the Journal are Turkish and English. Turkish dictionary published by Turkish Language Institution ([www.tdk.gov.tr](http://www.tdk.gov.tr)) should be predicated on Turkish manuscripts. All spelling and grammar mistakes in the submitted articles, are corrected by the editor without changing the data presented.

It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets spelling and grammar rules.

### **COPYRIGHT STATEMENT**

A copyright transfer statement indicating that the '*The copyright to this article is transferred to The Medical Journal of Aegean Clinics and will be effective if and when the article is accepted for publication*' should be sent in the content of cover letter. No payment is done to authors for their articles.

### **ARTICLE TYPES**

**Reviews:** The reviews highlight or update new and/or controversial areas. The editor of the Journal invites author/authors for reviews.

**Original articles:** Original articles describe the results of basic or clinical studies or clinical trials. Original articles should not exceed 2500 words and 25 references.

**Case Reports:** The Journal publishes significant case reports related to the every aspect of medicine. The number of authors should not exceed 6 in the case reports.

**Letter to the Editor:** Text should not exceed 400 words, and include no more than 3 references (one of them should be the commenting article). Letters are selected for their importance, relevance, and originality; not all letters submitted can be published.

### **MANUSCRIPT SUBMISSION**

All manuscripts must be submitted electronically to the [ihdergi@yahoo.com](mailto:ihdergi@yahoo.com)

**Cover letter:** Cover letter should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, copyright transfer statement, sources of outside funding, equipments (if so).

**Title Page:** On the title page provide the complete title and a running title (not to exceed 55 characters and spaces). List each contributor's name and institutional affiliation. Corresponding Author is the contributor responsible for the manuscript and proofs. This is the person to whom all correspondence and reprints will be sent. The corresponding author is responsible for keeping the Editorial office updated with any change in details until the paper is published. All authors are also asked to submit their ORCID number, if they do not have it, it is kindly asked to be enrolled for the number form the webpage of <http://orcid.org>.

**Abstract and Key Words:** The abstract must not exceed 250 words. It should summarize the aim of the study and describe the work undertaken, results and conclusions. In addition, you should list up to three key words in alphabetical order.

**Introduction:** The Introduction should briefly discuss the objectives of the study and provide the background information to explain why the study was undertaken, and what hypotheses were tested.

**Materials and methods:** Clearly explain the methods and the materials in detail to allow the reader to reproduce the results. Equipment and apparatus should cite the make and model number and the company name and address (town, county, country) at first mention. Give all measurements in metric units. Use generic names of drugs.

**Results:** Results must be presented in a logic sequence with text, tables and illustrations. Underline or summarize only the most important observation. Tables and text should not duplicate each other.

**Discussion:** This section should be concise. Emphasize only the new and most important aspects of the study and their conclusions. The discussion should include a brief statement of the principal findings, a discussion of the validity of the observations, a discussion of the findings in light of other published work dealing with the same or closely related subjects, and a statement of the possible significance of the work. Authors are encouraged to conclude with a brief paragraph that highlights the main findings of the study.

**Acknowledgements:** Authors must acknowledge individuals who do not qualify as Authors but who contributed to the research.

**Abbreviations:** The abbreviation of a word or word sequence is given in the first appearance within a bracket after the word or word sequence. The abbreviation is used through the main text

**Tables:** Tables should be numbered consecutively within the text. Provide a number and title for each table.. Tables should not be submitted as photographs or graphics files.

**Figure and table legends:** Cite all tables and figures in the text, numbering them sequentially as they are cited. Each figure must have a corresponding legend. The legend must be numbered with a natural number

**References:** References in the text must be numbered in the order of citation and must be given with natural numbers within a bracket at the end of the sentence. Use of the form of the "Uniform requirements for manuscript submitted to biomedical journals" List all Authors when six or fewer; when seven or more, list only the first three and add 'et al'. Journal titles should be cited in full. The style of references and abbreviated titles of journals must follow that of cumulated Index Medicus or one of the examples illustrated below:

**Format for journal articles:**

Sigel B, Machi J, Beitler JC, Justin JR. Red cell aggregation as a cause of blood-flow echogenicity. *Radiology* 1983;148(2):799-802.

**Format for Committees and Groups of Authors:**

*The Standard Task Force, American Society of Colon and Rectal Surgeons: Practice parameters for the treatment of haemorrhoids. Dis Colon Rectum* 1993; 36: 1118-20.

**Format for Chapter from a book:**

Milson JW. Haemorrhoidal disease. In: Beck DE, Wexner S, eds. *Fundamentals of Anorectal Surgery. 1* 1992; 192-214. 1a ed. New York: McGraw-Hill

**Format for Books and Monographs:**

Bateson M, Bouchier I. *Clinical Investigation and Function, 2nd edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd, 1981.*

**COMMUNICATION**

Prof. A. Akın SİVASLIOĞLU

Head Editor

Izmir Hastanelerine Yardım ve Bilimsel

Araştırmaları Teşvik Derneği

Yeşilyurt, İZMİR/TURKEY

Tel: 0 507 3114607

e-mail: idhdergi@yahoo.com

**KLİNİK ÇALIŞMALAR/ CLINICAL TRIALS**

<b>1. Tekrarlayan Gebelik Kaybı Çıkarmada Önemli Bir Nokta: D Vitamini.....</b>	<b>7</b>
<b>An Essential Point in Recurrent Pregnancy Loss Dilemma: Vitamin D</b>	
Canan Soyer ÇALIŞKAN, Huri GÜVEY , Samettin ÇELİK, Burak YAŞAR, Bahadır YAZICIOĞLU, Eda TÜRE, Hasan ULUBAŞOĞLU	
<b>2. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesinde Hipertansiyon Nedeniyle Yatan Hastaların Maternal ve Fetal Sonuçları.....</b>	<b>12</b>
<b>Maternal and Fetal Outcomes in Women Admitted to Muğla Sıtkı Koçman University Hospital for Hypertension Gravidarum</b>	
Melike Nur AKIN, Burak SEZGİN, Burcu KASAP	
<b>3. Our Clinical Experience with Intersex Patients.....</b>	<b>17</b>
<b>İntersekli Hastalarda Klinik Deneyimlerimiz</b>	
İlknur BANLI CESUR, Ünal ZORLUDEMİR, Bilgin YÜKSEL, Necmi ÇEKİN, Gonca Gül ÇELİK	
<b>4. Covid-19 and Pregnancy: Evaluation of Perinatal, Postnatal and Fetal Outcome of Pregnant Woman With Positive Test Results in a Pandemic Hospital.....</b>	<b>23</b>
<b>Covid-19 ve Gebelik: Bir Pandemi Hastanesinde Test Sonucu Pozitif Gebelerin Perinatal, Postnatal ve de Yenidoğan Sonuçlarının Değerlendirilmesi</b>	
Kazibe KOYUNCU, Önder SAKIN, Yasemin ALAN, Ali Doğukan ANGIN, Resul KARAKUŞ, Abdulmecit ÖKTEM, Gazi YILDIZ	
<b>5. Volumetric Evaluation of the Adrenal Gland by Computed Tomography.....</b>	<b>29</b>
<b>Bilgisayarlı Tomografi ile Adrenal Bezin Hacimsel Değerlendirmesi</b>	
İbrahim Önder YENİÇERİ, Neşat ÇULLU	
<b>6. Comparison of the Vaginal Culture Results of Patients with Inflammation as a Result of Smear Examination Who are Asymptomatic in terms of Vaginitis .....</b>	<b>36</b>
<b>Vajinit Yönünden Asemptomatik Olan Hastalardan Alınan Smear Tetkiki Sonucu İnfeksiyon Belirtilen Hastaların Vajinal Kültür Sonuçlarının Karşılaştırılması</b>	
Kutlu KURT, Ferit SARAÇOĞLU, Özhan ÖZDEMİR, Nihan Güneri DOĞAN, Cemal Reşit ATALAY, Ayçağ YORGANCI	
<b>7. İzole Pons İnfarktılarında İlerleyici Defisit Neden Olan Faktörler.....</b>	<b>41</b>
<b>The Causes of Progressive Worsening in Isolated Pontine Infarcts</b>	
Eylem ÖZAYDIN GÖKSU, Sennur DELİBAŞ KATI, Hamide MANSUROĞLU, Aysun TILTAK, Aylin YAMAN	
<b>8. Gebeliğin Neden Olduğu Hipertansiyon Olgularında Tanı, Tedavi Protokolleri Maternal- Fetal Klinik İzlem Sonuçları, Komplikasyonlar ve Prognoz.....</b>	<b>46</b>
<b>Diagnosis, Treatment Protocols in Pregnancy Caused Hypertension Cases, Maternal-Fetal Clinical Follow-up Results, Complication and Prognosis</b>	
Eren AKBABA	
<b>9. Geriatrik Yaş Grubunda Osteoporoz Bilgi ve Farkındalık Düzeyi.....</b>	<b>53</b>
<b>Knowledge Levels and Awareness of Osteoporosis in the Geriatric Age Group</b>	
Elif Umay ALTAŞ, Korhan Barış BAYRAM	
<b>10. Kolon Kanseri Hastalarda Tümör Lokalizasyonunun Prognostik Değeri.....</b>	<b>58</b>
<b>Prognostic Value of Tumor Localization in Patients With Colon Cancer</b>	
Nihan ACAR, Turan ACAR, Yunus SÜR, Fevzi CENGİZ, Halis BAĞ, Selda GÜCEK HACIYANLI, Melek BEKLER GÖKOVA, Neşe EKİNCİ, Erdiç KAMER	
<b>11. Çocuk Acil Serviste Özkıym Girişimi Nedeniyle Değerlendirilen Hastaların Geriye Dönük İncelenmesi: Tek Merkez Deneyimi.....</b>	<b>63</b>
<b>A Retrospective Examination of Patients Evaluated for Suicide Attempt in the Pediatric Emergency Department: A Single Center Experience</b>	
Özlem TOLU KENDİR, Ulkar SHAMKHALOVA, Sinem SARI GÖKAY, Aysegül Yolga TAHİROĞLU, Hayri Levent YILMAZ	
<b>12. Over Seröz Tümörlerinin Alt Tiplerinde Radyolojik Bulguların Karşılaştırılması.....</b>	<b>68</b>
<b>Comparison of Radiologic Findings in Subtypes of Ovarian Serous Tumours</b>	
Şebnem KARASU, Atilla Hikmet ÇİLENGİR, Ferhan ELMALI	
<b>13. Male Breast Cancer Single Center Experience: Analysis of Clinical Features and Oncological Out comes.....</b>	<b>74</b>
<b>Erkek Meme Kanseri Tek Merkez Deneyimi: Klinik Özelliklerin ve Onkolojik Sonuçların Analizi</b>	
Osman ERDOĞAN, Alper PARLAKGÜMÜŞ, Ümit TURAN, Uğur TOPAL, Zeynel Abidin TAŞ, Oktay İRKÖRÜCÜ	
<b>14. Postmenopozal Kadınlarda Vajinal Östrojen Uygulamasının Endometrial Morfoloji ve Uterin Arter Doppler Üzerine Etkisi.....</b>	<b>79</b>
<b>The Effect of Vaginal Estrogen Administration on Endometrial Morphology and Uterine Artery Doppler in Postmenopausal Women</b>	
Şükran DOĞRU, Mehmet Murat IŞIKALAN, Müzeyyen GÜNEŞ	
<b>15. Genel Cerrahi Yönetiminde Hasta İzlemi ile Suspected or Confirmed Coronavirus Infection During Hospitalization.....</b>	<b>85</b>
<b>Genel Cerrahi Kliniğinin Coronavirus Tanısı Kesinleşen veya Şüpheli Bulunan Yatan Hastalarda Yönetimi</b>	
Arif ATAY, Furkan KARAHAN, Feyyaz GÜNGÖR, E.Özlem GÜR, Halis BAĞ, Osman Nuri DİLEK	
<b>16. Examination of Oncological Results of Laparoscopic and Open Surgical Method in Rectosigmoid Tumors.....</b>	<b>91</b>
<b>Rectosigmoid Tümörlerde Laparoskopik ve Açık Cerrahi Yöntemin Onkolojik Sonuçlarının İncelenmesi</b>	
Erkan KARACAN, Eyüp Murat YILMAZ, Murat DEMİR, Buse YILDIZ, Ahmet Ender DEMİRKIRAN	
<b>17. Enterobius Vermicularis in the Etiopathogenesis of Acute Appendicitis .....</b>	<b>96</b>
<b>Enterobius Vermicularis in Akut Apendisit Etiyopatogenezi</b>	
Haluk TÜMER, Merih ALTIOK	
<b>18. Clinical Outcomes of Patients Presenting with Pulmonary Embolism.....</b>	<b>101</b>
<b>Pulmoner Emboli ile Başvuran Hastaların Klinik Sonuçları</b>	
Nuri KÖSE, Tarık YILDIRIM, Eyüp AVCI	
<b>OLGU SUNUMU/CASE REPORTS</b>	
<b>1. Göğüs Ağrısı Olan Olguda Troponin I İnterferansının Değerlendirilmesi.....</b>	<b>108</b>
<b>Evaluation of Troponin-I Interference in a Patient With Chest Pain</b>	
Sevim KAHRAMAN YAMAN, Hüseyin YAMAN, Hatice BOZKURT YAVUZ, Serap KANT	
<b>2. İzotretinoin ile Tedavi Edilen Morbihan Hastalığı Olgusu.....</b>	<b>112</b>
<b>A Case of Morbihan Disease Treated with Isotretinoin</b>	
Sinan ÖZÇELİK, Rana BAŞARA, Fatma Arzu KILIÇ, Banu LEBE	
<b>DERLEME/REVIEW</b>	
<b>1. Mitopigenetik ve Nörodejeneratif Hastalıklardaki Rolü.....</b>	<b>117</b>
<b>Mitopigenetics and its Role in Neurodegenerative Diseases</b>	
Ayşegül DEMİRTAŞ, Tuba GÖKDOĞAN EDGÜNLÜ	



Canan Soyer ÇALIŞKAN\*\* , 0000-0002-9889-5249

Huri GÜVEY\* , 0000-0002-8603-6981

Samettin ÇELİK\*\* , 0000-0002-6407-1129

Burak YAŞAR\*\* , 0000-0003-4070-1867

Bahadır YAZICIOĞLU\*\*\* , 0000-0003-4397-2769

Eda TÜRE \*\* , 0000-0003-0124-8721

Hasan ULUBAŞOĞLU\*\*\* , 0000-0001-9157-0612

\*Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı , serbest hekim

\*\*Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Bölümü

\*\*\* Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Bölümü

**Yazışma Adresi:** Huri GÜVEY

Kemalpaşa Mahallesi, 165. Sokak, Numara 15/1

Serdivan/SAKARYA

Email: [huriguvey@gmail.com](mailto:huriguvey@gmail.com)

Geliş Tarihi: 23/07/2020

Kabul Tarihi:28/08/2020

## **Tekrarlayan Gebelik Kaybı Çıkmazında Önemli Bir Nokta: D Vitamini**

### **An Essential Point in Recurrent Pregnancy Loss Dilemma: Vitamin D**

#### **Öz**

**Giriş:** Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) etiyojisinde birçok patofizyolojik mekanizma tanımlanmış olsa da vakaların yarısının nedeni hala aydınlatılmamıştır. D vitamini sağlıklı bir gebeliğin her aşamasında önemli bir role sahiptir. Bu nedenle biz de çalışmamızda TGK etiyojisinde D vitamininin rolünü ortaya koymaya çalıştık.

**Gereç ve Yöntem:** TGK hikayesi olan 92 gebe ve böyle bir hikayesi olmayan 233 gebe olmak üzere, toplam 325 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş, gestasyonel hafta, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKI), gebelik, parite, düşük ve yaşayan çocuk sayısı ve vitamin D seviyeleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışma sonuçlarımızda gruplara göre olguların kilo ve boy ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ( $p>0.05$ ); TGK görülen grubun VKI ölçümleri, sağlıklı gebelik görülen gruptan daha düşüktür ( $p=0.001$ ). Bunun yanı sıra TGK görülen grubun gebelik sayıları ( $p=0.040$ ;  $p<0.05$ ), parite sayıları ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ) ve düşük sayıları ( $p=0.004$ ;  $p<0.01$ ) sağlıklı gebelik görülen gruptan daha yüksektir. Gruplara göre olguların yaşayan çocuk sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Ayrıca önemli olarak TGK görülen grubun D vitamini ölçümleri sağlıklı gebelik görülen gruptan daha düşüktür ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ).

**Sonuç:** Özellikle doğurganlık çağındaki gebelik kaybı öyküsü olan kadınların D vitamini düzeyleri açısından taranması ve eksikliği olan kişilere replasman verilmesinin olumsuz TGK'yi engelleyeceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Tekrarlayan gebelik kaybı, vitamin D, immün sistem

#### **Abstract**

**Purpose:** Although several pathophysiological mechanisms is defined in etiology of recurrent pregnancy loss (RPL), still causes of half of the cases haven't clarified yet. Vitamin D has essential role in per phases of healthy pregnancy. Because of this, we aimed to state the role of vitamin D in the etiology of RPL.

**Material and Methods:** : We included our study 92 pregnant having RPL history and 233 pregnant without RPL history totally 325 patients. Age, gestational week, height, weight, body mass index, gravida, parity, abortion and living children count and vitamin D levels of these pregnant were evaluated retrospectively.

**Results:** According to our results, while there was no statistically significant difference between height and weight measurements ( $p>0.05$ );BMI measurements of RPL group was lower than healthy pregnant ( $p=0.001$ ). Additionally gravida ( $p=0.040$ ;  $p<0.05$ ), parity ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ), and abortion( $p=0.004$ ;  $p<0.01$ ) counts of RPL group were significantly higher than the patients in control group. Living children count of groups didn't show statistically significant difference ( $p>0.05$ ).

Morover, importantly vitamin D levels of RPL group were statistically significantly lower than healthy pregnant (p=0.001; p<0.01).

**Conclusion:** We consider that vitamin D screening and replacement of lacking women that are reproductive aged and history of pregnancy loss would prevent RPL.

**Keywords:** Recurrent pregnancy loss, Vitamin D, Immune system

## Giriş

Gebelik kaybı veya düşük klinik olarak gebeliğin 20. gestasyonel haftasını tamamlamadan önce kaybı veya gebelik haftası bilinmiyorsa 400gr altında fetüs veya embriyo kaybı olarak tanımlanır(1). Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) klinisyenler arasında görüş farklılığı olsa da 2 veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanır(2). TGK insidansı %1 ila 2 arasında değişmekte olup kesin insidans tanımlamadaki farklılıklara bağlı olarak bilinmemektedir(3). Primer TGK daha önce 24. gestasyonel haftadan büyük canlı gebeliği olmayan hastaları tanımlarken, sekonder TGK ise 1 veya daha fazla 24 haftadan büyük canlı gebelikten sonra oluşan TGK'yı tanımlar(2).TGK etyolojisinde uterin anomaliler, endokrin ve metabolik problemler, genetik anomaliler, edinsel veya konjenital trombofililer ve otoimmün hastalıklar gibi birçok patolojik mekanizma tanımlanmıştır. Ancak maalesef hastaların yarısında alta yatan patolojik mekanizma ortaya konulamamaktadır(4).

Vitamin D'nin aktif formu kalsiyum ve fosfat dengesinin ve kemik metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar(5). Son zamanlarda bu önemli fonksiyonun ötesinde D vitamininin hormon sekresyonu, immün modülasyon, hücre bölünmesi ve farklılaşması gibi görevlerde de önemli rol oynadığı tespit edilmiştir(6). Bununla birlikte vitamin D'nin üreme fizyolojisi üzerindeki etkileri de yine son yıllarda ilgi konusu olmuştur. Gebelikte maternal 1,25 hidroksi vitamin D ve 25 hidroksivitamin D seviyeleri ve vitamin D bağlayıcı protein artar ve bunlar da plasentadan geçerek fetüsün D vitamini havuzuna katkıda bulunur. Ayrıca gebelikte vitamin D etkisiyle adaptif immün sistem baskılanırken doğal immün sistem aktive olur ve fetüsün anne tarafından reddi engellenmiş olur(7). Vitamin D eksikliği dünya çapında giderek artan bir prevalans göstermektedir ve büyük bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir(8). Vitamin D eksikliği preeklampsi,gestasyonel diyabet, intrauterin gelişme geriliği, maternal enfeksiyonlar ve erken doğum gibi olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir. Ancak yapılan çalışmalar vitamin D'nin bu patolojilerdeki etiyolojik yönünü ortaya koymakta sınırlı kalmıştır(9). Spontan düşüklerin vitamin D eksikliği ile ilişkisini ortaya koyan çalışmalar literatürde yer almakla birlikte(10-12)TGK spontan düşükten tamamen farklı bir antite olup çok daha az karşımıza çıkmakta ve vitamin D ile tekrarlayan gebelik kaybı arasındaki ilişkiyi gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır(7). Biz de literatüre katkıda bulunmak adına TGK ve vitamin D değerleri arasındaki ilişkiyi göstermek için çalışmamızı planladık.

## Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya 2016 Ocak- 2019 Ocak tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'ne başvuran 325 hasta dahil edilmiştir. Transvajinal ultrasonografi ile intakt gebelik kesesi olup fetüsün kalp atımı alınamayan ve daha önce 7-10 hafta arası ardışık 2 gebelik kaybı olan ve yaşayan çocuğu olmayan 92 hasta habitüel abortus grubuna dahil edildi. Bunlardan uterin anomali, kendinde ve/ veya eşinde kromozom anormalliği, tiroid disfonksiyonu, Toksoplazma, Rubella, Sitomegalovirüs ve Herpes virüs enfeksiyonu, diyabet, hipertansiyon ve otoimmün hastalığı olanlar, D vitamini replasmanı alanlar çalışmaya dahil edilmedi. Canlı, sağlıklı gebeliği olan ve düşük öyküsü olmayan 233 hasta ise kontrol grubuna dahil edildi. Çalışma retrospektif vaka kontrol çalışması olarak planlandı. Hastaların yaş, gestasyonel hafta, boy, kilo, vücut kitle indeksi, gebelik,parite,düşük ve yaşayan çocuk sayısı ve vitamin D seviyeleri retrospektif olarak hastane kayıtlarından elde edildi ve değerlendirildi. 25(OH)vitamin D seviyelerini ölçmek için ise hastalardan venöz kan örneği alınarak ImmuChrom® column (IC 3401 rp) kit ile immün kromatografik yöntemler kullanılmıştı.Vücut kitle indeksi (VKİ) ise kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boy uzunluğunun karesine oranlanmasıyla hesaplandı.

Araştırmanın yapılması için ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulunun 25.12.2019 tarih ve 2019/3/14 sayılı etik kurul onayı gözetilmiştir.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık en az p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

## Bulgular

Çalışma 325 kadın olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 17 ile 44 arasında değişmekte olup, ortalama 28.46±5.88 yıldır. Tekrarlayan gebelik kaybı olan grubun yaşları, canlı gebelik görülen gruptan belirgin düzeyde daha yüksekti (p=0.001, Tablo 1)

Olguların kilo ve boy ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken (p>0.05); tekrarlayan gebelik kaybı görülen grubun VKİ ölçümleri, canlı gebelik görülen gruptan belirgin olarak daha düşüktü (p=0.010).Bunun yanı sıra tekrarlayan gebelik kaybı görülen grubun gebelik sayıları (p=0.040), parite sayıları (p=0.001) ve düşük sayıları (p=0.004) canlı gebelik görülen gruptan daha yüksektir. Gruplara göre olguların yaşayan çocuk sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 1).

**Tablo 1: Demografik Özelliklerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması**

		Toplam (n=325)	Tekrarlayan gebelik kaybı(n=92)	Canlı gebelik (n=233)	p
Yaş (yıl)	Min-Mak	17-44 (28)	17-44 (31)	18-42 (27)	<sup>a</sup> 0,001**
	(Medyan)				
	Ort±Ss	28,46±5,88	30,32±6,65	27,73±5,39	
Kilo (kg)	Min-Mak	41-110 (68)	41-96 (65)	45-110 (69)	<sup>a</sup> 0,069
	(Medyan)				
	Ort±Ss	69,09±12,48	66,93±11,62	69,85±12,71	
Boy (m)	Min-Mak	1,4-1,9 (1,6)	1,5-1,8 (1,6)	1,4-1,9 (1,6)	<sup>a</sup> 0,187
	(Medyan)				
	Ort±Ss	1,59±0,09	1,60±0,05	1,59±0,10	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Min-Mak	15,9-42,2 (27)	17,1-36,1 (25,8)	15,9-42,2 (27,2)	<sup>a</sup> 0,010*
	(Medyan)				
	Ort±Ss	27,41±4,65	26,24±4,49	27,80±4,65	
Gebelik haftası	Min-Mak	5-19 (10)	5-17 (8)	5-19 (10)	<sup>a</sup> 0,001**
	(Medyan)				
	Ort±Ss	9,84±2,85	8,43±2,92	10,36±2,65	
Gebelik sayısı	Min-Mak	1-10 (2)	1-7 (3)	1-10 (2)	<sup>b</sup> 0,040*
	(Medyan)				
	Ort±Ss	2,47±1,66	2,63±1,44	2,41±1,73	
Parite sayısı	Min-Mak	0-6 (1)	0-6 (0)	0-6 (1)	<sup>b</sup> 0,001**
	(Medyan)				
	Ort±Ss	0,94±1,12	0,71±1,15	1,01±1,10	
Düşük sayısı	Min-Mak	0-5 (0)	0-5 (0)	0-3 (0)	<sup>b</sup> 0,004**
	(Medyan)				
	Ort±Ss	0,42±0,75	0,61±0,88	0,36±0,69	
Yaşayan çocuk sayısı	Min-Mak	0-5 (1)	0-5 (1)	0-5 (1)	<sup>b</sup> 0,917
	(Medyan)				
	Ort±Ss	0,98±1,08	1,03±1,16	0,97±1,06	

<sup>a</sup>Student t Test <sup>b</sup>Mann Whitney U Test \*\*p<0.01 p<0.05

BMI: Vücut kitle indeksi Min: Minimum Mak: Maksimum

Ort: Ortalama Ss:Standart sapma

Tekrarlayan gebelik kaybı görülen grubun D vitamini ölçümleri canlı gebelik görülen gruptan anlamlı derecede daha düşüktür (p=0.001, Tablo 2).

**Tablo 2: Laboratuvar Bulgularının Gruplar Arasında Karşılaştırılması**

		Toplam (n=325)	Tekrarlayan gebelik kaybı(n=92)	Canlı gebelik (n=233)	p
D vitamini(n g/ml)	Min-Mak	4,2-25 (10,7)	4,2-22,7 (8,3)	4,2-25 (11,7)	<sup>a</sup> 0,00 <sup>1</sup> **
	(Medyan)				
	Ort±Ss	11,52±5,18	9,61±4,79	12,24±5,15	

<sup>a</sup>Student t Test <sup>b</sup>Mann Whitney U Test \*\*p<0.01 p<0.05

Min: Minimum Mak: Maksimum Ort: Ortalama Ss:Standart sapma

### Tartışma

D vitamini vücutta kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerindeki etkileri yaygın olarak bilinmekle birlikte son zamanlarda kardiyovasküler sistem ve immün sistem üzerindeki etkileri de ön plana çıkmaktadır(7). Özellikle immünolojik etkilerinin gebelikte maternal immün tolerans üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Gebelikte anne ve fetus arasında host-antijen ilişkisinin düzenlenmesi önemlidir. Gebelikte humoral bağışıklık baskın iken T helper ve Natural Killer (NK) hücrelerinin etkin olduğu hücrel immünite baskılanmış durumdadır. T helper 1 sitokinlerinin fazla salgılanmasının düşüğe yol açtığı bilinmektedir. Vitamin D implantasyonda ve üreme fonksiyonunda önemli bir düzenleyici role sahiptir. Vitamin D eksikliği NK hücrelerinin sayısında artışa ve hücrel immünitenin baskın olmasına neden olur(13).

Bu da preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, gestasyonel diyabet ve düşük gibi gebelik komplikasyonlarına yol açar(14). Biz de çalışmamızda D vitamini seviyelerini TGK olan hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptadık.

TGK'nın değişen sitotoksitesite ve periferik NK hücre fonksiyonu ile ilgili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(15). Periferde artmış NK hücre sayısının gebelikte normal karyotipe sahip olanlarda düşük olasılığını artırdığı görülmüştür(16). Ota ve arkadaşlarının yaptığı 133 TGK olan kadının dahil edildiği retrospektif bir çalışmada, in vitro vitamin D<sub>3</sub>'ün NK hücre sitotoksitesitesini azalttığı, tip 1 sitokinlerin (interferon-gama (IFN-γ) ve tümör nekrotizan faktör alfa (TNF-α)) salgılanmasını baskıladığı ve tip 2 sitokinlerin (interlökin -10)salınımını artırdığı, yani tip 1 immün yanıtı, başarılı bir gebelikle ilişkili olan tip 2 immün yanıtı çevirdiği sonucuna varmışlardır(17).Regülatör T hücreleri(Treg) ve Thelper 17 hücreleri immünolojik fonksiyon bakımından birbirine zıt olan iki CD4<sup>+</sup> hücre türüdür. Treg hücreleri immün supresif etkiye sahip iken Thelper 17 hücreleri IL 17 salgılayarak kronik inflamasyonda rol oynar. Yapılan çalışmalarda Treg hücrelerin eksikliği veya Thelper 17 hücrelerinin fazla olmasının TGK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(18). Ji ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı 215 TGK olan ve 77 normal gebeliği olan kadının dahil edildiği prospektif bir çalışmada,TGK olan kadınlarda vitamin D seviyeleri ve Treg hücreleri / Thelper 17 hücreleri oranını normal gebeliği olan gruba göre daha düşük saptamışlardır. TGK grubuna iki ay oral günlük 2000IU D vitamini replasmanından sonra tekrar bakıldığında vitamin D seviyeleri ve Treg hücreleri / Thelper 17 hücreleri oranı normal gebeliği olan gruba göre daha yüksek olarak saptanmıştır(19). Bu çalışmada D vitamini immün sistem üzerindeki etkileri açıkça ortaya konulmuştur. Yine benzer şekilde Abdollahi ve arkadaşlarının yaptığı 20 TGK öyküsü olan ve 20 sağlıklı gebe olmayan kadından alınan periferik kan örneklerinin değerlendirildiği bir çalışmada TGK olan grupta Treg hücre oranının kontrol grubuna göre daha az, Thelper 17 oranının da daha fazla olduğu ve D vitamini tedavisinin ise TGK grubunda Treg hücre oranını artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada D vitamini eksikliğinin TGK'ya katkıda bulunabileceği ve gebelik öncesi D vitamini replasmanının ise TGK'ya karşı koruyucu olabileceği sonucu çıkarılmıştır (20). Shareif ve arkadaşlarını yaptığı sağlıklı gebeliği olan70 (1. grup), erken gebelik döneminde olup sağlıklı gebeliği olmayan 70 (2. grup), gebelik kaybı öyküsü olmayan gebe olmayan 70 (3. grup), düşük öyküsü olan ama gebe olmayan 70 kadının(4. grup) olduğu 280 hastayı içeren prospektif bir çalışmada D vitamini ve kalsiyum seviyeleri incelenmiştir.En yüksek D vitamini seviyesi 1. grupta bulunurken en düşük seviye 4. grupta bulunmuş ve normal gebeliği olan grubun D vitamini seviyesi sağlıklı gebeliği olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve ayrıca gebe olmayan düşük öyküsü olmayan kadınların D vitamini seviyesi de düşük öyküsü olan gebe olmayan kadınlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(21). Bu çalışma da bizim çalışma sonuçlarımızı desteklemektedir.

Çalışmamızın retrospektif olması limitasyon oluşturmaktadır. Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle, D vitamini seviyesi düşük saptanmış olan kadınlarda hangi mekanizma ile tekrarlayan gebelik kaybı olduğu konusunda açıklık getirilememiştir.

**Sonuç**

TGK sık görülmemekle birlikte kadını ve aileyi yıpratıcı, umutsuzluğa sürükleyen ve maalesef olguların yarısının da etiolojisinin bilinmediği bir klinik durumdur. Etiyoloji ve tedavi açısından birçok çalışmanın günümüze kadar yapılageldiği ve ilerleme kaydedildiği görülmektedir. Son zamanlarda immünolojik mekanizmalar ve D vitamini üzerinde durulmaktadır ve TGK ile ilişkisini ortaya koyan birçok çalışma bulunmaktadır. D vitamini gebeliğin oluşumundan doğuma kadar olan süreçte her aşamada klinik öneme sahiptir. Eksikliğinde bir takım gebelik komplikasyonları oluşmaktadır.

D vitamini eksikliğinin bir halk sağlığı problemi oluşturduğu günümüzde özellikle doğurganlık çağındaki gebelik kaybı öyküsü olan kadınların D vitamini düzeyleri açısından taranması ve eksikliği olan kişilere replasman verilmesi olumsuz gebelik sonuçlarını engelleyecek ve daha sağlıklı anne ve bebeklerin olduğu sağlıklı bir toplum olma yolunda önemli bir adım olacaktır.

## Kaynaklar

1. Adamson GD, Mouzon J De, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology ( ICMART ) and the World Health Organization ( WHO ) revised glossary of ART. *Fertil Steril* 2009;92(5):1520–4.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss : a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;99(1):63.
3. Caulam CB, Clark DA , Beer AE, Kutteh WH , Silver R, Kwak J. Current Clinical Options for Diagnosis and Treatment of Recurrent Spontaneous Abortion. *Am J Reprod Immunol* 1997;38:57-74.
4. Pei C, Kim YJ, Baek K. Pathogenetic factors involved in recurrent pregnancy loss from multiple aspects. *Obstet Gynecol* 2019;62(4):212–23.
5. Deluca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D 1 – 4. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1689–96.
6. Brannon PM.: Vitamin D and immune function : from pregnancy to adolescence Vitamin D and adverse pregnancy outcomes : beyond bone health and growth. In: 70th Anniversary Conference on ‘ Vitamins in early development and healthy aging : impact on infectious and chronic disease ’ Symposium 3.A meeting of the Nutrition Society hosted by the Irish Section jointly with the American Society for Nutrition was held at University College Cork, Republic of Ireland. 2019;25:205–12.
7. Gonçalves DR, Braga A, Braga J, Marinho A. Recurrent pregnancy loss and vitamin D : A review of the literature. *Am J Reprod Immunol* 2018;80(5):1–15.
8. Scott D, Ebeling PR. Vitamin D and Public Health. *Int J Environ Res* 2019; 16(5):848.
9. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O’Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes : systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013;26(346):1–14.
10. Zhou J, Su L, Liu M et al. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes : a prospective observational study in southern China. *European Journal of Clinical Nutrition* 2014;68:925–30.
11. Andersen LB, Jørgensen JS, Jensen TK et al. Vitamin D insufficiency is associated with increased risk of first- trimester miscarriage in the Odense Child Cohort. *Am J Clin Nutr* 2015;102(3):633-8.
12. Aydogmus S, Kelekci S, Aydogmus H et al. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women in a Turkish population and impact on perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28(15):1828-32.
13. Salge AKM, Siqueira KM, Castral TC et al. Immunological Aspects of Pregnancy : A Literature Review. *J Neonatol Clin Pediatr* 2017;4(1):2016–8.
14. Bodnar LM, Simhan HN. Vitamin D May Be a Link to Black-White Disparities in Adverse. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2010;65(4):273-84.
15. Kwak-kim JYH, Gilman-sachs A, Kim CE. T Helper 1 and 2 Immune Responses in Relationship to Pregnancy , Nonpregnancy , Recurrent Spontaneous Abortions and Infertility of Repeated Implantation Failures. *Chem Immunol Allergy* 2005;88:64–79.
16. Kwak-kim JHY, Park JC, Ahn HK, Kim JW,. Immunological Modes of Pregnancy Loss. *Am J Reprod Immunol* 2010;63:611–23.
17. Ota K, Dambaeva S, Han AR, Beaman K, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Hum Reprod* 2014;29(2):208–19.
18. Lee SK, Kim JY, Lee M, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Th17 and Regulatory T cells in Women with Recurrent Pregnancy Loss. *Am J Reprod Immunol* 2012;67(4):311–8.
19. Ji J, Zhai H, Zhou H, Song S, Mor G, Liao A. The role and mechanism of vitamin D-mediated regulation of Treg/Th17 balance in recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2019;81(6):1–10.
20. Abdollahi E, Razei R, Saghafi N, Clifton V, Amirhossein S, Rafatpanah H. Evaluation of the Effects of 1,25 Vitamin D3 on Regulatory T Cells and T Helper 17 Cells in Vitamin D-deficient Women with Unexplained Recurrent Pregnancy Loss. *Curr Mol Pharmacol*. 2020;13:1.
21. Shareif M, Mahmood S, Al- Abassy NH. The Association of Serum Vitamin D and Calcium Levels with Early Recurrent Spontaneous Pregnancy Loss. *Journal of Medical Science and Clinical Research* 2018;06(11):272–7.

## *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesinde Hiperemesis Gravidarum Nedeniyle Yatan Hastaların Maternal ve Fetal Sonuçları*

### *Maternal and Fetal Outcomes in Women Admitted to Muğla Sıtkı Koçman University Hospital for Hyperemesis Gravidarum*

Melike Nur AKIN\*0000-0001-6794-846X

Burak SEZGİN\* 0000-0003-2938-5816

Burcu KASAP\*0000-0002-1768-5320

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği; Muğla,  
Türkiye

Yazışma Adresi: Burak SEZGİN

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği; Muğla,  
Türkiye

Kötekli Mah No:48 48000 Muğla / TÜRKİYE

E-mail: buraksezin [@yahoo.com](mailto:buraksezin@yahoo.com)

#### Öz

**Amaç:** Kliniğimizde hiperemesis gravidarum nedeniyle yatan ve tedavi edilen hastaların maternal ve fetal sonuçlarını değerlendirmek

**Materyal ve Metod:** Hastanemizde doğumu gerçekleştiren 58 hiperemesis gravidarumlu hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik, klinik, hormonal ve tam idrar tetkiki parametreleri toplandı.

**Bulgular:** Yaptığımız analizlerin sonucunda, hastaların ilk başvuruda ortalama gebelik haftası  $9.5 \pm 2.40$  haftaydı. Hastaların ortalama gebelik öncesi ağırlıkları  $67.48 \pm 8.71$  kg, doğum sonrası ağırlıkları  $75.74 \pm 11.69$  kg ve gebelik süresince kilo almaları  $8.26 \pm 4.45$  kg olarak tespit edildi. Hastaların %53.4 ü normal doğum ve %46.6 sı sezaryen ile doğum yaptı. Hiperemesis gravidarumlu hastaların ortalama doğum haftası  $37.66 \pm 1.51$  dı. Yenidoğan bebeklerin ortalama ağırlıkları  $3045.34 \pm 341.61$  gram olarak bulundu. Yenidoğan bebeklerin %55.17 sinde cinsiyet kız olarak tespit edildi. Hastaların %27.6 sı hiperemesis şikayetlerinin alevlenmesi üzerine hastaneye tekrar başvurmak durumunda kaldı. Tüm hastaların ortalama hastanede yatış süresi  $2.74 \pm 1.59$  gündü. Hastaların ortalama TSH seviyeleri  $1.15 \pm 1.01$  olarak bulundu. Yaptığımız korelasyon analizinde idrarda keton oranı ile hastanede yatış süresi arasında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon tespit edildi. ( $r=0.402, p=0.002$ ).

**Sonuç:** Hastanemizde hiperemesis gravidarum literatür verileri ile uyumlu olarak memnun edici sonuçlarla tedavi edilmektedir. İdrarda keton tespit edilen hastaların daha etkin tedavisi, hastanede yatış süresini azaltmada etkili olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hiperemesis gravidarum; keton; doğum ağırlığı; yatış tekrarı; antiemetik

#### Abstract

**Aim:** To document maternal and birth outcomes in patients admitted to an academic hospital for hyperemesis gravidarum.

**Materials and Methods:** Data from 58 patients with hyperemesis gravidarum who gave birth at our hospital were retrospectively analyzed. Demographic, clinical, hormonal and urinary parameters were documented.

**Results:**The mean pregnancy week of patients at first admission was  $9.5 \pm 2.40$ . The mean pregestational weight, postgestational weight and weight gain of patients were  $67.48 \pm 8.71$ ,  $75.74 \pm 11.69$  and  $8.26 \pm 4.45$ , respectively. Of the 58 patients, 53.4 % gave parturition by NSVD and 46.6 % gave parturition by C/S. The mean birth week of HEG patients was  $37.66 \pm 1.51$  weeks. The average birth weight of the patients was  $3045.34 \pm 341.61$  grams. 27.6 % of the patients was readmitted to our hospital due to exacerbation of clinical signs due to hyperemesis gravidarum. 55.17 % (32) of the newborns were female in sex status and 44.83 % (26) of them were male.

The mean total hospital stay was  $2.74 \pm 1.59$  days in all patients. The mean TSH levels of all patients was  $1.15 \pm 1.01$ . In our correlation analysis, there was a significant positive correlation between ketone positivity and hospital stay ( $r=0.402, p=0.002$ ).

**Conclusion:** In our hospital, HEG is managed with satisfactory results parallel to literature. HEG patients with ketonuria should be treated aggressively to lower duration of hospitalisation.

**Keywords:** Hyperemesis gravidarum; ketone; birth weight; antiemetic; readmission

### Introduction

During early pregnancy, approximately 80% of pregnant women experience nausea and vomiting and therefore have to refer to the hospital <sup>1,2</sup>. Hyperemesis gravidarum (HEG) is a serious condition of the early pregnancy period that may come across as a life-threatening condition. HEG is one of the most common reason for the hospitalization in early pregnancy period. The incidence of HEG varies between 0.8-3.2% in the literature <sup>3,4</sup>.

HEG is a clinical picture of extreme nausea, vomiting, dehydration, ketosis, electrolyte and acid-base imbalance, hepatic and renal failure that can lead to weight loss <sup>5</sup>. Although clinical findings of HEG typically begins at 4 to 8 weeks of pregnancy and usually ends before 20 weeks gestation, there are rarely permanent cases where the findings persist throughout pregnancy <sup>6</sup>.

The pathological mechanism of HEG has not been fully established and the view that its etiology is multifactorial is accepted <sup>7</sup>. Maternal endocrine factors (high human chorionic gonadotropin levels, estradiol (E2), progesterone, placental dysfunction, hyperthyroidism and gastrointestinal disorders), Helicobacter pylori infection, nutritional deficiencies (wernicke's encephalopathy), immune system problems (allogenic rejection of the fetus) and psychological problems were claimed for pathophysiology of HEG<sup>7,8</sup>.

HEG may be a debilitating disease that can cause worse maternal and fetal outcomes. In the literature, a large scale of worse outcomes were reported such as low birthweight, preterm birth, small-for-gestation age infants, behavioral disorders, depression and post-traumatic stress disorders due to HEG <sup>2,5,9</sup>.

This study aims to reveal maternal and fetal outcomes in patients with HEG in our hospital.

### Materials and Methods

This retrospective study was approved by the local ethics committee for clinical research of Mugla Sıtkı Kocman University, Faculty of Medicine, Mugla, Turkey. Between January 2017 and December 2019, data from patients who admitted with HEG were retrospectively analyzed.

Inclusion criteria were as follows: patients over the age of 18 who hospitalised due to HEG at the period of their pregnancy.

The exclusion criteria of the study were as follows; the ones below the age of 18, gave birth at another hospital, given medical treatment but not hospitalised, with molar or multiple pregnancy, coronary heart disease, chronic disease using medication, diagnosed or underwent treatment of any type of malignancy, suspicious adnexial mass, cognitive limitations, and incomplete records due to missing data or loss to follow-up.

Diagnosis of HEG established as persistent vomiting accompanied by weight loss of at least 5% of pre-pregnancy body weight and/or ketonuria unrelated to other causes and requiring hospital admission for severe vomiting causing dehydration <sup>10</sup>.

Patients demographic characteristics such as age, gravida, parity, history of smoking, abortus, pregestational diabetes mellitus and hypertension were recorded. Patients clinical data such as gestational week at first diagnosis, pregestational weight, postgestational weight, weight gain, delivery week, delivery type (normal spontaneous vaginal delivery or cesarean section), newborn weight, sex of newborn, length of hospital stay, status of re-hospitalisation and antiemetic choice (metochlopramide / ondansetron) were also recorded. TSH levels and complete urine analysis parameters (ketone, nitrite, leukocyte and protein positivity) were hormonal and biochemical parameters that we investigated. The necessary information was obtained from patient files and hospital database. Obstetric ultrasonographic examinations of all patients were performed by the experienced obstetricians at our hospital.

### Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences software, version 23 (SPSS, Inc., Chicago, IL). The data were expressed as the mean and range for continuous variables, and binary variables were reported as counts and percentages. Descriptive statistics were used to summarize baseline characteristics and follow up details. Spearman rank correlation coefficient was used to evaluate relationships between numerical variables.

### Results

During the study period, 3932 patients gave parturition at obstetrics and gynecology department of our hospital. Of these patients, 73 (1.85%) patients admitted to our hospital with HEG. Among those patients, 2 had molar pregnancy and 2 had multiple pregnancy. Medical records of eleven patients could not be found and were lost to follow up. A total of 58 patients with HEG were included.

The baseline descriptive statistics of the patients are listed in Table 1. The average age of 58 patients with HEG was  $29.52 \pm 5.40$  years. The mean abortus count of patients was  $0.48 \pm 0.79$ . The mean gravidity and parity of those patients were  $2.05 \pm 1.25$  and  $0.62 \pm 0.90$ , respectively. Of the 58 patients, 8.6% have smoking, 10.3% have pregestational diabetes mellitus and 12.1% have pregestational hypertension.

**Table 1.** Descriptive statistics of patients with HEG

Variable	HEG patients (n=58) Mean±SD (Min-max)
Age (years)	29.52 ± 5.40 (20-40)
Gravidity (n)	2.05 ± 1.25 (1-5)
Parity (n)	0.62 ± 0.90 (0-3)
Abortus (n)	0.48 ± 0.79 (0-3)
Smoking n (%)	5 (8.6)
Pregestational DM n (%)	6 (10.3)
Pregestational HT n (%)	7 (12.1)

Abbreviations: SD: Standart deviation, DM: Diabetes mellitus, HT: Hypertension, HEG : Hyperemesis gravidarum

The clinical characteristics of the patients are listed in Table 2. The mean pregnancy week of patients at first admission was  $9.5 \pm 2.40$ . The mean pregestational weight, postgestational weight and weight gain of patients were  $67.48 \pm 8.71$  kg,  $75.74 \pm 11.69$  kg and  $8.26 \pm 4.45$  kg, respectively. Of the 58 patients, 53.4 % gave parturition by NSVD and 46.6 % gave parturition by C/S. The mean birth week of HEG patients was  $37.66 \pm 1.51$  weeks. The average birth weight of the patients was  $3045.34 \pm 341.61$  grams. 27.6 % of the patients was readmitted to our hospital due to exacerbation of clinical signs due to HEG. 55.17 % (32) of the newborns were female in sex status and 44.83 % (26) of them were male. The mean total hospital stay was  $2.74 \pm 1.59$  days in all patients.

Hormonal and complete urine analysis parameters were also showed in table 2. The mean TSH levels of all patients was  $1.15 \pm 1.01$ . Of the all patients, 89.7 % showed ketone positivity, 37.9 % showed protein positivity, 13.8% showed nitrite positivity and 53.4 % showed leukocyte positivity in complete urine analysis. In 44.8 % of patients, antiemetic choice was metochlopramide and it was ondansetron in 55.2 % of the patients.

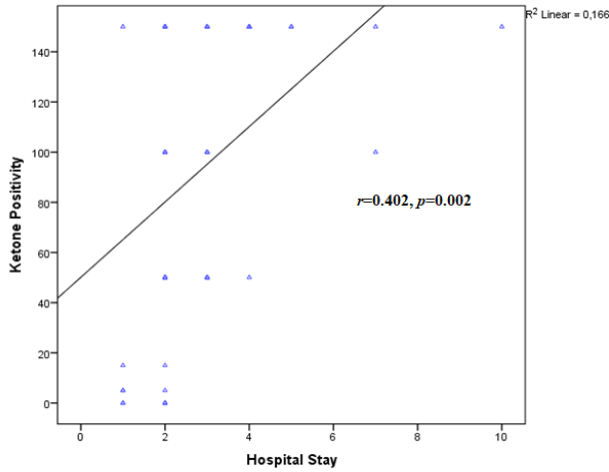
**Table 2.** Clinical characteristics of patients with HEG

Variable	HEG patients (n=58) Mean±SD (Min-max)
Gestational week at first admission (weeks)	$9.5 \pm 2.40$ (6-17)
Pregestational weight (kg)	$67.48 \pm 8.71$ (52-93)
Postgestational weight (kg)	$75.74 \pm 11.69$ (55-102)
Weight Gain (kg)	$8.26 \pm 4.45$ (2-18)
Delivery type (%)	
	NSVD 31 (53.4)
	C/S 27 (46.6)
Delivery week	$37.66 \pm 1.51$ (33-41)
Newborn weight	$3045.34 \pm 341.61$ (2480-3800)
Sex of newborn	
	male 26 (44.83%)
	female 32 (55.17%)
Re-hospitalisation n (%)	16 (27.6)
Length of hospital Stay (day)	$2.74 \pm 1.59$ (1-10)
TSH ( $\mu$ IU/mL)	$1.15 \pm 1.01$ (0.01-4.45)
Antiemetic choice n (%)	
	Metpamide 26 (44.8%)
	Zofran 32 (55.2%)
CUA n (%)	
	Ketone positivity 52 (89.7%)
	Protein positivity 22 (37.9%)
	Nitrite positivity 8 (13.8%)
	Leukocyte positivity 31 (53.4%)

Abbreviations: HEG: Hyperemesis gravidarum, NSVD: Normal spontaneous vaginal delivery, C/S: Cesarean section, TSH: Thyroid stimulating hormone: CUA: Complete urine analysis

In our correlation analysis, we detected a correlation between hospital stay and ketone positivity in complete urine analysis. There was a significant positive correlation between ketone positivity and hospital stay ( $r=0.402$ ,  $p=0.002$ ) (Figure 1).





**Figure 1.** Ketone positivity showed negative correlation with hospital stay

### Discussion

In this research, we evaluated the patients with HEG who delivered at our hospital in last three years. The main result of this study was that increased levels of ketonuria at first admission led to increased duration of hospitalization due to HEG. The secondary outcomes in HEG patients were 8.26 kg of weight gain during pregnancy period, predominance of female gender in newborns, readmission rate of 27.6%, hospitalization duration of 2.74 days.

A report released in 2015 stated that pregnancy terminations were required in many of the patients who did not receive primary care level support for HEG and did not receive treatment <sup>11</sup>. Therefore, early admission to primary care units and treatment of patients with nausea and vomiting is very important. Moreover, treatment of patients with prolonged symptoms of dehydration takes longer and this puts a serious economic burden. Thanks to the family medicine system in our country, most of the pregnant women are followed by their own family doctors and are received primary care. We can say that this is very important in terms of early diagnosis and treatment in the region we live in. There are publications reported HEG incidence as 0.8-3.2% in the literature <sup>3,4</sup>. According to the data of our hospital in last 3 years, HEG incidence was found as 1.85% in our region and is in line with literature. HEG recurrence in literature has been reported at different rates in many publications. In our study, recurrence rate was determined as 27.6%.

Dodds et al. reported that hyperemesis during pregnancy appears to be associated with adverse neonatal outcomes such as low birth weight infant, infant small for gestational age, or a preterm delivery when it is associated with maternal weight gain of less than 7 kg <sup>12</sup>. However, mean maternal weight gain in patients with HEG was 8.26 kg in our study.

Mean birth weight was 3045 gr and mean delivery week was 38 weeks of gestation. According to this, maternal weight gain over 7 kg appears to have a positive effect on fetal outcomes. Our data seems to support the results of Dodds et al' study. It is useful to emphasize that maternal weight gain should be over 7 kg in antenatal follow-up of HEG patients. Godsey et al reported that repeated admissions to hospital due to HEG were associated with low birth weight <sup>13</sup>. According to our data, the readmission rate was found to be 27.6%, but no such relationship was detected in our study. Ketonuria is a marker assessed in the diagnosis of severe HEG. But today, the link between the degree of ketonuria and the severity of the disease is not clear <sup>14</sup>. In some studies, hospitalizations lasting longer than 4 days and increased readmission rate may indicate serious HEG <sup>15-17</sup>. However, Tan et al. stated that there was no relationship between the degree of ketonuria and duration of hospitalization <sup>17</sup>. In contrast, Derbent et al. found that high levels of ketonuria were associated with increased length of hospital stay <sup>18</sup>. In our correlation analysis, duration of hospitalization due to HEG was found to be associated with the severity of ketonuria. In other words, the duration of hospitalization increases as the severity of ketonuria increases. These findings coincide with the findings in the study of Derbent et al. We would like to emphasize that more aggressive and effective treatment and, close follow-up of patients with severe ketonuria can be effective in reducing duration of hospital stay. The limitations of our study were the retrospective single center design and small sampling size with lack of a comparative group. In future, researches may be planned as in prospective nature design to evaluate adverse maternal and fetal events, and clinical and prognostic significance of ketonuria in HEG patients.

### Conclusion

HEG is managed with satisfactory results parallel to literature at our hospital. HEG patients with ketonuria should be treated aggressively to lower duration of hospitalisation. Therefore, these patients necessitates careful monitorization and strict follow-up strategies. However, recommendations favoring the use of more effective follow-up strategies to lower ketonuria levels in HEG patients should be supported with researches involving longer follow-up periods and larger patient series.

## References

1. Verberg MFG, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update*. 2005;11(5):527-539. doi:10.1093/humupd/dmi021
2. McCarthy FP, Lutomski JE, Greene RA. Hyperemesis gravidarum: Current perspectives. *Int J Womens Health*. 2014;6(1):719-725. doi:10.2147/IJWH.S37685
3. Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM. Hyperemesis gravidarum: A current review. *Am J Perinatol*. 2000;17(4):207-218. doi:10.1055/s-2000-9424
4. Vikanes A, Grijbovski AM, Magnus P, Vangen S. Variations in prevalence of hyperemesis gravidarum by country of birth: A study of 900,074 pregnancies in Norway, 1967–2005. *Scand J Public Health*. 2008;36(2):135-142. doi:10.1177/1403494807085189
5. Grooten IJ, Roseboom TJ, Painter RC. Barriers and Challenges in Hyperemesis Gravidarum Research. *Nutr Metab Insights*. 2015;8s1(Suppl 1):NMI.S29523. doi:10.4137/nmi.s29523
6. Stokke G, Gjelsvik BL, Flaatten KT, Birkeland E, Flaatten H, Trovik J. Hyperemesis gravidarum, nutritional treatment by nasogastric tube feeding: a 10-year retrospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(4):359-367. doi:10.1111/aogs.12578
7. Ng QX, Venkatanarayanan N, De Deyn MLZQ, Ho CYX, Mo Y, Yeo WS. A meta-analysis of the association between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and hyperemesis gravidarum. *Helicobacter*. 2018;23(1). doi:10.1111/hel.12455
8. Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, et al. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(2):150.e1-150.e15. doi:10.1016/j.ajog.2014.02.012
9. Veenendaal MVE, Van Abeelen AFM, Painter RC, Van Der Post JAM, Roseboom T. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: A systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2011;118(11):1302-1313. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03023.x
10. Akdemir N, Bilir C. Hiperemezis gravidarumda tiroid disfonksiyonu: Türk gebelerde yapılan bir çalışma. *J Turkish Ger Gynecol Assoc*. 2011;12(3):140-143. doi:10.5152/jtgga.2011.33
11. Gadsby R, Rawson V, Dziadulewicz E, Rousseau B, Collings H. Nausea and vomiting of pregnancy and resource implications: The NVP impact study. *Br J Gen Pract*. 2019;69(680):E217-E223. doi:10.3399/bjgp18X700745
12. Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol*. 2006;107(2):285-292. doi:10.1097/01.AOG.0000195060.22832.cd
13. Godsey RK, Newman RB. Hyperemesis gravidarum: A comparison of single and multiple admissions. *J Reprod Med Obstet Gynecol*. 1991;36(4):287-290. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2072361/>. Accessed July 23, 2020.
14. çintesun E, Akar S, Gul A, et al. Subclinical inflammation markers in hyperemesis gravidarum and ketonuria: A case-control study. *J Lab Physicians*. 2019;11(02):149-153. doi:10.4103/jlp.jlp\_151\_18
15. Tan PC, Tan NC, Omar SZ. Effect of high levels of human chorionic gonadotropin and estradiol on the severity of hyperemesis gravidarum. In: *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. Vol 47. Clin Chem Lab Med; 2009:165-171. doi:10.1515/CCLM.2009.041
16. Tan PC, Jacob R, Quek KF, Omar SZ. Readmission risk and metabolic, biochemical, haematological and clinical indicators of severity in hyperemesis gravidarum. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2006;46(5):446-450. doi:10.1111/j.1479-828X.2006.00632.x
17. Tan PC, Jacob R, Quek KF, Omar SZ. Indicators of prolonged hospital stay in hyperemesis gravidarum. *Int J Gynecol Obstet*. 2006;93(3):246-247. doi:10.1016/j.ijgo.2006.03.012
18. Derbent AU, Yanik FF, Simavli S, et al. First trimester maternal serum PAPP-A and free  $\beta$ -HCG levels in hyperemesis gravidarum. *Prenat Diagn*. 2011;31(5):450-453. doi:10.1002/pd.2715

## Our Clinical Experience with Intersex Patients

### İnterseksli Hastalarda Klinik Deneyimlerimiz

İlknur BANLI CESUR 0000-0001-5263-5786

Ünal ZORLUDEMİR 0000-0002-0113-3396

Bilgin YÜKSEL 0000-0003-4378-3255

Necmi ÇEKİN 0000-0002-5141-3337

Gonca Gül ÇELİK 0000-0001-6101-0796

\*University of Health Sciences, Adana City  
Training and Research Hospital, Pediatric Surgery,  
Adana, Turkey

\*\*Cukurova University Faculty of Medicine,  
Department of Pediatric Surgery, Adana, Turkey

\*\*\*Cukurova University Faculty of Medicine,  
Department of Child Health and Diseases,  
Pediatric Endocrinology Department, Turkey

\*\*\*\*Cukurova University Faculty of Medicine,  
Department of Forensic Medicine, Turkey

\*\*\*\*\*Cukurova University Faculty of Medicine,  
Department of Child and Adolescent Mental  
Health Diseases, Turkey

Yazışma Adresi: İlknur BANLI CESUR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim

Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi

Kliniği, Adana, Türkiye

E-mail: [zzcesur@yahoo.com](mailto:zzcesur@yahoo.com)

Geliş Tarihi: 26/09/2020

Kabul Tarihi: 10/11/2020

#### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2002-2009 yıllarında cinsel gelişim bozukluğu tanısı konan hastaların tanı ve tedavi uygulamalarını değerlendirmektir.

**Hastalar ve Yöntem:** Dosya bilgileri geriye doğru incelenerek, hastaların başvuru yaşı, başvuru nedeni, fizik muayene bulguları, tanısı, laboratuvar değerleri, kromozom analizi sonuçları, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme, genitogram, endoskopi bulguları, gonad biyopsileri, 'Cinsiyet Araştırma Konseyi' kararları ve cerrahi tedavileri değerlendirilmeye alındı.

**Bulgular:** Toplam 36 hastanın yaş ortalaması 39 aydı. Hastaların % 66,6'sı iki yaşından küçüktü, en sık başvuru nedeni cinsiyet belirsizliği idi, yarısından fazlası dişi psödohermafrodit (% 61,1), diğerleri erkek psödohermafrodit (% 33,33) ve mikst gonadal disgenezi (% 5,55) idi. Etiyolojik neden dişi psödohermafroditlerin % 95,4'ünde 21-hidroksilaz enzim eksikliğiydi. Erkek psödohermafroditlerin % 58,3'ünde etiyolojik neden belirlenemedi. Genitogram ve endoskopik inceleme çok yararlı görüntü yöntemleriydi. Hastaların % 22,2'sinde ailenin verdiği farklı bir isim değişikliğine geçildi. Kız yönünde düzeltici ameliyat yaşı ortalama 44,7 aydı; bu hastaların % 47'si iki yaş öncesinde ameliyat edildi, 12'sine (% 33,3) tek aşamalı kliterovajinoplasti yapıldı. Kız cinsiyet kararı verilen 27 hastanın beşinde yüksek tip vajinal açılım nedeni ile safhalı ameliyat gerçekleştirilerek önce kliteroplasti yapıldı, vajinoplastileri ergenlik dönemine bırakıldı.

**Sonuç:** Cinsel gelişim bozukluklarında cinsiyet kararı, bir dizi laboratuvar ve görüntü incelemesinin multidisipliner bir çalışma ile gerçekleştirilmesi sonucunda, anne ve baba ile işbirliği içinde verilir. Cerrahinin zamanlaması konusunda klinik tartışmalar sürmekle birlikte, kısa ürogenital sinüse ve alçak konumlanmış vajina açılımına sahip hastalarda erken cerrahinin sonuçları olumludur.

**Anahtar Kelimeler:** Ambiguous genitale, cinsel gelişim bozukluğu, interseks, konjenital adrenal hiperplazi, vajinoplasti.

#### Abstract

**Aim:** The present study evaluates the diagnoses and treatment of patients diagnosed with disorders of sex development between 2002 and 2009 in the Department of Pediatric Surgery of the Çukurova University Faculty of Medicine.

**Patients and Methods:** Age at presentation, reason for admission, physical examination findings, diagnosis, laboratory data, results of chromosome analysis, ultrasound findings, magnetic resonance imaging results, genitogram, endoscopic findings, gonadal biopsy results, decision of "Sex Reassignment Council" and surgical therapies were evaluated retrospectively through a review of patient charts.

**Results:** The mean age of the total of 36 patients was 39 months. 66.6% of these patients were, 2 years aged below.

Our Clinical Experience with Intersex Patients

The most common reason for admission was ambiguous genitalia, more than half had female pseudohermaphroditism (61.1%), while the remaining had male pseudohermaphroditism (33.33%) and mixed gonadal dysgenesis (5.55%). The etiological cause was a 21-hydroxylase deficiency in 95.4% of the patients with female pseudohermaphroditism. The etiological cause could not be identified in 58.3% of the patients with male pseudohermaphroditism. Genitograms and endoscopic examinations were some of the useful imaging methods. The first name was changed in 22.2% of the patients; the mean age at the time of male-to-female sex reassignment surgery was 44.7 months, and 47% of these patients underwent surgery before the age of 2, while 12 patients (33.3%) underwent single-stage cliterovaginoplasty. Of the 27 patients who were reassigned to the female gender, five underwent two-stage surgery involving cliterovaginoplasty followed by vaginoplasty in adolescence due to a high vaginal opening.

**Conclusion:** Gender reassignment following disorders of sex development is carried out through a multidisciplinary workup involving a wide range of laboratory tests and imaging studies, all in collaboration with the parents. Although the timing of surgery remains a matter of controversy, the outcomes of early surgery are favorable in patients with a short urogenital sinus and a low vaginal opening.

**Keywords:** Ambiguous genitalia, disorders of sex development, intersex, congenital adrenal hyperplasia, vaginoplasty.

Introduction

The appropriateness, timing and techniques of “corrective” and “normalizing” genital surgery and “Acceptance of gender into society” are still a matter of controversy in patients with ambiguous genitalia(1). The incidence of disorders of sex development (DSD) or congenital morphological anomalies of the genital organs is 1 in every 250 to 4,500 births or rarer(2). A delay or failure in diagnosis and treatment can result in loss of life, even during infancy in some patients, and can develop into a significant psychological, social and even organic disorder in others(3).

The diagnosis and management of a patient with DSD requires a multidisciplinary approach, involving the collaboration of a pediatric surgeon, a pediatric endocrinologist, a pediatric psychiatrist, a genetic specialist and a forensic medicine specialist in the diagnosis and management of the patient. These patients requires early diagnosis and a reassignment of the gender with agreement on the most appropriate gender of rearing before sexual identity has developed. In this regard, early surgery is important for the completion of the psychosocial development of children with DSD(4). That said, there is a lack of consensus on the optimum timing of surgery for patients with sexual ambiguity.

The purpose of surgical treatment in such patients is to reconstruct genital organs with the appropriate function and appearance, while preserving fertility if possible. The present study evaluates the diagnosis and treatment of patients diagnosed with DSD who and underwent a surgical intervention between 2002 and 2009 in the Department of Pediatric Surgery of the Çukurova University Faculty of Medicine.

Materials And Method

In the present study, the medical charts of 36 patients aged 0–18 years who were diagnosed with a disorder of sex development (DSD) and who underwent surgical therapy between January 1, 2002 and December 31, 2009 in the Department of Pediatric Surgery of the Çukurova University Faculty of Medicine were reviewed retrospectively. Age at presentation, reason for admission, physical examination findings, diagnosis, laboratory data, results of a chromosome analysis, ultrasound findings, magnetic resonance imaging results, genitogram, endoscopic findings, gonadal biopsy results, decision of the “Sex Determination Council” and surgical therapies were evaluated through a retrospective review of the patient charts. The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of the Çukurova University Faculty of Medicine(30.06.2009/18). The statistical analyses in the study were performed using the Statistical Package for Social Sciences, version 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results

The age range of the patient sample was 3 days–192 months; the mean age was 39.05 months; the median age was 14.5 months; and the majority of the patients were aged <2 years (Table 1). The patients evaluated for gender ambiguity were classified into three groups according to their diagnoses: female pseudohermaphroditism (FPH), male pseudohermaphroditism (MPH) and mixed gonadal dysplasia (MGD). Of the entire patient sample, 61.11% had FPH (Table 1).

Table 1. Ages and diagnoses of the patients at presentation

Measurements		Number (n)	Percentage (%)
Age	0–28 days	2	5.5
	29 days-<2 years	22	61.1
	≥2-<10 years	6	16.6
	≥10 years	6	16.6
Diagnoses of Patients	FPH	22	61.1
	MPH	12	33.3
	MGD	2	5.5
Female Pseudohermaphroditism	21-hydroxylase deficiency	21	95.5
	11-β hydroxylase deficiency	1	4.5
Male Pseudohermaphroditism	Insufficient virilization	7	58.3
	Testicular feminization	4	33.3
	Testicular regression syndrome	1	8.3

FPH: Female Pseudohermaphroditism MPH: Male Pseudohermaphroditism MGD: Mixed Gonadal Dysgenesis

In an evaluation of the age at presentation and the diagnoses, age at presentation was earlier than 2 years of age in 16 patients with EPH, in six patients with MPH and in all of the patients with MGD (Table 2).

When the reason for admission was evaluated, 16 patients with FPH presented with gender ambiguity and six patients presented with vomiting (Table 2). Of the patients with MPH, 10 presented with gender ambiguity and two presented with amenorrhea, while two patients with MGD presented with gender ambiguity. In the entire study group, the most common reason for admission was the gender ambiguity, accounting for 28 of the 36 patients (77.7%).

In the evaluation of the reasons for FPH, 21 out of 22 patients had a 21-hydroxylase deficiency and only one patient had an 11- $\beta$  hydroxylase deficiency. Of the patients in the MPH group, seven had insufficient virilization, four had testicular feminization and one had testicular regression syndrome (vanishing testis) (Table 2).

As an important criterion in gender reassignment, the distribution of phallic size according to diagnoses and age was evaluated (Table 2). The phallus length was 1.5–4 cm in patients with FPH and MPH and 2 cm in two patients with MGD.

A chromosome analysis revealed a 46 XY genotype in all patients with MPH and a 46 XX genotype in all the patients with FPH. The chromosome analysis further revealed 90% 46 XY–10% 46 XX genotype and 46XY–45XO genotype in two patients with MGD, respectively (Table 2).

The gonads were palpable in 10 patients (Table 2). No gonads were palpable in patients with FPH. The gonads were bilaterally palpable in eight patients and unilaterally palpable in one patient, and there were no palpable gonads in three patients with MPH. The gonads were bilaterally palpable in the scrotum in one patient with MGD, whereas the gonads were not palpable in the other patient with MGD.

A genitogram was obtained in 35 out of 36 patients, and could not be obtained in one patient with MPH. The vagina, which is visualized in 7 out of 11 patients with MPH, was not visible in three patients and was inconclusive in one patient (Table 2). A genitogram showed the vagina in one patient with MGD, whereas the vagina was not visible in the other patient. All 22 patients with FPH underwent a genitogram, and the vagina was visible in all patients.

A total of 35 patients underwent endoscopy, while an endoscopy could not be performed in one patient with MPH. The vagina was visualized in 17 out of the 22 patients with FPH (Table 2). The cervix could be visualized in 16 out of the 17 patients with a vagina and the cervix could not be evaluated in one patient, as the cystoscope could not be advanced into the vagina. The vagina could not be found on an endoscopic examination in one out of 11 patients with MPH. The cervix could not be visualized in seven and could be visualized in two out of the 10 patients with MPH who had a vagina, and the cervix could not be evaluated in one patient due to inability to advance the cystoscope. The cervix and vagina could not be visualized in one out of two patients with MGD, and could not be visualized in the other patient.

When the names given to the patients by the parents were evaluated, 10 patients with FPH had a female name, seven had a male name and five had a unisex name (Table 2). Of the patients with MPH, six had a female name, five had a male name and one of them had a unisex name. Of the two patients with MGD, one had a male name and the other had a female name.

One patient was assigned to the female gender by the SRC due to the presence of a 21-hydroxylase deficiency. This patient is currently being reared as male according to the preference of the parents and the orientation of the patient (Table 2).

All of the patients with FPH (22 patients) were reassigned to the female gender, eight of the 12 patients with MPH were reassigned to the male gender and four were reassigned to the female gender. One out of the two patients diagnosed with MGD was reassigned to the female gender and the other to the male gender (Table 2).

Of the total, 17 patients underwent corrective surgery in a female direction, of which 16 had FPH and one had MGD (Table 2); while 12 patients underwent a cliterovaginoplasty and five underwent cliteroplasty alone.

Corrective surgery in a male direction was performed in patients with MPH and MGD (Table 2). The surgical intervention involved cord and hypospadias repair in five patients, a gonadectomy in three patients and orchiopexy in one patient.

The classification of patients with DSD was made according to the consensus reached in 2006(6). Patients in our series were grouped under three categories as FPH, MPH and MGD. In a series of patients reported by Eroğlu et al., 81.1% had FPH and 29% had MPH[6,30]. In a series of patients reported by Al-Maghribi, 53.4% had FPH, whereas this rate was 46.3% in a series of patients reported by Crawford et al(5). In our series, 61.1% of the patients had FPH.

Of the patients with FPH in the present study, 95.5% had a 21-hydroxylase deficiency and 4.5% had an 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency. The most common cause in patients with FPH in literature is congenital adrenal hyperplasia which is related to a 21-hydroxylase deficiency. In a study by Hrabovszky and Hutson, the reason for FPH was a 21-hydroxylase deficiency in 90% of the patients, an 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency in 5–8%, and 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in fewer than 5% of the patients. Of the patients with FPH reported by Al-Maghribi, more than 90% had a 21-hydroxylase deficiency and 8% had an 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency. In a series of patients with FPH reported by Farkas et al., 67.4% had a 21-hydroxylase deficiency and 22.4% had an 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency(7). The salt-wasting form of genital adrenal hyperplasia has particular importance in the infancy period, and so these patients may therefore be lost earlier. Patients presenting in the early period must be investigated for the salt-wasting form of the disorder, and treatment must be started immediately.

There is no identifiable cause in almost half of the patients with male pseudohermaphroditism. The cause of the disorder could not be identified in 58.3% of the patients with MPH in the present study, and these patients were included in the group of males with insufficient virilization. Testicular feminization ranks first (33.3%), followed by vanishing testis (8.3%) in patients with an identifiable cause. The etiological cause could not be identified in 65% of a series of 85 patients reported by Göllü et al. in 32.3% of 59 patients with MPH reported by Sircili et al. and in 14.6% of a series of patients reported by Crawford et al.

Phallus length is an important criterion in the gender reassignment of patients with MPH, and a decision of the sex of rearing must be based on the best functional outcomes that can be obtained from the surgical correction of external genital organs in either direction.

When the mean phallus length according to age was compared with that reported in literature, the mean length was below average in the neonatal period and above the age of two, and within normal limits with a mean of 2.08 cm between 29 days and 2 years of age. The development of genital organs was promoted by testosterone therapy in patients with a small phallus, when required, meaning that phallus size was not a negative factor in deciding upon gender reassignment in the male direction.

The genotype of the patient should not be regarded as an absolute factor in gender reassignment. The most important criterion, particularly in patients with MPH, is the best functional outcome in terms of external genital organs that can be obtained in a particular direction. Patients with female pseudohermaphroditism must be reared as female, regardless of the degree of virilization(17). Especially in patients with MPH, external sex organs may not necessarily match with their genetic sex. Although a karyotype analysis revealed the 46 XY genotype in four patients with testicular feminization in the MPH group of our series, these patients were reassigned to the female gender considering the development of the external genital organs and their psychosexual development.

A genitogram and endoscopic examination were used to evaluate the patients in the present study. Those that regarding genitogram as an invasive diagnostic method have discarded this procedure as a non-essential and non-imperative step in the diagnostic process. For example, in all of the patients reported by Farkas et al. and Sircili et al. ultrasound was used to evaluate the internal genital organs, the position of the vagina and the link between the urogenital sinus in the preoperative period, and in more than half of the patients reported by Burgu et al(10,26).

A multidisciplinary approach is an indisputable requirement in the determination of gender identity. The Gender Reassignment Council established for this purpose in our hospital has gathered regularly for 25 years to discuss the reassignment of gender in patients with DSD.

Gender reassignment and the timing of genital surgery in patients with DSD is still a matter of controversy, with two notions prevailing in literature. The first notion supports early gender assignment and the surgical reconstruction of genital organs soon after birth in order to prevent internal conflicts in the patient and the acceptance of the patient either as a girl or a boy in the family(11-13).

Money and Ehrhardt stated that the ambiguous appearance of the external sex organs impedes the development of sexual identity, and those parents may not act lucidly while rearing their child. On the other hand, Kipnis and Diamond, advocates the delaying of the surgery to the genital organs until the patient is able to express his/her sexual identity(11-14).

The average age at surgery in the present study was 44.7 months in patients that underwent corrective surgery in the female direction, and 47% were operated on before the age of two. The mean age at the time of surgery was  $4.4\pm 3.3$  years in a series of patients reported by Göllü et al. In studies involving only female patients, the mean age at the time of surgery was reported to be 3.5 years in the study by Eroğlu et al., 83.9 months in the study by Burgu et al. and 3.6 years in the study by Krege et al.(9-10,15).

Twelve patients (33.3%) underwent single-stage cliterovaginoplasty[16,18]. Preferences for a single-stage cliterovaginoplasty range between 52.9% and 74% in different studies(16-18). Previous studies in literature report lower complication rates with single-stage surgery in the early period(19-22). Good morphological and functional outcomes were reported following cliterovaginoplasties performed before the age of two in 88.8% of patients in the study by Lean et al. and in 68% of patients in the study by Sircili et al. Lesma et al. reported good outcomes in 60 patients that underwent single-stage cliterovaginoplasty(16,26). Among the patients undergoing single-stage surgery in the study by Al-Bassam and Gado, only 4% required a repeat vaginoplasty(18).

There is a lack of consensus on the timing of surgery, and evaluating the outcomes of each technique individually is difficult. Rink and Adams favor single-stage surgery involving cliteroplasty and labioplasty in the early period. Farkas et al. stated that good cosmetic and functional outcomes have been achieved with single-stage surgery before the age of two, but the consequences of the technique they employed could not be evaluated, as none of the patients reached sexual intercourse or childbearing age(24). According to these authors, vaginoplasty performed before the age of two may cause vaginal outlet stenosis in childhood, and may therefore necessitate repeat surgery(25-29).

None of the patients undergoing single-stage CVP in our series required additional surgery in the early period, although we were unable to evaluate the outcomes in terms of sexual intercourse and delivery as none of the patients in our series have married yet. The study by Crawford et al. reported that genital surgery in the early period provides acceptable cosmetic outcomes, yielding good outcomes in 85% and sufficient anatomical and cosmetic outcomes in 15% of female patients.

Furthermore, it is stated that appropriate psychological monitoring as part of the entire management plan minimizes the detrimental effects of early surgical interventions on sexual development. On an evaluation scale involving the options of excellent, good, satisfactory and poor, Roll et al. reported excellent outcomes in 13 out of 19 patients, and good cosmetic appearance in the remaining six patients(5,25).

In conclusion, gender reassignment in patients with DSD requires the multidisciplinary evaluation of a wide range of laboratory data and imaging studies in collaboration with the parents. Despite the ongoing debate on the timing of surgery, early surgery has been reported to offer good outcomes in patients with FPH who have a short urogenital sinus and a low vaginal opening. It is a widely accepted notion that patients with MPH should undergo surgery in the first year of life. A number of unanswered questions still remain regarding the long-term psychological and physical consequences of surgical treatment of sex disorders.

**Acknowledgement:** This study was produced from the thesis. It was initiated under the consultancy of Prof.Dr Erbuğ Keskin and as a result of his resignation the thesis has been finished under the consultancy of Prof.Dr. Ünal Zorludemir. Thanks for your contribution.

**Conflict of Interest:** All authors declare no conflict of interest

## REFERENCES

1. Meyer-Bahlburg HFI. Misrepresentation of evidence favoring early normalizing surgery for atypical sex anatomies: response to baratz and feder, *Arc Sex Behav* 2015; 44:1765-1768.
2. Özbey H. Cinsel gelişim sorunları: küçük hastalar, büyük kararlar, *Çocuk Cerrahisi Dergisi*, 2016; 30: 141-145.
3. Başgül ŞS, Güven A, İlgüven P, Yıldız M, Kırmızıbekmez H, Cebeci N, Okur H. Cinsel gelişim bozukluklarının psikiyatrik değerlendirilmesi, *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 2011; 18:175-183.
4. Baratz AB, Feder EK. Misrepresentation of evidence favoring early normalizing surgery for atypical sex anatomies, *Arc Sex Behav* 2015; 44:1761-1763.
5. Crawford JM, Warne G, Grover S, Southwell BR, Hutson JM. Results from a pediatric surgical centre justify early intervention in disorders of sex development. *J Pediatr Surg* 2009; 44:413-416.
6. Hughes LA. Disorder of sex development, a new definition and classification. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22:119-134.
- 7.10. Farkas A, Chertin B, Hadas-Halpren I. 1-Stage feminizing genitoplasty: 8 years of experience with 49 cases. *J Urol* 2001; 165: 2341-2346.
- 8.11. Woodhard M, Patwardhan N. Disorders of sex development. *Surgery* 2010; 28:369-408.
- 9.12. Göllü G, Yıldız R, Bingöl M, Yağmurlu A, Senyücel MF, Aktuğ T, Gökcora IH, Dindar H. Ambiguous genitalia: an overview of 17 years" experience. *J Pediatr Surg* 2007; 42:840-844.
10. Burgu B, Duffy PG, Cuckow P, Ransley P, Wilcox DT. Long-term outcome of vaginal reconstruction: Comparing techniques and timing. *J Pediatr Urol* 2007; 3:316-320.
11. Money J, Ehrhardt AA. *Man or Woman/ Boy and Girl. The differentiation and dimorphism of gender identity from conception to maturity*. 1st Ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press 1973:162-169.
12. Diamond M, Sigmundson HK. Management of intersexuality. Guidelines for dealing with persons with ambiguous genitalia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151:1046-1050.
13. Intersex Society of North America. Recommendations for Treatment: Intersex Infants and Children. *Clinical Guidelines-The Endocrine Society Pamphlet*, San Francisco: 1995.
14. Kipnis K, Diamond M. Pediatric ethics and the surgical assignment of sex. *J Clin Ethics* 1998; 9:398-410.
15. Kregel S, Walz KH, Hauffa BP, Körner I, Rübber H. Long-term follow-up of female patients with congenital adrenal hyperplasia from 21-hydroxylase deficiency, with special emphasis on the results of vaginoplasty. *BJU Int* 2000; 86:253-259.
16. Lesma A, Bocciardi A, Montorsi F, Rigatti P. Passerini-glazel feminizing genitoplasty: modifications in 17 years of experience with 82 cases. *Eur Urol* 2007; 52:1638-1644.
17. Creighton SM, Minto CL, Steele SJ. Objective cosmetic and anatomical outcomes at adolescence of feminising surgery for ambiguous genitalia done in childhood. *Lancet* 2001; 358:124-125.
18. Al-Bassam A, Gado A. Feminizing genital reconstruction: experience with 52 cases of ambiguous genitalia. *Eur J Pediatr Surg* 2004;14:172-178.
19. Passerini-Glazel G. A new 1-stage procedure for clitorovaginoplasty in severely masculinized female pseudohermaphrodites. *J Urol* 1989; 142:565-568.
20. Gonzalez R, Fernandes ET. Single-stage feminization genitoplasty. *J Urol* 1990; 143:776-778.
21. de Jong TP, Boemers TM. Neonatal management of female intersex by clitorovaginoplasty. *J Urol* 1995; 154:830-832.
22. Lobe TE, Woodall DL, Richards GE, Cavallo A, Meyer WJ. The complications of surgery for intersex: changing patterns over two decades. *J Pediatr Surg* 1987; 22:651-652.
23. Lean WL, Deshpande A, Hutson J, Grover SR. Cosmetic and anatomic outcomes after feminizing surgery for ambiguous genitalia. *J Pediatr Surg* 2005; 40:1856-1860
24. Rink RC, Adams MC. Feminizing genitoplasty: state of the art. *World J Urol* 1998; 16:212-218.
25. Roll MF, Kneppo C, Roth H, Bettendorf M, Waag KL, Holland-Cunz S. Feminising genitoplasty: one-stage genital reconstruction in congenital adrenal hyperplasia: 30 years' experience. *Eur J Pediatr Surg* 2006; 16:329-333.
26. Sircili MHP, Bachega TSS, Madureira G, Gomes L, Mendonca BB, Dénes FT. Surgical treatment after failed primary correction of urogenital sinus in female patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia: are good results possible?, *Front. Pediatr*, 2016; 4:118.
27. Gardner M, Sandberg DE. Navigating surgical decision making in disorders of sex development (DSD), *Front. Pediatr*, 2018; 6:339.
28. Szymanski KM, Whittam B, Kaefer M, Frady H, Cain MP, Rink RC. What about my daughter's future? Parental concerns when considering female genital restoration surgery in girls with congenital adrenal hyperplasia, *Journal of Pediatric Urology*, 2018; 14:1-417.
29. Suresh D, Crawford J, Axelrad ME, Gunn SK, McCullough L, Sutton VR, Roth D, Karaviti LP, Dietrich JE. Assessing sex assignment concordance with genotype and phenotype, *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2013; 7.
30. Eroğlu E, Tekant G, Gündoğdu G, Emir H, Ercan O, Söylet Y, Danişmend N. Feminizing surgical management of intersex patients. *Pediatr Surg Int* 2004; 20:543-547.



## *Covid-19 and Pregnancy: Evaluation of Perinatal,Postnatal and Fetal Outcome of Pregnant Woman With Positive Test Results in a Pandemic Hospital*

### *Covid-19 ve Gebelik: Bir Pandemi Hastanesinde Test Sonucu Pozitif Gebelerin Perinatal,Postnatal ve de Yenidoğan Sonuçlarının Değerlendirilmesi*

#### Öz

**Amaç:** Koronavirüs virüsü dünya çapında pandemiye neden olarak morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Amacımız hastanemizde Covid-19 pozitif olan gebeliklerin maternal ve fetal sonuçlarını değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** 15 Mart- 15 Mayıs 2020 tarihleri arasında hastanemizde Covid-19 teşhisi konulan gebelerin maternal, fetal sonuç, takip ve tedavileri geriye dönük olarak incelendi. Hastalara polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği kullanılarak nazofarengeal sürüntü tanısı kondu.

**Bulgular:** Hastanemize başvuran gebelerden 13'ü PCR testinde Covid-19 pozitif olarak saptandı. Dört hasta sezaryen ile doğurtuldu (4/13). En yaygın başvuru şikayetleri öksürük (6/13) ve nefes darlığı (6/13) olarak saptandı. Bir hastada preeklampsi (1/13) saptandı, bebeklerin doğum sonrası takiplerinde normal seyretti. Preeklampsi tanısı alan hasta sezaryen ile doğurtuldu. Doğum sonrasında yoğun bakım ünitesinde takipleri yapılan hastanın, mekanik ventilasyon ve endotrakeal entübasyon ihtiyacı oldu. Hastalarda en yaygın saptanan anormal laboratuvar bulguları CRP yükselmesi (9/13), nötrofil yüksekliliği (9/13) ve lenfositopeni (5/13) idi. Hastalar doğum sonrası ortalama olarak 32.7 gün (27-37) takip edildi. Maternal ve fetal morbidite ve mortalite saptanmadı.

**Sonuç:** Covid-19 virüsünün erken dönemde fetal ve neonatal komplikasyona neden olmadığı görüldü. Şimdiye kadar kliniğimizde alınan tüm önlemler ve uygulamalarla, gerek sağlık çalışanları, gerek anneler, gerekse fetüsler bu virüs kaynaklı oluşacak hasarlardan korunmuş ve süreç komplikasyonsuz bir biçimde tamamlanabilmiştir. Ancak ileride yapılacak çalışmalar uzun vadeli sonuçların izlenmesine yardımcı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Covid-19, fetal sonuç, gebelik sonuçları.

#### Abstract

**Objective:** Our aim is to evaluate the maternal and fetal results of pregnancies that are Covid-19 positive in our hospital.

**Materials and Methods:** Pregnant women who applied to our hospital between 15 March and 15 May 2020 and were diagnosed with covid-19 were retrospectively analyzed. The patients were diagnosed with the nasopharyngeal swab using the polymerase chain reaction (PCR) technique.

**Results:** Thirteen pregnant were covid-19 positive. Four patients were delivered by cesarean section (4/13). The most common admission complaints are cough (6/13) and dyspnea (6/13). Preeclampsia (1/13) were detected, postnatal follow-up of the babies were normal. 31 week pregnant delivered by cesarean due to preeclampsia. She needed mechanical ventilation, endotracheal intubation and intensive care unit treatment. The most common laboratory results of patients were CRP elevation (9/13), neutrophil elevation (9/13) and lymphocytopenia (5/13). Postnatal follow-up is normal for 32.7 days (27-37) until 29 April 2020 for both mothers and fetuses.

Kazibe KOYUNCU\* 0000-0001-9070-3962

Önder SAKİN\* 0000-0001-6036-9975

Yasemin ALAN\*\* 0000-0003-2680-814X

Ali Doğan ANGİN\* 0000-0003-1954-8546

Resul KARAKUŞ\*\*\* 0000-0003-2654-6119

Abdumecit ÖKTEM\*\*\*\*0000-0003-4956-1813

Gazi YILDIZ\* 0000-0003-2546-009X

\*Health Sciences University Kartal Training and Research Hospital, Obstetrics and Gynecology Clinic, Istanbul, Turkey,

\*\*Metropolitan Municipality Esrefpasa Hospital, Clinic Of Obstetrics and Gynecology,Izmir , Turkey

\*\*\*Health Sciences University Zeynep Kamil Women's and Children's Disease Training and Research Hospital, Obstetrics and Gynecology Clinic, Istanbul, Turkey

\*\*\*\*Ministry of HealthTurkey,CizreStateHospital, Obstetrics and Gynecology Clinic, Şırnak, Turkey

**Yazışma Adresi: Yasemin ALAN**

**Adres: Gaziler caddesi No: 315 İzmir Büyükşehir**

**Belediyesi Eşrefpaşa Hastanesi Yenişehir/İzmir**

**e-mail: [gozdealan@hotmail.com](mailto:gozdealan@hotmail.com)**

**Geliş Tarihi: 08/10/2020**

**Kabul Tarihi:03/01/2021**

**Conclusion:** It has been observed that Covid-19 virus does not cause a fetal and neonatal complication in the early period. So far, all the precautions and practices taken in our clinic, both healthcare professionals, mothers and fetuses have been able to complete the process without being affected by this virus. However, future studies will be helpful to follow the long-term results.

**Key words:** Covid-19, fetal outcome, pregnancy outcome.

### **Introduction**

Covid-19 virus was first identified in China in December 2019 (1). From there, it spread rapidly all over the world, and on March 11, the World Health Organization (WHO) recognized this infection as a pandemic (2). It is extremely important to develop appropriate policies, to slow down the epidemic, to carry out consistent, efficient and timely actions, early diagnosis, early treatment and isolation in the fight against this virus (3,4).

It is known that there is no vertical transmission in SARS and MERS viruses and they do not cause congenital infections and malformations (5,6). However, they were related to abortion, preterm labor, intrauterine growth retardation (IUGR), disseminated intravascular coagulation (DIC), need for endotracheal intubation, need for intensive care unit (ICU), kidney failure and need for dialysis (7,8).

Our aim in our study is to analyze and evaluate the Covid-19 positive pregnancies determined in our hospital from the time of admission to the birth and after.

### **Materials and Methods**

#### ***Study plan, features of hospital and pandemic precautions***

This was a retrospective cross-sectional study, conducted between March and May 2020 in a tertiary center, pandemic hospital. 13 pregnant women with Covid-19 were included for the study. The socio-demographic characteristics, laboratory findings, imaging results, obstetric and fetal outcomes of the patients were scanned from hospital database.

#### ***Postero-anterior chest radiography (PACG) and Lung computerized tomography (CT)***

In pregnant women with suspicion of Covid-19, the abdomen was protected by a protective vest, and a chest X-ray was taken (9). Lung tissue, pleural areas, cardiothoracic ratio, hiluses and diaphragm were examined. Lung CT examination is planned for those who were suspected for lung involvement in the chest x-ray; those have clinical status suggesting pneumonia, and those with significant complaints. CT indication was decided by the emergency specialist, infectious diseases specialist and perinatologist, individualised for every patient. Patients were informed about the procedure and informed consent was taken from all the patients.

### ***Covid-19 tests and laboratory examinations***

Nasopharyngeal swab polymerase chain reaction (PCR) technique was used for the diagnosis of Covid-19 (10). In all patients, hemogram, biochemistry and coagulometry tests were routinely evaluated (11). Some tests (procalcitonin, d-dimer, troponin tests ) were evaluated in cases when deemed necessary .

### ***Making a birth decision and determining the type of birth***

Since being a Covid-19 positive is not considered as a birth indication and the optimal delivery time is not determined precisely, an individualized approach has been used in the decision of delivery (1). Again, since it is not yet known which form of delivery is safe, it was decided with an individualized approach by considering completely obstetric indications (1).

### ***Management of cesarean section and protection precautions***

An N95 mask was applied while the patient was taken to the operating room. The surgical team was kept in the minimum number. A specialist doctor, an assistant doctor and a nurse performed the birth with N95 mask, eye protection, splash resistant gown and gloves (11). Since skin contact and late clamping of the cord are not particularly recommended ,these approaches have not been applied (12-14). The newborn was quickly given to the pediatrician and interventions were done in another room. After the first evaluation, the newborn transferred to the pediatrics clinic for further follow-up and examination.

### ***Covid-19 treatment and drug preferences***

At the beginning of pandemics hydroxychloroquine, oseltamivir, azithromycin and ceftriaxone were included as medical treatments for patients. Yet as experience raises, hydroxychloroquine is not suggested due to the non-effectiveness and adverse effects. Remdesevir is now being ordered and investigated for Covid-19, although data is not sufficient, no fetal toxicity has been reported so far. Also remdesevir was shown to have activity against SARS and MERS in the literature (15). An individualized approach was used at the start of treatment and drug selection. Treatment was determined in line with the common decisions of infectious diseases, chest diseases, radiology and perinatologists.

### ***Maternal outcomes and fetal outcomes***

Possible maternal complications including lung involvement in PACG and / or lung CT, need for pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS), need for ICU, need for medical ventilation, need extra corporeal membrane oxygenation (ECMO) and maternal death recorded from hospital database. In terms of fetal possible complications, birth week, delivery type, weight, height, gender, preterm delivery, preeclampsia, premature rupture of membranes (PROM), IUGR, APGAR scores (1st and 5th minutes), fetal asphyxia findings , neonatal intensive care unit (NICU) need, mechanical ventilation need, perinatal death, evidence of vertical transmission data were evaluated.

### Postpartum follow-up

In postpartum period, patients were taken to single isolated rooms and their medical treatment was continued. The care and observation of the newborn was done in the pediatrics ward until the treatment of the mother ended and the test result was negative (1). Breast milk was pumped in regular intervals in order to maintain milk release. However, breast milk was not given to the newborn baby (1). The patients whose treatment was completed were discharged as soon as possible. They are informed about quarantine applications at home. After discharge, their condition was followed up by calling on the phone.

### Results

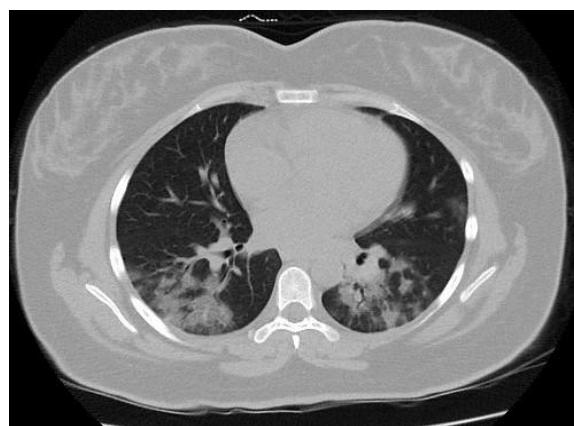
All patients are under 40 years old. The average age is 27 (20-33), the average gravida is 2.5 (1-4), the average week of gestation is 30 + 4 (11 + 6 - 40 + 4). 11 are in the third trimester, 1 is in the second trimester and 1 is in the first trimester. The mode of delivery was cesarean in all pregnant women (4/4). Two of them are primipara pregnant (Table 1).

**Table 1:** General findings of patients from admission to childbirth, maternal and fetal results

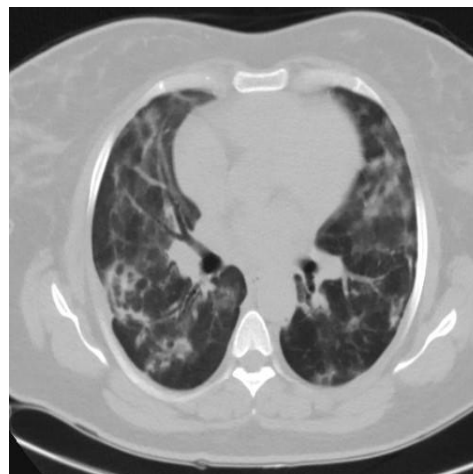
	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Hospitalization date	April 3	April 8	April 14	March 26
Date of birth	April 3	April 10	April 14	March 28
Time passing (days)	-	2 days	2 days	2 days
Age (years)	20	27	23	33
Gravida - parity	G2 P1	G1	G3 P2	G3 P2
Chronic disease	None	None	asthma and FMF	None
Application complaint	None	Cough Fever	Cough Dispne	Cough Dispne
Gestational week	40+4	39+3	36+5	30+4
Ultrasound findings	normal	Normal	Asymmetric IUGR	31 weeks normal
Non-stress test (NST) findings	Normal	Normal	Normal	Normal
Birth weight (gram)	3200	3110	2470	1560
Length (cm)	53	52	48	41
Gender	Female	Female	Male	Female
Birth type	C/S	C/S	C/S	C/S
Preterm birth	-	-	36+5 weeks	30+4 weeks
Preeclampsia (PE)	-	-	-	Positive
Preterm prelabor membrane rupture (PPROM)	-	-	-	-
Intrauterine growth restriction (IUGR)	-	-	Asymmetric IUGR	-
Abortion	-	-	-	-
Lung involvement in direct radiography	Absent	Positive	Normal	Positive
Lung involvement in lung CT	Positive	Positive	Normal	Positive
Pneumonia	-	Positive	-	Positive
Intensive care unit (ICU) need	-	-	-	Positive
Mechanical ventilation need	-	-	-	Positive
Extra corporeal membrane oxygenation (ECMO) need	-	-	-	-
Fetal distress	-	-	-	-
APGAR score 1-5 /min	8-9	8-9	8-9	5-7
Neonatal asphyxia	-	-	-	-
Neonatal intensive care unit (NICU) need	-	-	-	-
Perinatal death	-	-	-	-
Vertical transmission	-	-	-	-

There was allergic asthma and Familial Mediterranean Fever (FMF) in 1 case and thyroid disease in 1 case. Application complaints cough (6/13), dyspnea (6/13) and fever (3/13), chest pain (2/13), myalgia (2/13) and changes in taste and smell (1/13). There is no smoking in any patient. Fever average is 36.7 C degrees (35.2-38.1). There were no fevers that persisted, did not respond to treatment, or exceeded 38.1 C degrees. Mean blood pressure is 110/70 mmHg in arterial measurements (90/50-145/85). The pulse count is an average of 90 beats/minute (74-145). The average of oxygen saturations is 98% (93%-99%). The respiratory rate is 20 on average per minute (18-34).

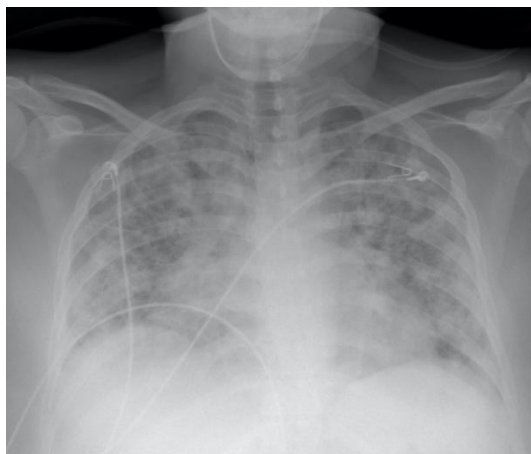
NST is reactive in all pregnant women over 30 weeks. PACG was imaged in 3 patients. While normal findings were observed in 1 case, mild lung involvement was found in 2 cases. Lung CT was visualized in 5 patients. In these, normal findings were observed in 2 cases, while common involvement findings were found in 3 cases (Figure 1-3).



**Figure 1:** Lung tomography image of a patient with subpleural peripheral ground-glass appearance (Ground glass opacity - GGO)



**Figure 2:** Lung tomography image of a patient with diffuse consolidated areas and multiple lobe lung involvement



**Figure 3:** Chest x-ray view of a patient with bilateral diffuse patch-style opacities

Laboratory tests of the patients are indicated in Table 2. The most common laboratory finding is CRP elevation. There is a decrease in lymphocyte percentage, an increase in neutrophil percentage and the neutrophil / lymphocyte ratio was increased.

**Table 2:** Laboratory findings of patients

	Average	Maximum	Minimum	Number of patients examined and evaluation of results
Red blood cells (RBC) (U/A)	4.1	8.6	3.2	Low in 4/13 patients
Hemoglobin (gr/dL)	11	12.9	8.9	Low in 5/13 patients
Hematocrit percentage (%)	29	30.7	58	Low in 9/13 patients
Platelet (x10 <sup>9</sup> /mcL)	182	257	112	Low in 2/13 patients
Leukocyte (x10 <sup>9</sup> /L)	6.0	12.7	3.2	Low in 6/13 patients
Lymphocyte percentage (%)	22.2	30.7	11.8	Low in 5/13 patients
Neutrophil percentage (%)	67.9	76.4	58	High in 9/13 patients
Procalcitonin (ng/mL)	0.37	1.1	0.05	5/5 normal
D-dimer (mg/mL)	1042	2540	958	High in 7/8 patients
C reactive protein (mg/L)	29.6	133	0.2	High in 9/13 patients
Glucose (mg/dl)	101	151	52	High in 5/12 patients
AST (U/L)	25	75	11	High in 3/13 patients
ALT (U/L)	17	56	6	High in 1/13 patients
LDH (U/L)	299	611	137	High in 5/8 patients
Blood urine nitrogen(mg/dL)	11.8	22	4	11/11 normal
Creatinine (mg/dL)	0.49	0.69	0.33	11/11 normal
Albumin (g/L)	27	33	24	Low in 11/13 patients
Sodium (mmol/L)	115	139	133	Low in 5/11 patients
Potassium (mmol/L)	3.7	4.4	3.3	Low in 3/11 patients
Chloride (mmol/L)	104	109	102	11/11 normal
Calcium (mg/dl)	8.2	9.2	7.7	Low in 7/10 patients
PT (seconds)	12.7	14.2	11.6	High in 2/11 patients
PIT (seconds)	32.6	37	28.4	11/11 normal
INR value	0.93	1.0	0.86	11/11 normal

Hydroxychloroquine (10/13), azithromycin (5/13) and cephalosporins (2/13) and oseltamivir (3/13) were used in the drug preference. The steroid was not used in any patient.

When fetal outcomes are examined; Average birth weight is 2235 grams (1560-3200), average length is 48.25 cm (41-53). The average APGAR scores of 1.-5. minutes are 7.5 and 8. Their sex is in the form of 3 girls and 1 boy. Morbidity and mortality were not observed in any newborn.

The mean duration of postpartum maternal and fetal follow-up is 32.7 days (27-37) and there were no complications until April 29, 2020.

**Discussion**

Covid-19 virus has caused serious morbidity and mortality all over the world. In the general society, 81% of cases are mild, 14% are serious and 5% are critical, and the overall mortality rate is 2.3% (16). There are differences in all these frequencies in pregnant women. In recent reviews, the low morbidity and mortality rates in pregnant women are remarkable compared to the general population (17-19). In the complaints of corona-19 positive pregnancy, high fever is observed as 68%, cough 34%, malaise 13% and dyspnea 12%. The most common finding in laboratory examination is lymphocytopenia (40/68 cases) with CRP elevation of 70% (45/64 cases) and 59% in the second row (17).

Poor prognostic factors, increasing mortality rates were found to be related to coexistence of chronic diseases such as cardiovascular disease, lung, kidney diseases and smoking in previous studies (20). We had only one patient with comorbidities, a 23-year-old woman with allergic asthma and FMF disease. It is observed that there is an increase in mortality rates in cases over 50 years old all over the world (21). The majority of covid-19 positive pregnancy under the age of 40 is compatible with the low mortality rates. Only one patient had presented with preeclampsia in 31<sup>st</sup> pregnancy week. She was delivered with a cesarean section. The 1st minute and 5th minute APGAR scores are 5 and 7. PCR result of the baby was negative. It is not clear whether there is a relationship between Covid-19 and hypertension. Only one patient of ours had hypertension with Covid-19 diagnosis, future studies are needed to demonstrate the relationship. Follow-up of vital signs should be done frequently. In case of respiratory rate over 30 per minute and SaO2 below 93%, disease prognosis is expected to be worse (11). Only one patient had oxygen saturation levels below 93% with marked lung involvement in lung CT, having the highest fever values (38.1°C). As her condition progressed with monotherapy, she was switched to combined therapy with hydroxychloroquine, oseltamivir, ceftriaxone and azithromycin.

In a review of Zaigham et al. cesarean delivery rate was 92% and vaginal delivery rate was 8% (7 cases) (17). There were only three deaths reported related to Covid-19 infection in pregnancy (17-23). One intrauterine death and one neonatal death have been reported. Only six newborns were admitted for ICU (17).

Positive cases have been reported in a limited number of newborns, and in these cases no virus has been identified in amniotic fluid, placenta and milk. The cases were identified at 36th hour and 17th day after delivery. It is believed that these cases occurred in the postnatal period and were exposed to transmission as a result of close contact (24).

The treatment algorithm has been established precisely for pregnant women. Antibiotics have been the most frequently used (27/27 cases), secondly, antivirals (20/22 cases) and at least steroids were used (4/28 cases) (11). Since the effectiveness of chloroquine treatment has been shown in clinical trials, hydroxychloroquine has been used as the first-line treatment agent in our clinic. Azithromycin and ceftriaxone, which are stated to be effective in antibiotic therapy, were used as the first-choice agents (19). It has been stated before that empirical treatment can be effective and a condition to be considered in patients with suspected virus. Empirical use of antimicrobial therapy was preferred in the patient group in our clinic, whose test result has not been confirmed yet, but with a high risk of test positivity.

The mode of delivery is still controversial. It is not possible to state that vaginal delivery is risky or to express that cesarean delivery is completely safe. Since it is stated that the virus can live for 2.7 hours in the simulated aerosol the possibility of infection through the droplet, such as pain, straining, coughing, deep inhalation and exhalation, will be maximized (25). Caesarean delivery was the first choice in our clinic. Cesarean delivery was also performed in 2 patients without a cesarean history. It will also be beneficial to have all the necessary preparations and equipment for cesarean delivery and to plan and advance the equipment. It has been stated in previous studies that these procedures may take 30 minutes to be in full compliance even for emergency cesarean section.

The form of anesthesia to be applied in cesarean remains uncertain as to whether it is general or regional anesthesia. In some studies, it is recommended to perform regional anesthesia if oxygen saturation (SaO<sub>2</sub>) is 94% and above, and general anesthesia if SaO<sub>2</sub> is below 93% (11). In those who have very poor maternal status, intubation may be needed, and in this case, general endotracheal anesthesia is preferred (1). As a result, applying the individualized approach appropriate to the patient seems to be the most correct for now.

Negative pressure rooms; are the rooms that keep the room air at a lower pressure compared to the external environments and it is recommended that mothers should be taken to negative pressure rooms after birth if possible. However, if there is no such room in the hospital, they can also be taken to single-person rooms, and if this is not possible, test positive patients can be kept in the collective rooms (9).

While it is stated in some publications about breastfeeding that it can be breastfed by taking the necessary precautions some studies have suggested that it should be waited for 14 days after birth and given to the mother (14,15). Our opinion on this matter; the risk of transmission of the virus is 4.6 days on average and the incubation period can be extended up to a maximum of 14 days, the virus can be detected for up to 13 days in the stool, for 72 hours on stainless steel surfaces, 24 hours on the plastic and cardboard surfaces, the risk of transmission continues, the reason for this is that our practices are not allowed to breastfeed until the maternal result becomes negative (25).

The long-term consequences of the virus are not yet known. It will be beneficial to be careful in patient scales in terms of reinfections, secondary infections, recurrent infections and relapses. Long-term results need to be determined. For example, respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, gastrointestinal complications, jejunal and ileal perforation, necrotizing enterocolitis have been observed in two fetuses born positive with SARS virus. These fetuses were born at 26 and 28 weeks of gestation. It is unclear whether the virus, treatments, or preterm delivery caused all this (6). Therefore, we think that it will be beneficial to follow the long-term follow-up of fetuses born with Covid-19 more carefully.

### **Conclusion**

It has been observed that Covid-19 virus does not cause an adverse condition in pregnant women and newborns in the early period. So far, with all precautions and practices taken in our clinic, healthcare professionals, mother and fetus have been able to complete the process without being adversely affected by this virus. Future studies are needed to determine the effects of this virus in pregnant patients and fetuses.

### **Ethical statement:**

University of Health Sciences Kartal Dr.Lutfi Kirdar Training and Research Hospital ethics committee approval was obtained for the research.

## REFERENCES

1. Chen D, Yang H, Cao Y, et al. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. May 2020;149(2):130-136.
2. Chen Y, Li Z, Zhang YY, Zhao WH, Yu ZY. Maternal health care management during the outbreak of coronavirus disease 2019. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):731-739. doi: 10.1002/jmv.25787. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32219871.
3. Raoofi A, Takian A. COVID-19 Pandemic and Comparative Health Policy Learning in Iran. *Apr 1 2020*;23(4):220-234.
4. Peng L, Liu KY, Xue F, Miao YF, Tu PA, Zhou C. Improved Early Recognition of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Single-Center Data from a Shanghai Screening Hospital. *Apr 1 2020*;23(4):272-276.
5. Huang X, Wei F, Hu L, Wen L, Chen K. Epidemiology and Clinical Characteristics of COVID-19. *Apr 1 2020*;23(4):268-271.
6. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet (London, England)*. Feb 22 2020;395(10224):565-574.
7. Rasmussen, S. A., Smulian, J. C., Lednický, J. A., Wen, T. S., & Jamieson, D. J. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *American journal of obstetrics and gynecology*, 222(5), 415–426. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>
8. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, Vecchiet J, Nappi L, Scambia G, Berghella V, D'Antonio F. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020 May;2(2):100107. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32292902; PMCID: PMC7104131.
9. Poon LC, Yang H, Lee JCS, Copel JA, Leung TY, Zhang Y, Chen D, Prefumo F. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 May;55(5):700-708. doi: 10.1002/uog.22013. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32160345; PMCID: PMC7228229.
10. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Pathol Lab Med*. 2020 Mar 17. doi: 10.5858/arpa.2020-0901-SA. Epub ahead of print. PMID: 32180426.
11. Shek CC, Ng PC, Fung GP, Cheng FW, Chan PK, Peiris MJ, Lee KH, Wong SF, Cheung HM, Li AM, Hon EK, Yeung CK, Chow CB, Tam JS, Chiu MC, Fok TF. Infants born to mothers with severe acute respiratory syndrome. *Pediatrics*. 2003 Oct;112(4):e254. doi: 10.1542/peds.112.4.e254. PMID: 14523207.
12. Al-Haddad BJS, Oler E, Armistead B, Elsayed NA, Weinberger DR, Bernier R, Burd I, Kapur R, Jacobsson B, Wang C, Mysorekar I, Rajagopal L, Adams Waldorf KM. The fetal origins of mental illness. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Dec;221(6):549-562. doi: 10.1016/j.ajog.2019.06.013. Epub 2019 Jun 15. PMID: 31207234; PMCID: PMC6889013.
13. Jiao J. Under the epidemic situation of COVID-19, should special attention to pregnant women be given? *J Med Virol*. 2020 Mar 17;10.1002/jmv.25771. doi: 10.1002/jmv.25771. Epub ahead of print. PMID: 32181904; PMCID: PMC7228327.
14. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: Report of two cases & review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019 Jun;52(3):501-503. doi: 10.1016/j.jmii.2018.04.005. Epub 2018 Jun 2. PMID: 29907538; PMCID: PMC7128238.
15. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Mar;30(3):269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32020029; PMCID: PMC7054408.
16. Poon LC, Yang H, Kapur A, Melamed N, Dao B, Divakar H, McIntyre HD, Kihara AB, Ayres-de-Campos D, Ferrazzi EM, Di Renzo GC, Hod M. Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Jun;149(3):273-286. doi: 10.1002/ijgo.13156. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32248521.
17. Ashokka, B., Loh, M. H., Tan, C. H., Su, L. L., Young, B. E., Lye, D. C., Biswas, A., Illanes, S. E., & Choolani, M. (2020). Care of the pregnant woman with coronavirus disease 2019 in labor and delivery: anesthesia, emergency cesarean delivery, differential diagnosis in the acutely ill parturient, care of the newborn, and protection of the healthcare personnel. *American journal of obstetrics and gynecology*, 223(1), 66–74.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.005>
18. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007143; PMCID: PMC7135076.
19. Yang H., Wang, C., & Poon, L. C. (2020). Novel coronavirus infection and pregnancy. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 55(4), 435–437. <https://doi.org/10.1002/uog.22006>
20. Dashraath P, Wong JLI, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, Choolani M, Mattar C, Su LL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Jun;222(6):521-531. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32217113; PMCID: PMC7270569.
21. Omer, S., Ali, S., & Babar, Z. (2020). Preventive measures and management of COVID-19 in pregnancy. *Drugs & therapy perspectives : for rational drug selection and use*, 1–4. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s40267-020-00725-x>
22. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533.
23. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Jul;99(7):823-829. doi: 10.1111/aogs.13867. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32259279; PMCID: PMC7262097.
24. Yang, H., Sun, G., Tang, F., Peng, M., Gao, Y., Peng, J., Xie, H., Zhao, Y., & Jin, Z. (2020). Clinical features and outcomes of pregnant women suspected of coronavirus disease 2019. *The Journal of infection*, 81(1), e40–e44. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.003>
25. Breslin, N., Baptiste, C., Gyamfi-Bannerman, C., Miller, R., Martinez, R., Bernstein, K., Ring, L., Landau, R., Purisch, S., Friedman, A. M., Fuchs, K., Sutton, D., Andrikopoulou, M., Rupley, D., Sheen, J. J., Aubey, J., Zork, N., Moroz, L., Mourad, M., Wapner, R., ... Goffman, D. (2020). Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*, 2(2), 100118. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100118>

## *Volumetric Evaluation of the Adrenal Gland by Computed Tomography*

### *Bilgisayarlı Tomografi ile Adrenal Bezin Hacimsel Değerlendirmesi*

İbrahim Önder YENİÇERİ\* 0000-0003-2779-2020

Neşat ÇULLU\* 0000-0002-5045-3919

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji  
Ana Bilim Dalı

Yazışma Adresi: İbrahim Önder YENİÇERİ

Adres: Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyoloji Anabilim Dalı

e-mail: : onderyeniceri@mu.edu.tr

#### Abstract

**Objective:** Our aim is to measure adrenal gland volumes and to investigate changes related to variables such as age, gender, body surface area and body mass index

**Methods:** Non-contrast abdominal CT examinations of 98 women and men of different ages were examined for adrenal gland volumes (AGV). AGVs of the cases were measured with an automatic segmentation program. Relationships between age groups, gender, height, weight, body surface area (BSA), body mass index (BMI) and AGVs were investigated.

**Results:** Mean right AGV  $3.23 \pm 1.03$  cm<sup>3</sup>, mean left AGV  $3.82 \pm 1.31$  cm<sup>3</sup> were measured. The difference between right and left was statistically significant. There was no statistically significant difference between men and women in terms of total AGVs. But, The difference between women and men was statistically significant in AGV measurements made according to BMI ( $p < 0.05$ ). There was a weak correlation between total AGV and height ( $r = 0.20$   $p = 0.05$ ). There was a moderate correlation between total AGV and weight ( $r = 0.43$   $p < 0.001$ )

**Conclusion:** AGV information in a relatively healthy population is given with this study. Although an increase in adrenal gland size has been observed with age, this appears to be due to the increase in weight with age. We think that weight is an important factor in adrenal gland volume.

**Keywords:** Noncontrast enhanced CT, adrenal gland volume, body mass index, body surface area

#### Öz

**Amaç:** Amacımız böbrek üstü bezi hacimlerini ölçmek ve yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı ve vücut kitle indeksi gibi değişkenlerle ilgili değişiklikleri araştırmaktır.

**Yöntemler:** Farklı yaşlardaki 98 kadın ve erkeğin kontrastsız abdominal BT incelemeleri adrenal bez hacimleri (ABH) açısından incelendi. Olguların ABH'leri otomatik segmentasyon programı ile ölçüldü. Yaş grupları, cinsiyet, boy, kilo, vücut yüzey alanı (VYA), vücut kitle indeksi (VKİ) ve ABH'leri arasındaki ilişkiler araştırıldı.

**Bulgular:** Ortalama sağ ABH  $3,23 \pm 1,03$  cm<sup>3</sup>, ortalama sol ABH  $3,82 \pm 1,31$  cm<sup>3</sup> ölçüldü. Sağ ve sol arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Toplam ABH'ler açısından erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ancak VKİ'ne göre yapılan ABH ölçümlerinde kadın ve erkek arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Toplam ABH ile boy arasında zayıf bir korelasyon vardı ( $r = 0.20$   $p = 0.05$ ). Toplam ABH ile ağırlık arasında orta derecede bir korelasyon vardı ( $r = 0.43$   $p < 0.001$ )

**Sonuç:** Bu çalışma ile nispeten sağlıklı bir popülasyonda ABH bilgisi verilmiştir. Yaşla birlikte böbrek üstü bezi boyutunda bir artış gözlenmiş olsa da, bunun yaşla birlikte kilo artışından kaynaklandığı görülmektedir. Adrenal bez hacminde ağırlığın önemli bir faktör olduğunu düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Kontrastsız BT, adrenal bez hacmi, vücut kitle indeksi, vücut yüzey alanı

**Introduction**

The adrenal glands are located superior-medially to the kidneys within the perirenal space (1). Each one is surrounded by an adipose tissue. They are well visualized on abdominal computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI)(2,3). The normal adrenal glands have an inverted “V” or “Y” shape. Adrenal gland weight was reported to be approximately 4 grams in the evaluation of surgical materials of normal individuals (4). The adrenal cortex secretes cortisol, aldosterone, and androgen, and the adrenal medulla secretes epinephrine and norepinephrine. Hormones such as cortisol are important in situations such as trauma and shock. Low adrenal gland volume has been associated with higher mortality in the early stage of septic shock (5).

Many metabolic, infectious, primary and secondary tumoral processes can affect the adrenal gland(6). These can often cause morphological and volumetric changes. Body and limb lengths and widths are traditionally used for adrenal gland measurements (7,8). However, due to the structure of the gland, it is doubtful how much these measurements reflect the actual volume. Adrenal gland volumetric studies are limited (4,9,10,11).

Volumetric assessment of the adrenal gland may be useful, especially diffuse pathologies such as adrenal gland hypertrophy or atrophy (12). Therefore, measuring adrenal gland volumes in vivo has a clear clinical significance. Today, segmentation programs are used successfully in the evaluation of volume of different pathologies and organs (13,14). In this study, our aim is to measure adrenal gland volumes (AGV) in a wide series and to investigate changes related to variables such as age, gender, body surface area and body mass index.

**Materials ve methods**

**Cohort Selection**

This is a retrospective cohort analysis. The records of patients who applied for urinary stone research in the Department of Radiology between June 2019 and May 2020 and underwent CT examination without contrast were reviewed. Patients over 18 years of age with normal non-contrast enhanced CT (NECT) examination were included in the study. Patients with adrenal tumors, cases with known extraadrenal tumors even if no adrenal metastasis was detected, those with adrenal metabolic disease, hypertensive cases, and those who underwent surgery for the adrenal region and kidney were not included in the study. 98 cases meeting the criteria constituted the study population. The study was approved by the institutional review board of Mugla Sıtkı Koçman University, Human Research Ethics Committee (number:165/2020). The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

**Cohort characteristics**

Fifty (51.02%) of the cases were female and 48 (49.98%) were male. The average age was 39.14 (range 18-64) years. The average age of women was 38.34 (18-58) and the average age of men was 39.98 (21-64). There was no significant difference in age between women and men. Both women and men were divided into three groups according to their ages to investigate age-related changes. The group between the ages of 18-30 was named 1, the group between the ages of 31-50 was two, and the age of 51 and over was called group 3. To evaluate the relationship between AGV and body surface area (BSA) and body mass index (BMI), corrected AGVs (c-AGV) were created by proportioning AGVs to BSA and BMI. According to BSA, right AGV / BSA, left AGV / BSA, total AGV / BSA variables were created. These variables for BMI were right AGV / BMI, left AGV / BMI, total AGV / BMI. Mosteller formulation was used to calculate BSA (15). The formula is as follows:  $[\text{Height (cm)} \times \text{Weight (kg)/3600}]^{1/2}$ . Formula  $[\text{Weight (kg)} / (\text{Height})^2 (\text{m}^2)]$  was used for BMI calculation. Demographic data of the cases are given in table 1.

**Table 1:** The characteristics of the patients are summarized in the table.

	Female	Male	p value
	n=50	n=48	
Age	38.84	39.98	0.54
Group 1	23.41	23.79	0.76
Group 2	39.42	39.61	0.92
Group 3	55.00	54.56	0.68
Height	165.6	176.60	0.001
Weight	82.32	81.08	0.74
BSA	1.93	1.99	0.14
BMI	30.01	26.00	0.002

BSA: Body surface area  
 BMI: Body mass index

**CT protocol**

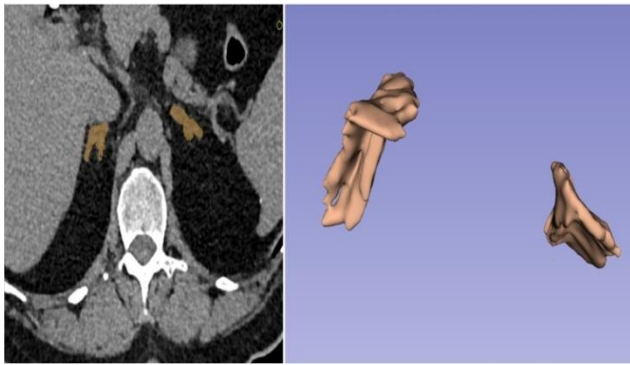
NECT examinations of all cases were done with a 256-detector device from Siemens Definition Flash (Siemens Medical Solutions, Germany). A single breath-hold non-contrast sequence was used for the examination. Examination parameters: Detector collimation was 256x0.6 mm, pitch 1.2, rotation time 0.6 ms, effective tube current 198 mAs, tube voltage 100 kVp and matrix 512x512. After the CT acquisition, 1.5 mm axial and coronal reconstructions were performed.

**Measurement technic**

3D SLICER was used to measure the volumes of adrenal glands (<http://www.slicer.org>, Surgical Planning Laboratory, Harvard University, Boston, MA, USA, version 4.10.2). The abdomen NECT examination of the case to be examined was imported into the 3D slicer. Axial reconstruction (1.5 mm) were used for measurements.



Using the segment editor module, a threshold containing adrenal glands was determined. Apart from these determined adrenals, the density included vascular structures close to the adrenal gland and tissues such as liver. But especially in overweight people, the adrenal glands were easily distinguishable from the fatty tissues around the adrenal. In all cases, both adrenal glands were examined with the same threshold values (threshold range was determined between -20 and 200). Then, using the determined mask, only the adrenal glands were stained manually with the paint effect (figure 1). The procedure was repeated separately for each adrenal gland. When the painting was finished, volumes were calculated using the radiomics module.



**Figure 1:** The image on the left shows the marking of the axial NECT adrenal gland. The picture on the right shows 3D reconstruction of the marked adrenal glands.

### Statistical analysis

All statistical analysis were done using SPSS software (IBM SPSS Statistics 20). Independent t test was used to compare parametric group means, and Mann-Whitney U test was used to compare nonparametric group means. One-way Anova test was performed to compare the average of more than two groups.  $P < 0.05$  values were considered significant. Pearson correlation analysis was performed to investigate the relationship between age and total AGV, c-AGV according to BSA and BMI. Correlation strength was evaluated as follows: Values between 0.01-0.19 are very weak or no correlation, weak correlation between 0.20-0.39, medium correlation between 0.40-0.59, high correlation between 0.60-0.79 and very high correlation above 0.80.

### Results

#### Right-left AGV comparisons

In 70 patients, the left adrenal gland was larger, and in 28 patients the right adrenal gland was large. In cases where the left adrenal gland was large, the left / right ratio was 1.43, whereas in the cases where the right adrenal gland was large, the right / left ratio was 1.09.

When the whole cohort is evaluated; mean total AGV  $7.06 \pm 2.05$  cm<sup>3</sup> (range 3.01-13.76 cm<sup>3</sup>), mean right AGV  $3.23 \pm 1.03$  cm<sup>3</sup>, mean left AGV  $3.82 \pm 1.31$  cm<sup>3</sup> were measured. The difference between right and left was statistically significant (independent t test,  $p < 0.001$ ).

#### Age and gender dependent AGV comparisons

Right AGV  $3.13 \pm 1.04$  cm<sup>3</sup> and left AGV  $3.33 \pm 1.21$  cm<sup>3</sup> were measured in women and the difference was statistically significant (independent t test,  $p < 0.001$ ). Right AGV  $3.34 \pm 1.02$  cm<sup>3</sup> and left AGV  $4.12 \pm 1.35$  cm<sup>3</sup> were measured in males and the difference was statistically significant (independent t test,  $p < 0.001$ ). There was no statistically significant difference between men and women in terms of right and total AGVs. In terms of left AGV, the difference between male and female groups was statistically significant (independent t test,  $p < 0.05$ ). AGV differences by gender and age groups are shown in table 2.

**Table 2:** Adrenal gland volume depending on age group and gender

	Female (n=50)	Male (n=48)	p value
<b>Right AGV</b>	3.13±1.04	3.34±1.02	0.30
Group 1	2.60±0.82	2.95±0.77	0.23
Group 2	3.22±0.95	3.56±1.14	0.33
Group 3	3.66±1.16	3.46±1.03	0.63
<b>Left AGV</b>	3.55±1.21	4.12±1.35	0.03
Group 1	3.36±1.25	3.58±0.77	0.55
Group 2	3.34±0.95	4.13±1.28	0.04
Group 3	4.08±1.41	4.57±1.69	0.39
<b>Total AGV</b>	6.68±2.11	7.46±1.92	0.06
Group 1	5.96±1.88	6.53±1.26	0.31
Group 2	6.55±1.73	7.68±2.22	0.09
Group 3	7.74±2.52	8.03±1.87	0.73

AGV: Adrenal gland volume

BSA: Body surface area

BMI: Body mass index

In the evaluation made by adapting the AGV measurements of the cases according to height and weight: The difference between women and men was statistically significant in c-AGV measurements made according to BMI (independent t test,  $p < 0.05$ ). In the adaptation made according to BSA, there was no statistically significant difference (table 3).

**Table 3:** AGVs according to BSA and BMI

	Female (n=50)	Male (n=48)	p value
<b>BSA (cm<sup>3</sup>)*</b>			
Right AGV	1.61±0.48	1.67±0.46	0.56
Left AGV	1.84±0.56	2.06±.64	0.07
Total AGV	3.45±0.95	3.73±0.86	0.13
<b>BMI (mm<sup>3</sup>)**</b>			
Right AGV	106.55±31	128.36±34.26	0.002
Left AGV	121.52±38.12	158.05±47.29	0.001
Total AGV	228.07±64.09	286.41±63.72	0.001

\*c-AGVs according to BSA

\*\* c-AGVs according to BMI

AGV: Adrenal gland volume

BSA: Body surface area

BMI: Body mass index

According to BSA and BMI, c-AGVs were also compared by age groups. There was a statistically significant difference in c-AGV according to BSA across the groups (p value 0.005, 0.024, 0.005 and 0.029, 0.127, 0.045, respectively) (table 4). According to BMI, there was no statistical difference between the groups in terms of c-AGV (p=0.262, 0.769, 0.636).

**Table 4:** The distribution of age, total, right, left volume, BSA ve BMI adrenal glands in according to age groups

	18-30 (n=31)	31-50 (n=37)	>51 (n=30)
<b>Age (years)</b>	23.58 ± 3.3	39.5 ± 5.57	54.77 ± 2.94
<b>AGV (cm<sup>3</sup>)</b>			
Total	6.21 ± 1.61 <sup>c</sup>	7.1 ± 2.03	7.89 ± 2.16
Right	2.75 ± 0.79 <sup>b,c</sup>	3.38 ± 1.04	3.55 ± 1.07
Left	3.46 ± 1.05 <sup>d</sup>	3.71 ± 1.17	4.34 ± 1.55
<b>BSA (cm<sup>2</sup>)*</b>			
Total	3.3 ± 0.76 <sup>d</sup>	3.6 ± 0.88	3.86 ± 1.02
Right	1.46 ± 0.4 <sup>d</sup>	1.72 ± 0.45	1.74 ± 0.5
Left	1.83 ± 0.5	1.89 ± 0.54	2.13 ± 0.75
<b>BMI (mm<sup>3</sup>)**</b>			
Total	246.67 ± 68.56	260.94 ± 70.11	261.63 ± 72.63
Right	109.75 ± 36.70	123.63 ± 33.03	117.05 ± 33.9
Left	136.92 ± 41.26	137.30 ± 43.18	144.57 ± 55.59

Data are n of participants, mean ± SD.

\*c-AGVs according to BSA

\*\* c-AGVs according to BMI

AGV: Adrenal gland volume

BSA: Body surface area

BMI: Body mass index

<sup>a</sup> P < .01 compared with 2. group (One way ANOVA-Tukey test).

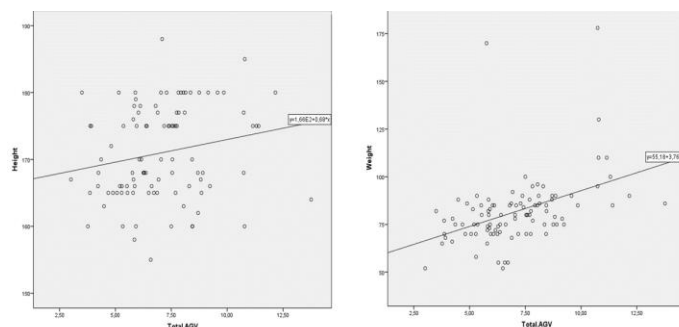
<sup>b</sup> P < .05 compared with 2. group (One way ANOVA-Tukey test).

<sup>c</sup> P < .01 compared with 3. group (One way ANOVA-Tukey test).

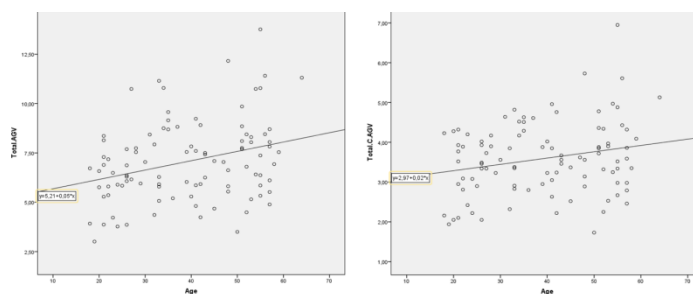
<sup>d</sup> P < .05 compared with 3. group (One way ANOVA-Tukey test).

**Correlations**

There was a weak correlation between total AGV and height (r = 0.20 p = 0.05). There was a moderate correlation between total AGV and weight (r = 0.43 p < 0.001) (figure 2). The correlation between age and total AGV was weak (r = 0.302, p < 0.05). Correlation between age and c-AGV according to BSA was also weak (r = 0.227, p < 0.05) (figure 3).

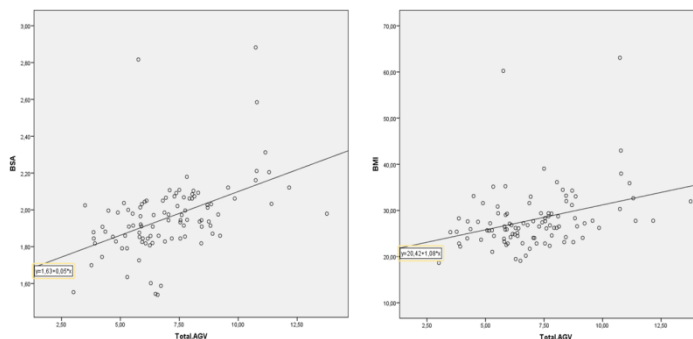


**Figure 2:** The picture on the left shows the scatter plot between total adrenal gland volume (AGV) and height. The picture on the right shows the scatter plot between total AGV and height.



**Figure 3:** The picture on the left shows the scatter plot between total adrenal gland volume (AGV) and age. The picture on the right shows the scatter plot between total AGV and age.

There was no correlation between age and c-AGV according to BMI (r = 0.056, p = 0.583). Total AGV was moderately correlated with BSA (r = 0.473, p < 0.05) and poorly correlated with BMI (r = 0.336, p < 0.05) (figure 4). Percentile values according to age groups are given in table 5.



**Figure 4:** The picture on the left shows the scatter plot between total adrenal gland volume (AGV) and body surface are (BSA). The picture on the right shows the scatter plot between total AGV and body surface are (BSA).

**Table 5:** Percentile values of total adrenal gland volumes by age groups

	3%	10%	50%	90%	97%
<b>Total AGV</b>					
Group 1	3.01	3.86	6.29	8.06	N/A
Group 2	3.60	4.62	7.04	9.81	12.02
Group 3	4.49	5.17	7.79	11.26	N/A..
<b>Total BSA c-AGV</b>					
Group 1	1.94	2.06	3.46	4.22	N/A
Group 2	1.80	2.48	3.56	4.77	5.62
Group 3	2.25	2.54	3.86	5.11	N/A
<b>Total BMI c-AGV</b>					
Group 1	95.63	151.07	252.82	338.36	N/A
Group 2	140.41	169.51	252.00	354.03	429.70
Group 3	135.56	155.92	253.94	373.33	N/A

c-AGV: Corrected AGV  
 BSA: Body surface area  
 BMI: Body mass index

## Discussion

Measurement of AGV in vivo has clinical significance, especially in the diagnosis of adrenal hypertrophy and in assessing the mortality risk in the early period of septic shock (5). In this study, adrenal volumetry was performed using a relatively healthy cohort without a serious medical problem. There are several important results in the study. First, there is a significant and positive correlation between age and AGV. Secondly, while the difference between genders is minimal in AGV measurements, there was no significant difference in c-AGVs according to BSA. However, the difference between women and men was evident in c-AGVs according to BMI. Thirdly, AGV on the left was larger than right. It was thought that this might be due to the more tight positioning of the peripheral organs on the right. While there were generally fat plans around the left adrenal gland, the right adrenal gland was limited by a large organ such as liver and the vertebral column. Schneller et al found left adrenal gland larger than right in their study (11). They measured the mean adrenal gland volume at 4.84 cm<sup>3</sup> on the left and 3.62 cm<sup>3</sup> on the right. Also, in the studies of Schneller et al, AGV in men was found to be larger than women. Wang et al measured AGV on the right as 4.26 cm<sup>3</sup> and AGV on the left as 4.23 cm<sup>3</sup> (10). The difference between the two sides was not significant. As a result, they concluded that gender and age did not affect volume. Right-left and total AGVs in our study were lower than the two studies above. This can happen for two important reasons. The first is that our cohort is relatively young. Secondly, we made the measurements on the NECT in the study and in the other two studies, measurements on contrast CT were performed. This may have caused a difference in measurements. The findings in several studies with the most series are summarized in the table 6.

**Table 6:** Adrenal gland volumes measured in some series

Study	Year	N	Mean age	Right AGV	Left AGV	Total AGV	Total AGV (cm <sup>3</sup> ) females	Total AGV (cm <sup>3</sup> ) males
				(cm <sup>3</sup> )	(cm <sup>3</sup> )	(cm <sup>3</sup> )		
Rubin et al (4)	1991	10	41	2.45±0.7	2.81±0.8	5.26	4.48	6.02
Wang and al (10)	2012	81	47.9	4.26±0.8	4.23±0.7	8.50±1.4	N/A	N/A
Schneller et al (11)	2014	105		3.62±1.2	4.84±1.6	8.46±2.7	7.14±2.5	9.15±2.5
Our study	2020	98	39.1	3.23±1.0	3.82±1.3	7.06±2.0	6.68±2.1	7.46±1.9

N: Number of cases  
 AGV: Adrenal gland volume

Schneller et al also reported that body weight and gender were the main determinants for the adrenal size (11). Wang et al also reported that adrenal gland volumes increased by weight. After applying the General Linear Model procedure to reduce the effect of weight, they did not detect a significant difference in left, right or total adrenal volume by gender (10). As a result of the same model, they did not find any significant difference in adrenal gland volumes with age. In our study, we grouped the cases according to ages. A statistical difference was found between the measurements between group 1 and group 3. But as age got older, there was a significant increase in weight. For this, we also tested c-AGV values, which were adapted according to BSA and BMI. According to BSA, while there are differences in c-AGVs between age groups, there is no significant difference in c-AGVs according to BMI between age groups. Similarly, there was a weak correlation between c-AGV according to BSA and age, while there was no correlation between c-AGV according to BMI and age. We can think that AGV is more affected by weight increase since the effect of weight is more pronounced in BMI than BSA. In support of this, we found a positive and moderate correlation between total AGV and weight. This may indicate that the adrenal gland due to weight gain, similar to that in the liver, also grows due to fat. There are studies in the literature measuring adrenal gland volume with MRI (16). These studies were made with relatively small series. It has also been suggested that the volume can be measured reliably in MRI. However, it has been reported that motion artifacts can cause problems. We had some limitations in the study. First, we had to exclude many CT examination to create a relatively health cohort. With the contribution of the measurement taking a long time, the number of cases was relatively limited. Second, we did not compare with adrenal hyperplasias and atrophies. For this reason, we could not determine a lower or upper cut-off for AGV. Therefore, the percentile values of the cohort we use are given.

In conclusion, adrenal gland volume information in a relatively healthy population is given with this study. In most cases, the left adrenal gland is dominant. Although an increase in adrenal gland size has been observed with age, this appears to be due to the increase in weight with age. We think that weight is an important factor in adrenal gland volume.

**Ethical statements**

**Compliance with ethical standards:** This study was approved by the Institutional Review Board.

**Funding:** There is no grant issue

The authors declare that there is no conflict of interest.

## References

1. Zech CJ, Bartolozzi C, Baron R, Reiser. Multislice-CT of the Abdomen. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012
2. [Elsayes KM](#), [Elmohr MM](#), [Javadi S](#) et al. Mimics, pitfalls, and misdiagnoses of adrenal masses on CT and MRI. [Abdom Radiol \(NY\)](#) 2020;45:982-1000.
3. [Elsayes KM](#), [Emad-Eldin S](#), [Morani AC](#), [Jensen CT](#). Practical Approach to Adrenal Imaging. [Radiol Clin North Am](#) 2017;55:279-301.
4. [Rubin RT](#), [Phillips JJ](#). Adrenal gland volume determination by computed tomography and magnetic resonance imaging in normal subjects. [Invest Radiol](#) 1991;26:465-9.
5. [Jung B](#), [Nougaret S](#), [Chanques G](#) et al. The absence of adrenal gland enlargement during septic shock predicts mortality: a computed tomography study of 239 patients. [Anesthesiology](#) 2011;115:334-43.
6. [Alshahrani MA](#), [Bin Saeedan M](#), [Alkhunaizan T](#), [Alijohani IM](#), [Azzumeeea FM](#). Bilateral adrenal abnormalities: imaging review of different entities. [Abdom Radiol \(NY\)](#) 2019;44:154-179
7. [Vincent JM](#), [Morrison ID](#), [Armstrong P](#), [Reznek RH](#). The size of normal adrenal glands on computed tomography. [Clin Radiol](#) 1994;49:453-5.
8. [Ma G](#), [Liu SW](#), [Zhao ZM](#) et al. Sectional anatomy of the adrenal gland in the coronal plane. [Surg Radiol Anat](#) 2008;30:271-80.
9. [Geraghty EM](#), [Boone JM](#), [McGahan JP](#), [Jain K](#). Normal organ volume assessment from abdominal CT. [Abdom Imaging](#) 2004;29:482-90.
10. [Wang X](#), [Jin ZY](#), [Xue HD](#) et al. Evaluation of Normal Adrenal Gland Volume by 64-slice CT. [Chin Med Sci J](#) 2013;27:220-4.
11. [Schneller J](#), [Reiser M](#), [Beuschlein F](#) et al. Linear and volumetric evaluation of the adrenal gland--MDCT-based measurements of the adrenals. [Acad Radiol](#) 2014;21:1465-74..
12. [Sahdev A](#), [Reznek RH](#), [Evanson J](#), [Grossman AB](#). Imaging in Cushing's syndrome. [Arq Bras Endocrinol Metabol](#) 2007;51:1319-28.
13. [Hou X](#), [Yang D](#), [Li D](#), [Liu M](#), [Zhou Y](#), [Shi M](#). A new simple brain segmentation method for extracerebral intracranial tumors. [PLoS One](#) 2020;17;15(4):e0230754
14. [Mohd Ali SH](#), [Omar N](#), [Shafie MS](#), [Nik Ismail NA](#), [Hadi H](#), [Nor FM](#). Sex estimation using subpubic angle from reconstructed three-dimensional computed tomography pelvic model in a contemporary Malaysian population. [Anat Cell Biol](#) 2020;53:27-35.
15. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. [N Engl J Med](#) 1987;317:1098.
16. [Grant LA](#), [Napolitano A](#), [Miller S](#), [Stephens K](#), [McHugh SM](#), [Dixon AK](#). A pilot study to assess the feasibility of measurement of adrenal gland volume by magnetic resonance imaging. [Acta Radiol](#) 2010;51:117-20.

## *Comparison of the Vaginal Culture Results of Patients with Inflammation as a Result of Smear Examination Who are Asymptomatic in terms of Vaginitis*

### *Vajinit Yönünden Aseptomatik Olan Hastalardan Alınan Smear Tetkiki Sonucu İnflamasyon Belirtilen Hastaların Vajinal Kültür Sonuçlarının Karşılaştırılması*

Kutlu KURT\* 0000-0002-0463-3265

Ferit SARAÇOĞLU\*\*0000-0003-3674-9892

Özhan ÖZDEMİR\*\*\*0000-0002-0930-775X

Nihan Güneri DOĞAN\*\*\*\* 000-0001-7971-3713

Cemal Reşit ATALAY\*\*\*\*\* 0000-0002-0148-0945

Ayçağ YORGANCI\*\*\*\*\* 0000-0003-2565-6789

\*İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

\*\* FemCARE Kadın Sağlığı Kliniği Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

\*\*\*Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

\*\*\*\*Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

\*\*\*\*\*Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

#### **Yazışma Adresi: Kutlu KURT**

İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir  
e-mail: kutkurt@gmail.com

#### **Öz**

**Giriş:** Vulvovajinal enfeksiyonlar kadınların profesyonel yardım için doktora başvurmalarına yol açan en sık nedenlerdendir. Deneyimli uzmanlar tarafından konan doğru tanılar sayesinde kadınların zamanında ve etkili tedavisi sağlanmakta, tanı için harcanan maliyet, uygun olmayan tedaviye bağlı yan etkiler ve gereksiz anksiyete azalmaktadır.

Biz bu çalışmada, vajinit semptomu tariflemeyen, muayene bulguları vajinit düşündürmeyen hastalardan alınan rutin smear tetkik sonuçlarında inflamasyon belirtileri şeklinde raporlanan hastaların vajinal kültür sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran vajinit yönünden asemptomatik olan 500 gönüllü kadın hastada yapılmıştır. Herhangi bir vajinit şikayeti bulunmayan, bilinen sistemik bir hastalığı olmayan, menopozal dönemde olmayan, son 3 ayda OKS kullanım öyküsü bulunmayan,  $\beta$ -hCG negatif olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların kimlik bilgileri, yaşları, smear ve vajinal kültür sonuçları daha sonra istatistiksel olarak değerlendirilmek üzere kaydedilmiştir.

**Bulgular:** 500 gönüllü kadın hastanın serviko-vajinal smearleri değerlendirildiğinde 352 hastanın smear sonucunda inflamasyon bulguları saptanmış. Smear sonucunda inflamasyon bulguları rapor edilen hastaların 80'inde vajinal kültürde üreme saptanırken 272'sinde saptanmamıştır. Smear sonucunda inflamasyon bulgusu saptanmayan 148 hastanın 16'sında kültürde üreme olurken 132'inde kültürde üreme saptanmamıştır. Smear sonucunda inflamasyon saptanan 352 hastanın 58'inde sitolojik olarak mikroorganizma saptanan hastaların vajinal kültür sonuçları ile karşılaştırıldığı zaman 25'inde de vajinal kültürde üreme saptanmıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızda, vajinit yönünden asemptomatik olan kadınlardan alınan smear sonuçlarında belirtilen inflamasyon bulgusu ve/veya beraberinde mikrobiyolojik olarak saptanmış mikroorganizma oranı beklenen ölçüde olmadığı görülmektedir. Bunun sebebi olarak da smear tetkiki primer olarak serviksin premalign lezyonlarını saptamada geliştirilen bir tarama testi olmasına rağmen vajinit yönünden asemptomatik kadınların vajinit tedavisi planlanmasında göz önüne alınmaması gerektiği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Servikal smear, vajinit, bakteriyel vajinosis, trikomonas vajinalis, kandidiyazis

## ABSTRACT

### Introduction:

Vulvovaginal infections is the most common problem among female patients. In our study, we aimed to compare vaginal culture reports with the servical smear reports that were reported as inflammatory signs among women without vaginitis symptoms.

### Materials and Methods:

We have included 500 volunteers that applied to our outpatient clinics without vaginitis signs and symptoms. Identity, age, smear and vaginal culture reports were collected for statistical evaluation.

### Results:

Servical smear results were analyzed as "inflammation signs" in 352 of 500 patients. Eighty of these 352 patients vaginal culture consists of some microorganisms, and 272 of them had no microorganisms in vaginal culture. Sixteen patients' vaginal culture were positive among the remaining and 132 were negative. Cytologic examination indicated organisms in 58 patients of 352 patients based on the smear reports. Twenty five of these 58 patients had participation of different microorganisms in their vaginal culture.

### Conclusion:

The servical smear examination is a screening test developed for servical lesions. As a result, in our study, the micro organisms reported through microbiological examination were not in the expected range when compared with the cytologically examined smear results among women that didn't show vaginitis symptoms.

**Keywords:** Servical smear, vaginitis, bacterial vaginosis, trichomoniasis, candidiasis.

### Giriş:

Vulvovajinal enfeksiyonlar kadınların profesyonel yardım için doktora başvurmalarına yol açan en sık nedenlerin başında gelmektedir. Vajinal akıntı kadınlarda sık görülen bir problem olup normal vajinal flora değişikliğine bağlı olarak görülmektedir. Deneyimli uzmanlar tarafından konulan doğru tanıları sayesinde kadınların zamanında ve etkili tedavisi sağlanmakta, tanı için harcanan maliyet, uygun olmayan tedaviye bağlı yan etkiler ve gereksiz anksiyete azalmaktadır.

Vajinal flora, endojen ve ekzojen etkenlerle kalitatif ve kantitatif birleşimi değişebilen endojen bir mikroflora ile karakterizedir. Vajinal floradaki herhangi bir değişiklik, alt genital yolun 3 klasik patolojisinin (kandidiyazis, trikomonyozis, bakteriyel vajinozis) ortaya çıkmasında birincil risk faktörüdür (1,2)

Özellikle cinsel aktif kadınlarda izlenen ve en sık vajinal akıntıya neden olan enfeksiyonlar bakteriyel vajinozis, vajinal kandidiyazis ve trikomonyozis'tir (3). Bu patolojilerin tanı ve tedavi seçenekleri tamamen otoritelerce belirlenmiş olup, vajinal floranın diğer anormal durumları halen araştırılma ihtiyacı duymaktadır (4,5)

Serviko vajinal smear tarama testinin asıl yapıllş amacı serviksin premalign lezyonlarını tanımlamak ve servikal kanser insidansını azaltmaktır. Ancak, Bethesda 2001'de yapılan klasifikasyonda belirtildiği üzere inflamasyon bulguları gösteren preparatlarda opsiyonel olarak organizma da belirtilebilmektedir. Bu çalışma ile, rutin smear tetkik sonuçlarında inflamasyon varlığının belirtildiği hastalarda alınan vajinal kültür sonuçları ile olası enfeksiyon riskinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem:

Çalışmaya Ağustos 2010 ile Aralık 2010 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran, vajinit yönünden asemptomatik olan ve muayenede vajinit düşünülmeyen 500 hasta dahil edildi. Çalışmanın etik kurul onamı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan alınmış olup, çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı onam alındı.

Herhangi bir vajinit şikayeti bulunanlar, bilinen sistemik bir hastalığı olanlar, postmenopozal kadınlar, son 3 ayda oral kontraseptif veya kortikosteroid kullanımı olanlar, gebe kadınlar, düzenli vajinal duş uygulayan ve immün yetmezliği olan kadınlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan servikal smear ve vajinal kültür alındı.

Hastaların demografik özellikleri, smear ve vajinal kültür sonuçları daha sonra istatistiksel olarak değerlendirilmek üzere kaydedildi. Servikal PAP smear sonucu inflamasyon belirtileri şeklinde raporlanan hastaların vajinal kültür sonuçları karşılaştırıldı. Doğrulanmış enfeksiyonu olan hastalar tedavi için kliniğe çağrılarak uygun şekilde tedavi edildi.

Demografik veriler tek bir jinekolog tarafından yapılan jinekolojik muayene ve örnek toplama işlemini takiben uygulanan bilgi formu kullanılarak toplandı. Servikal smear konvansiyonel metod ile hazırlanmış ve alkol ile fiske edilmesini takiben papanicolaou tekniği ile boyandı. Servikal smear iki bağımsız sitolog tarafından incelendi. Bakteriyel vajinozis tanısı işaret hücreleri veya kokobasillerin görülmesine dayalı olarak konuldu. Trikomonas vajinitinin tanısı ise protozoaların varlığı ile konuldu. Hifa ya da tomurcuklanmalı maya görülmesi ile de vajinal kandidiazis tanısı konuldu.

**İstatistiksel Analizler:**

İstatistiki anlamlılık için Statistical Package for Social Sciences (SPSS software versiyon 17) kullanıldı. Verileri karşılaştırmada kategorik veriler sayı ve yüzde (%) ile belirtilirken, rakamsal veriler aritmetik ortalama±standart sapma (minimum-maksimum) şeklinde verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilktestleri) incelendi. İki grubun rakamsal verilerinin karşılaştırılması t testi ile değerlendirildi.  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:**

Servikal PAP smear alınan 500 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde 352 (%70.4) hastanın smear sonucunda inflamasyon bulguları saptanırken; 148 hastada (% 29.6) inflamasyon bulguları izlenmedi.

Smear sonucunda inflamasyon saptanan hastaların yaş ortalaması  $32.2\pm 8.6$  iken inflamasyon saptanmayan hastaların yaş ortalaması ise  $27.8\pm 6.4$  olup iki grup yaş ortalaması açısından istatistiki olarak anlamlı bulundu ( $p<0.01$ ). Smear sonucunda inflamasyon bulguları rapor edilen 352 hastanın 80 tanesinde (%22.7) vajinal kültürde üreme saptanırken. 272 (%77.3) hastada üreme saptanmadı (Tablo 1). Smear sonucunda inflamasyon bulgusu saptanmayan 148 (%29.6) hastanın 16 (%10.8) tanesinde kültürde üreme olurken 132 (%89.2) tanesinde üreme saptanmadı (Tablo1).

**Tablo 1: Hastaların smear sonucundaki inflamasyon durumuna göre kültür sonuçları.**

Smear İnflamasyon	Kültür Sonuçları	
	Üreme var	Üreme yok
<b>POZİTİF</b> (n=352) (%70.4)	80 (%22.7)	272 (%77.3)
<b>NEGATİF</b> (n=148) (%29.6)	16 (%10.8)	132 (%89.2)

Smear sonucunda inflamasyon saptanan hasta grubunda yapılan muayene ile birlikte alınan vajinal kültürlerde üreme saptanan örneklerde raporlanan patojen mikroorganizmalar içerisinde en sık gardnerelle vajinalis izlenmiş olup diğer mikroorganizmaların dağılımı tablo2' de belirtilmiştir.

**Tablo 2: Hastaların kültür sonuçlarında raporlanan mikroorganizmaların smear sonucundaki inflamasyon durumuna göre dağılımı**

Kültüre göre Mikroorganizmalar	Smear İnflamasyon	
	POZİTİF	NEGATİF
Gardnerella Vajinalis	35(%43.75)	9(%56.25)
Candida Albicans	28(%35)	1(%6.25)
Gram negatif basil	10(%12.5)	6(%37.5)
Trichomonas Vajinalis	4(%5)	0
Actinomyces İsraili	1(%0.125)	0
Bol Lökosit	1(%0.125)	0

Smear sonucunda inflamasyon saptanan 352 hastanın 58 (%16.4) tanesinde sitolojik olarak mikroorganizma saptanmış (Gardnerella Vajinalis; 28, Candida Albicans; 19, Trikomonas Vajinalis; 7, Actinomyces İsraili; 4) olup bu hastaların 25 tanesinde vajinal kültürde de üreme saptanmıştır

Sitolojik olarak Gardnerella Vajinalis raporlanmış 28 smear sonucunun vajinal kültür sonuçlarına bakıldığı zaman, 15'inde üreme pozitif, 13'ünde üreme negatif saptanmıştır. Sitolojik olarak Candidial vajinit raporlanmış 19 smear sonucunun vajinal kültür sonuçlarına bakıldığı zaman, 8'inde üreme pozitif, 11'inde üreme negatif saptanmıştır. Sitolojik olarak Trikomonas Vajiniti raporlanmış 7 smear sonucunun vajinal kültür sonuçlarına bakıldığı zaman, 2'sinde üreme pozitif, 3'ünde üreme negatif saptanmış ve farklı olarak diğer iki hastanın vajinal kültüründe ise gardnerella vajinalis üremiştir. Sitolojik olarak Actinomyces İsraili raporlanmış 4 smear sonucunun vajinal kültür sonuçlarına bakıldığı zaman, vajinal kültürlerinde üreme negatif olarak raporlanmıştır.



## Tartışma:

Serviko vajinal smear tarama testinin yapılış amacı serviksin premalign lezyonlarını tanımlamak ve servikal kanser insidansını azaltmak olup, Günümüzde bu şekilde büyük kitle taramaları yaparak premalign serviks lezyonları bulunan hastaları saptamak mümkün olabilmektedir. Bethesda 2001'de yapılan klasifikasyonda da belirtildiği üzere inflamasyon bulguları gösteren preparatlarda opsiyonel olarak organizma da belirtilebilmektedir.

Bu konu ile ilgili olarak literatürde yapılan çalışmalarda smear sonuçlarındaki inflamasyon bulgularının hastanın kliniği ile birlikte değerlendirildiğinde faydalı olabileceği görüşü hakimdir.

Bizde çalışmamızda vajinit yönünden asemptomatik olan kadınlardan alınan smear sonuçlarında inflamasyon belirtilen hastalarda, poliklinik pratiğinde vajinal kültür sonuçları ile olan uyumunu karşılaştırmayı amaçladık.

Servikal smear testinde olası enfeksiyon varlığı sitolojik kriterlere göre genellikle sitologlar tarafından non-spesifik servisit ve inflamatuvar değişiklikler olarak belirtilmektedir. Smear de inflamasyon olduğunun belirtilmesi, smearde white blood cell görüldüğü anlamına gelmektedir. Bu bulgular klinik yaklaşımlar için genellikle açık değildir ve bu hastaların yönetimi için uygun bir yaklaşım bulunmamaktadır. Çoğu kadın için zararsız olan asemptomatik vajinal enfeksiyonların da tedavi gerektirip gerektirmediği tartışmalı olup, bu durumun hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Eğer smearde şiddetli inflamasyon olduğu belirtilmişse enfeksiyon gibi nedenler araştırılmalıdır, hastalarda kültür ve tedavi gerekliliği akılda tutulmalıdır (6). Farklı toplumlarda farklı cinsel davranışlar ve farklı risk faktörlerine bağlı olarak bakteriyel vajinozisin prevalansı değişmekte olup, Bakteriyel vajinozisin tespiti için PAP smear testi %88.2 sensitivitesi, %98.6 spesifitesi ve %96.8 pozitif prediktif değeri olduğu gösterilmiştir (7). Giacomini ve ark'nın yaptığı çalışmada PAP smearin bakteriyel vajinozis tespitindeki sensitivitesi % 89, spesifitesi ise % 90 olarak bulunmuştur. Yaptıkları çalışmada klinik olarak bakteriyel vajinozis tanısı almış 145 kadının Pap smearında bulunan ipucu hücrelerine bakmış ve Pap smearin sensitivitesinin % 90, spesifitesinin % 97 olduğunu saptamışlardır (7,8).

Trikhomonas vajiniti için ise PAP smear testinin sensitivite, spesifite ve pozitif prediktif değeri sırasıyla %98, %96 ve %88 olarak bildirilmiştir (9). Bununla birlikte, trikhomonas enfeksiyonu tanısı olan kadınların % 70' inde Pap smearde sıklıkla squamöz hücre ve inflamatuvar atipi ile birlikte trikhomonasın gösterilebildiği belirtilmiştir (10).

Hillier ve ark'nın bakteriyel vajinozis tanısında Pap smearin gram boyamaya göre daha az spesifik olduğunu, çünkü Pap smear değerlendirilmesi için standardize edilmiş kriterlerin içinde rutin kullanıma sokulmadığını bildirmektedir. Benzer şekilde bakteriyel vajinozis tanısının en iyi şekilde servikal değil, vajinal spesmenlere göre konulacağını söylemektedirler (11,12).

Bu çalışmalar göre problem olan Pap smearin bakteriyel vajinozis veya başka genital enfeksiyonun tanısında değil, servikal displazi taramasında kullanılmak üzere dizayn edilmiş olmasıdır. Sonuç olarak patologlar smearde servikal hastalıklara odaklandığından enfeksiyon tanısında smearin sensitivitesi düşmektedir. Klinisyenler insidental olarak tespit edilen, benign, asemptomatik hastalığı tedavi etmek için kadınları ikna etmekte ve izlemekte güçlük çekmektedirler. Bunun yanında, çoğu kadın için zararsız olan asemptomatik hastalığın tedavi gerektirip gerektirmediği tartışmalıdır.

Bizim çalışmamızda ise vajinit yönünden asemptomatik olan 500 hastanın %70.4'ünde smear sonucu inflamasyon bulguları şeklinde raporlanmıştı. Bu hastaların vajinal kültür sonuçlarına baktığımız zaman ise ancak %22.7'sinde kültürlerde üreme saptanmıştır. Bu oran mevcut çalışmalar ile belirli derecede uyumsuzluk göstermektedir. Semptom göstermeyen 500 hastanın %29.6'sında ise inflamasyon bulgusu negatif olarak rapor edilmiştir. Bu hasta grubundan aldığımız vajinal kültürlerin %10.8'inde üreme olmasına rağmen, %89.1'inde üreme saptanmamış olup, bu oranlar kabul edilebilir oranlar olarak görünmektedir. Bu durumda smear sonucunda inflamasyon saptanmamış hastalarda vajinal kültürlerinde üreme olmaması ve vajinit halinin bulunmaması olağan durmaktır.

Ayrıca, bizim çalışmamızda smear sonuçlarında inflamasyon bulgusu saptanan hasta grubunun yaş ortalamasına baktığımızda 32.2 ve inflamasyon bulgusu saptanmayan grubun yaş ortalamasını 27.8 olması ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olması, yaş ilerledikçe vajinit olasılığının arttığını bize düşündürmektedir.

**Sonuç:** Smear sonucunda inflamasyon bulgusu saptanmayanlarda vajinal kültürde de üreme olasılığı düşük olmakta ve bu durum sitolojik incelemenin klinik muayene ile uyumlu olduğu sonucunu desteklemektedir. Ancak, vajinit yönünden asemptomatik olan hastaların smear sonucunda inflamasyon bulgusu saptananlarda, hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilerek tanıya yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Bunun sebebi olarak da smear tetkiki primer olarak serviksin premalign lezyonlarını saptamada geliştirilen bir tarama testi olmasına rağmen vajinit yönünden asemptomatik kadınların vajinit tedavisi planlanmasında göz önüne alınmaması gerektiği düşünülmektedir

**Referanslar:**

1. Schwebke JR, Richey CM, Weiss HL. Correlation of behaviours with microbiological changes in vaginal flora. *J Infect Dis* 1999;180:1632-6
2. Pybus V, Onderdonk AB. Microbial interactions in the vaginal ecosystem, with emphasis on the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Microbes Infect* 1999;1:285–92.
3. Owen MK, Clenney TL. Management of vaginitis. *AmFamPhysician* 2004; 70:2125-32.
4. Spiegel CA, Amsel R & Holmes KK. Diagnosis of bacterial vaginosis by direct Gram-stain of vaginal fluid. *J ClinMicrobiol* 1993; 18: 170–177.
5. Sobel JD. Desquamative inflammatory vaginitis: a new subgroup of purulent vaginitis responsive to topical 2% clindamycin therapy. *Am J ObstetGynaecol* 1994;171:1215–20.
6. Barouti E, Farzaneh F, Sene AA, Tajik Z, Jafari B. The Pathogenic Microorganisms in Papanicolaou Vaginal Smears and Correlation with Inflammation. *Journal of Family and Reproductive Health* Vol. 7, No. 1, March 2013
7. Platz-Christensen JJ, Larsson PG, Sundstrom E, Wiqvist N. Detection of bacterial vaginosis in wetmount, papanicolaou stained vaginal smears and in gram stained smears. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74:67-70.
8. Giacomini G, Calcani A, Moretti D & Cristofani R. Accuracy of cervical/vaginal cytology in the diagnosis of bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 1998; 25: 24–27.
9. Loo SK, Tang WY, Lo KK. Clinical significance of trichomonas vaginalis detected in papanicolaou smear: A survey in female social hygiene clinic. *Hong Kong Med J* 2009; 15:90-3.
10. Demirezen, S., Review of cytologic criteria of bacterial vaginosis: Examination of 2841 Papanicolaou-stained vaginal smears, *Diagnostic Cytopathology* 2003;29, 1-4.
11. Hillier SL, Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gyn* 1993;169: 455-459.
12. Hillier S, Holmes K. Bacterial vaginosis in Holmes K, Mardh P, Sparling F, et al (eds) *Sexually Transmitted Diseases* 2th ed. USA 1990. p:547-559

## *İzole Pons İnfarktlarında İlerleyici Defisite Neden Olan Faktörler*

### *The Causes of Progressive Worsening in Isolated Pontine Infarcts*

Eylem ÖZAYDIN GÖKSU\*0000-0001-8851-3094  
Sennur DELİBAŞ KATI\* 0000-0002-7174-3077  
Hamide MANSUROĞLU\*\*0000-0001-6467-2496  
Aysun TILTAK\* 0000-0001-8800-6308  
Aylin YAMAN\* 0000-0002-4364-934X

\*ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, NÖROLOJİ  
KLİNİĞİ

\*\*SİİRT DEVLET HASTANESİ

Yazışma Adresi: Eylem ÖZAYDIN GÖKSU  
ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ,  
NÖROLOJİ KLİNİĞİ  
e-mail: [eylemozaydin@hotmail.com](mailto:eylemozaydin@hotmail.com)

#### Öz

Bir Şubat 2019- 1 Şubat 2020 tarihleri arasında SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma hastanesine başvuran izole pons infarktı olan hastalar retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik özellikleri, vasküler risk faktörleri, klinik laboratuvar ve nöroradyolojik verileri kayıt edildi. Potansiyel kardiyembolik nedenli hastalar veya embolizmin bilinen diğer nedenlerine (diseksiyon vb) bağlı infarktı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar büyük arter hastalığı (BAH), baziler arter dal hastalığı (BADH), küçük damar hastalığı (KDH) olmak üzere etyolojik olarak 3 alt gruba ayrıldı. Tüm hastalar ilerleyici defisiti olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Toplam 31 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 61,8 ±1,07 (min:41 max: 80) idi. Hastaların %64,5'i erkekti. Ortalama Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği (NIHSS) 3,8± 2,8. Dokuz hastada ilerleyici defisit gözlemlendi. Yaş, cinsiyet, başlangıç NIHSS'leri, vasküler risk faktörleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Hastalar etyolojik nedene göre gruplandırıldığında 12 hastada BADH (%38,7), 10 hastada BAH (%32,3), 9 hastada KDH gözlemlendi. İlerleyici defisiti olmayan grupta en fazla BAH (8 hasta) gözlenirken, olan grupta BADH (5 hasta) daha fazla gözlemlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Her iki grup arasında infarkt bölgesi ve topografik lokalizasyonu açısından istatistiksel olarak bir anlamlı fark tespit edilmedi.

Çalışmamızda izole pons infarktı olan hastalarda ilerleyici defisit oranı %29 olarak bulunmuş ancak ilerleyici defisiti ön görmede anlamlı bir risk faktörü tespit edilememiştir. Bunun için prospektif daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Pons, pons infarktı, ilerleyici defisit

#### Abstract

Patients hospitalized in the Antalya Training and Research Hospital between February 1 2019- February 1 2020 were included in this study. The demographic information, vascular risk factors, clinical laboratory and neuroradiological findings were noted. Patients with high risk of cardioembolism and other causes of embolism such as dissection were excluded. Patients were categorized into 3 groups: large artery disease, basilar artery disease and small vessel disease. The patients were also categorized as having a progressive deficit or not. Thirty-one patients were included in this study. The mean age was 61,8 ±1,07 (min:41 max: 80) and 64.5% were male. The mean NIHSS score was 3,8± 2,8. Progressive deficit was seen in 9 patients. There was no statistically significant difference for age, gender, initial NIHSS score and vascular risk factors. Ten patients had large artery disease, 12 had basilar artery disease and 9 had small vessel disease as an etiology.

The most common cause of non-progressive pontine infarcts was large vessel disease (in 8 patients), while the most common cause of progressive pontine infarcts was basilar artery disease (in 5 patients) but the difference was insignificant. Neither the infarct zone nor the topographical localization differed between the two groups.

Progressive symptomatology was seen in 29% of pontine infarcts in our study but we could not identify any predictive factors for clinical progression. Further prospective studies are needed to see whether there are predicting factors for the clinical progression of pontine infarcts.

**Keywords:** Pons, pontine infarction, Progressive deficit

### **Giriş**

Akut serebrovasküler hastalıktan sonra nörolojik semptomların kötüleşmesi (ilerleyici defisit-İD), artan mortalite ve daha ciddi fonksiyonel bozukluklarla ilişkilidir [1, 2]. Daha önce yapılan çalışmalar nörolojik semptomların başlangıçtan 24 saat sonra gelişen İD sıklığının % 23,9 ile % 31 arasında değiştiğini bildirmiştir [3- 6]. İD, infarkt bölgesindeki fonksiyonun bozulması nedeniyle akut serebrovasküler hastalık başlangıcından sonra (genellikle başlangıçtan itibaren 72 saat içinde) ortaya çıkabilir veya sistemik nedenlerden dolayı gecikebilir [7]. İD'in altında yatan klasik mekanizmalar, baziler arterdeki ateromatöz bir plakta oluşan trombüsün ilerlemesini, arteriyel darlığı daralmasını, beyin ödeminin gelişmesini, tekrarlayan arterden artere embolizmi veya kollateral dolaşımın başarısızlığını içerir [7- 10].

Pons infarktları tüm iskemik inmelerin yaklaşık % 7'sini ve vertebrobaziler sistem infarktlarının yaklaşık % 15'ini oluşturur [7]. Tek taraflı pons infarktları genellikle saf motor inme, ataksik hemiparezi veya dizatri-beceriksiz el sendromu gibi laküner sendromlarla kendini gösterir [11- 13]. Nörolojik semptomların kötüleşmesini yansıtan İD, akut pons infarktı olan vakalarda nispeten yaygındır ve İD için farklı tanı ölçütlerine ve semptomların başlamasından önceki zaman aralığına bağlı olarak farklı raporlara göre % 14 ila % 35 arasında değiştiği gösterilmiştir [12, 14- 16].

Daha önce yapılan çalışmalar; klinik bozulmanın büyük damar hastalığında ve vertebrobaziler dolaşım bölgesinde daha sık saptanmasından dolayı farklı mekanizmaların farklı etiyolojik alt tiplerde ve lezyon yerlerinde klinik bozulmadan sorumlu olabileceğini düşündürmüştür. Bu bağlamda baziler arter aterosklerozunun pons infarktlarındaki bozulma ile ilişkisine bakılmış ve çelişkili sonuçlar saptanmıştır [13, 17, 18].

Bu nedenle; nöroradyolojik görüntüleme kullanarak etiyolojik alt tiplere ayrılan izole pons infarktı olan hastalarda lezyon topografisini sınıflandırarak İD gösteren pons infarktlarının risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

### **Metod**

Bir Şubat 2019- 1 Şubat 2020 tarihleri arasında Antalya eğitim ve araştırma hastanesi nöroloji kliniğinde hospitalize edilen hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışma için Antalya eğitim ve araştırma hastanesi etik kurulundan onam alındı (Karar no:4/7). Tek taraflı izole pons infarktı; difüzyon ağırlıklı görüntülerde (DAG) pons dışında eş zamanlı başka bir bölgede infarkt olmadan, sadece ponsta yer alan infarkt olarak tanımlandı. Bu hastalardan demografik özellikler, vasküler risk faktörleri, klinik, laboratuvar ve nöroradyolojik veriler toplandı. Koroner arter hastalığı (KAH), sigara kullanımı ve önceki inme öyküsü ile ilgili veriler hastaların tıbbi kayıtlarından elde edildi. Tüm hastalara beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) (DAG dahil) ve bilgisayarlı tomografik anjiyografi (BTA) yapıldı. Tüm hastaların elektrokardiyografisi (EKG), transtorasik ekokardiyografi (TTE) bulguları incelendi. İnme sonrası ilk 3 ay içinde yapılmış olan 24 saatlik Holter elektrokardiyografi bulguları ve etyolojiye yönelik yapılmış diğer araştırmalar kayıt edildi. Etiyolojik araştırması yetersiz olan hastalar ve ayrıca kardiyak veya başka emboli kaynağı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

BTA ve MR görüntüleme bulguları bu konuda uzman bir nöroloji hekimi tarafından değerlendirildi. İnfarkt yerine göre tüm hastalar etiyolojik alt tiplere ayrıldı. Hastalar;(i) baziler arterde  $\geq$  % 50 lümen çapında stenoz varsa büyük arter hastalığı (BAH), (ii) baziler arterde en az % 50 darlık ve potansiyel nedenler olmadan oluşan infarktlar baziler arter dal hastalığı (BADH), (iii) 15 mm den küçük, baziler arterde darlık ve potansiyel nedenler olmadan ortaya çıkan infarktlar küçük damar hastalığı (KDH) olarak üç gruba ayrıldı [19]. Pons infarktları segmental olarak üst, orta veya alt bölüm ve topografik lokalizasyonuna göre de anteromedial, anterolateral, tegmental, unilateral, multiple ve bilateral olmak üzere kategorize edildi.

Ulusal Sağlık Enstitü İnme Ölçeği (NIHSS) değerlendirildi. Klinik prezantasyonun ilk 5 gününde NIHSS skoru  $\geq$ 2 artan hastalar İD olarak tanımlandı [20]. Tüm hastalar İD'i olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı.

### **Bulgular**

Retrospektif olarak incelenen 84 hasta içinden kriterlere uygun olan toplam 31 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması  $61,8 \pm 1,07$  (min:41 max: 80) idi. Ortalama NIHSS'u  $3,8 \pm 2,8$  ve hastaların %64,5'i erkekti. Dokuz hastada İD gözlemlendi. Yaş, cinsiyet, başlangıç NIHSS'ları, her iki grup arasında farklı değildi. HT, DM, koroner arter hastalığı (KAH) hiperlipidemi (HPL), kronik böbrek hastalığı (KBH) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi. Laboratuvar sonuçları incelendiğinde (kan şekeri, hemogram, HbA1c, ürik asid, kreatin, C-reaktif protein, kolesterol (KOL), düşük dansiteli protein (LDL), yüksek dansiteli protein (HDL), trigliserid (TG)) her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi.

Tüm hastalar etiyolojik nedene göre gruplandırıldığında 12 hastada BADH (%38,7), 10 hastada BAH (%32,3), 9 hastada KDH gözlemlendi. İD olmayan grupta 8 hasta ile en fazla BAH gözlenirken İD olan grupta 5 hasta ile BADH daha fazla gözlemlendi, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Lokalizasyon olarak incelendiğinde infarktlar en sık orta ponsta gözlenirken (13 hasta; %41,9) topografik lokalizasyon açısından en sık anteromedial bölgede gözlemlendi (21 hasta; %67,7). Her iki grup arasında infarkt bölgesi ve topografik lokalizasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 1).

**Tablo 1:** Tüm hastaların demografik özellikleri, vasküler risk faktörleri, lokalizasyonları ve etiyolojik subtipleri

	Tüm hastalar	İlerleyen defisiti olmayan hastalar	İlerleyen defisiti olan hastalar	p
<b>Yaş</b>	61,8	60,5	65	0,40
<b>Cinsiyet</b>	11 K (%35,5) 20 E (%64,5)	7 K (%31,2) 15 E (%68,2)	4 K (%44,4) 5 E (%55,6)	0,68
<b>Segment</b>				
Üst	8 (%25,8)	6 (%27,3)	2 (%22,2)	0,90
Orta	13 (%41,9)	8 (%36,4)	5 (%55,6)	
Alt	10 (%32,3)	8 (%36,4)	2 (%22,2)	
Anteromedial	21 (%67,7)	16 (%72,7)	5 (%55,6)	0,50
Anterolateral	6 (%19,4)	3 (%13,6)	3 (%33,3)	
Tegmental	4 (%13,9)	3 (%13,6)	1 (%11,1)	
Unilateral multiple	-	-	-	
Bilateral	-	-	-	
<b>Etyoloji</b>				
KDH	9 (%29)	7 (%31,8)	2 (%22,2)	0,88
BADH	12 (%38,7)	7 (%31,8)	5 (%55,6)	
BAH	10 (%32,3)	8 (%36,4)	2 (%22,2)	
<b>Risk faktörleri</b>				
HT	28 (%90,3)	20 (%90,9)	8 (%88,8)	1,00
DM	18 (%58,1)	15 (%68,1)	3 (%33,3)	0,14
KAH	11 (%35,5)	9 (%40,9)	2 (%22,2)	0,42
Geçirilmiş SVH/GİA	7 (%22,6)	6 (%27,2)	1 (%11,1)	0,63
Sigara kullanımı	5 (%16,1)	4 (%18,1)	1 (%11,1)	1,00
KBH	9 (%29)	6 (%27,2)	3 (%33,3)	1,00
HPL	24 (%77,4)	16 (%72,7)	6 (%66,6)	0,63
Olay öncesi Antiagregan kullanımı	16 (%51,6)	13 (%59)	3 (%33,3)	0,43
Olay öncesi Antilipidemik kullanımı	3 (%9,6)	1 (%4,5)	2	0,18
<b>Geliş NIHSS</b>	3,8	4,4	2,4	0,08

(KDH: küçük damar hastalığı, BADH: basiller arter dal hastalığı, BAH: büyük arter hastalığı, HT: hipertansiyon, DM: diabetes mellitus, KAH: koroner arter hastalığı, SVH: serebrovasküler hastalık, GİA: geçici iskemik atak, HPL: hiperlipidemi, KBH: kronik böbrek hastalığı)

## Tartışma

Çalışmamızda, izole pons infarktı geçiren hastaların % 29'unda İD gözlemlendi. Benzer şekilde dizayn edilen, 2017 de Gökçel ve ark tarafından yapılan çalışmada İD oranı %19,2 olarak tespit edilirken, nörolojik ilerlemenin tanımı için farklı kriterler kullanan başka çalışmalarda pons infarktı olan hastalarda bu oran % 10-60 arasında bildirilmiştir [7, 21].

Çalışmamız BADH'nin izole pons infarktlarında en sık görülen alt tip olduğunu doğrulamıştır (17, 19). BADH için, büyük kalibreli penetran arterlerin ağzındaki ateromatöz lezyonlardan kaynaklanan azalmış perfüzyon, ateromatöz bir lezyondan trombüs yayılması ve yakın komşu pontin dallarında rekürrens bildirilmesi nörolojik ilerlemenin mekanizması olarak düşünülmüştür [12, 22]. Ancak literatürden farklı olarak bizim çalışmamızda bu alt tip İD ile ilişkili bulunmamıştır [13, 17]. 2012'de Oh ve ark tarafından yapılan çalışmada alt pons lezyonlarının pons infarktlarında İD ile ilişkili olduğu göstermesine karşın, küçük bir örneklem büyüklüğüne sahip başka bir çalışmada, lezyonun progresyonu ve rostralkaudal yerleşimi arasında bir ilişki saptanmamıştır [17, 21]. Bizim çalışmamızda nöroradyolojik bulgulara göre gruplandırılan etiyolojik alt tiplerde infarkt lokalizasyonu en sık orta segment ve anteromedial bölgede gözlenmiş, ancak inme alt tipleri, infarkt lokalizasyonu ve infarktın bulunduğu segment açısından değerlendirildiğinde Gökçel ve ark.'nın yaptıkları çalışmaya benzer şekilde İD ile arasında bir ilişki tespit edilememiştir [21].

Çok yaşlı hastaların olduğu, laküner infarktların klinik sendromlarını, risk faktörlerini ve lokasyonlarını karşılaştıran bir çalışmada, pons lokalizasyonunda yer alan infarktlar % 9- 20,5 arasında saptanmasına karşın, pons infarktlarında yapılan diğer çalışmalarda hastaların çok yaşlı olmadığı gösterilmiştir [17, 21, 23]. Bizim çalışmamızda da benzer olarak yaş ortalaması 61,8 olarak saptanmıştır. İD olan hastalarda kadın cinsiyetin hormonlara bağlı olarak daha sık olduğu öne sürülmüş olsa da çalışmamızda cinsiyet açısından değerlendirildiğinde; erkek oranı daha sıktı (%64,5) ve cinsiyet ile İD arasında ilişki saptanmamıştır [24].

Kronik hipertansiyon ve muhtemelen diyabet ve hiperviskozite, mikrovasküler işlevi ve kan akışını bozar. Bu, mikro damar sisteminin iskemik bölgelere kollateral dolaşım sağlama potansiyelini muhtemelen azaltır. Dolaşım, ya emboli geçişi (arınma potansiyeli anlamına gelir) ya da yeterli kan akışı sağlayan kollateral dolaşım ile iyileştirilir. Bu nedenle ilerleme, büyük olasılıkla azalmış perfüzyon ve / veya iskemik bölgelere yeterli kollateral kan akışının hızlı gelişimi için azalmış potansiyel ile açıklanmaktadır [25]. Oh ve ark'nın yaptıkları çalışmada akut pons infarktlı olgularda HT varlığının İD ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ancak biz vasküler risk faktörleri içinde en sık gözlenen HT'nun İD ile ilişkisini gösteremedik [17].

Akut inmeden sonra progresif bir seyir, arter içi trombüsün yayılmasına bağlı olarak iskemik ödemin uzaması ile de açıklanabilir [26]. Caplan, progresif inme geçiren hastaların aspirin veya trombosit yapışmasını ve agregasyonunu azaltan diğer ajanlarla tedavi edilmesini önermiştir [27]. Bununla birlikte, antikoagülan ajanların veya aspirinin ilerleyen veya dalgalanan inme seyri üzerindeki etkileri tartışmalıdır [11, 17]. Çalışmamızda, İD olmayan grupta her ne kadar hastalık başlamadan önce antiagregan kullanımı daha fazla saptanmış olsa da İD ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

Örneklem büyüklüğü küçük düzeyde olan bu çalışma retrospektif olarak dizayn edilmiş bir çalışmadır. Bu durum çalışmamıza kısıtlamalar getirmektedir. Literatüre benzer şekilde nöroradyolojik olarak etiyojik gruplara ayrılmış olsa da hastaların çoğunda bozulmadan sonra tekrar MRG yapılmamıştır ve görüntüleme çalışmalarında progresyonun nedeni belirgin değildir.

Sonuç olarak; bu çalışma da İD'in sık gözleendiği pons infarktlarında İD'i ön görmede anlamlı bir risk faktörü tespit edilememiştir. Ancak izole pons infarktlarında nispeten yaygın görülen İD'i öngörmek açısından prospektif daha fazla örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

## REFERENCES

1. Davalos A, Cendra E, Teruel J, Martinez M, Genis D. Deteriorating ischemic stroke: risk factors and prognosis. *Neurology*. 1990; 40: 1865-1869.
2. Toni D, Fiorelli M, Gentile M et al. Progressing neurological deficit secondary to acute ischemic stroke: a study on predictability, pathogenesis, and prognosis. *ArchNeurol*. 1995; 52: 670–675.
3. Tei H, Uchiyama S, Ohara K, Kobayashi M, Uchiyama Y, Fukuzawa M. Deteriorating ischemic stroke in 4 clinical categories classified by the Oxford shire Community Stroke Project. *Stroke*. 2000; 31: 2049–2054
4. De Graba TJ, Hallenbeck JM, Pettigrew KD, Dutka AJ, Kelly BJ. Progression in acute stroke: value of the initial NIH Stroke Scale score on patient stratification in future trials. *Stroke*. 1999; 30: 1208–1212.
5. Nakamura K, Saku Y, Ibayashi S, Fujishima M. Progressive motor deficits in lacunar infarction. *Neurology*. 1999; 52: 29–33.
6. Serena J, Leira R, Castillo J, Pumar JM, Castellanos M, Davalos A. Neurological deterioration in acute lacunar infarctions: the role of excitatory and inhibitory neurotransmitters. *Stroke*. 2001; 32: 1154–1161.
7. Saia V, Pantoni L. Progressive stroke in pontine infarction. *Acta Neurol Scand*. 2009; 120: 213–215.
8. Sumer M, Ozdemir I, Erturk O. Progression in acute ischemic stroke: frequency, risk factors and prognosis. *J ClinNeurosci*. 2003; 10: 177–180.
9. Fisher M, Garcia JH. Evolving stroke and the ischemic penumbra. *Neurology*. 1996; 47: 884–888
10. Kunz S, Griesse H, Busse O. Etiology and long-term prognosis of unilateral paramedian pontine infarction with progressive symptoms. *EurNeurol*. 2003; 50: 136–140.
11. Kim JS, Lee JH, Im JH, Lee MC. Syndromes of pontine base infarction: a clinical-radiological correlation study. *Stroke*. 1995; 26: 950–955.
12. Bassetti C, Bogousslavsky J, Barth A, Regli F. Isolated infarcts of the pons. *Neurology*. 1996; 46: 165–175.
13. Kim JS, Cho KH, Kang DW, Kwon SU, Suh DC. Basilar artery atherosclerotic disease is related to subacute lesion volume increase in pontine base infarction. *Acta Neurol Scand*. 2009; 120: 88–93.
14. Vemmos KN, Spengos K, Tsvigoulis G, et al. Aetiopathogenesis and long-term outcome of isolated pontine infarcts. *J Neurol* 2005; 252: 212-217.
15. Nighoghossian N, Rylvlin P, Trouillas P, et al. Pontine versus capsular pure motor hemiparesis. *Neurology* 1993; 43: 2197-2201.
16. Aoki J, Iguchi Y, Kimura K, et al. Diameter of the basilar artery may be associated with neurological deterioration in acute pontine infarction. *Eur Neurol* 2010; 63: 221-226
17. Oh S, Bang OY, Chung CS, Lee KH, Chang WH, Kim GM. Topographic location of acute pontine infarction is associated with the development of progressive motor deficits. *Stroke* 2012 43(3): 708–713.
18. Yamamoto Y, Ohara T, Hamanaka M, et al. Characteristics of intracranial branch atheromatous disease and its association with progressive motor deficits. *J Neurol Sci* 2011; 304: 78-82
19. Huang R, Zhang X, Chen W, Lin J, Chai Z, Yi X. Stroke subtypes and topographic locations associated with neurological deterioration in acute isolated pontine infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016 25(1): 206–213.
20. Kumar AD, Boehme AK, Siegler JE, Gillette M, Albright KC, Martin-Schild S. Leukocytosis in patients with neurologic deterioration after acute ischemic stroke is associated with poor outcomes. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013 22(7): e111–e117.
21. Gökçal E, Niftaliyev E, Baran G, Deniz Ç, Asil T. Progressive deficit in isolated pontine infarction: the association with etiological subtype, lesion topography and outcome. *Acta Neurologica Belgica* 2017 117(3), 649–654.
22. Kaps M, Klostermann W, Wessel K, Bruckmann H. Basilar branch disease presenting with progressive pure motor stroke. *Acta Neurol Scand* 1997 96(5): 324–327
23. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons J, Oliveres M, Targa C. Lacunar infarcts in patients aged 85 years and older. *Acta Neurol Scand* 2000 101(1): 25–29
24. Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression. *Stroke*. 2004; 35: 1421–1425
25. Caplan LR. Worsening in ischemic stroke patients: is it time for a new strategy? *Stroke*. 2002; 33: 1443–1445
26. Caplan LR. Treatment of “progressive” stroke. *Stroke*. 1991; 22: 694–695
27. Caplan LR, Amarenco P, Rosengart A, et al. Embolism from vertebral artery origin occlusive disease. *Neurology*. 1992; 42: 1505–1512

## *Gebeliğin Neden Olduğu Hipertansiyon Olgularında Tanı, Tedavi Protokolleri, Maternal- Fetal Klinik İzlem Sonuçları, Komplikasyonlar ve Prognoz*

### *Diagnosis, Treatment Protocols in Pregnancy Caused Hypertension Cases, Maternal-Fetal Clinical Follow-up Results, Complication sand Prognosis*

Eren AKBABA\* 0000-0002-4724-0779

\* Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Doğum AD, Muğla,

Yazışma Adresi: Eren AKBABA

Adres: Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Doğum AD, Muğla,

e-mail: [erenakbaba@gmail.com](mailto:erenakbaba@gmail.com)

#### Öz

**Amaç:** Bizim bu çalışmadaki amacımız; gebeliğin neden olduğu hipertansiyon tanısı ile hastanemizde takip, tedavi ettiğimiz olguların maternal, fetal klinik izlem sonuçlarını, maternal, fetal komplikasyonları ve prognozlarını bildirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** 01.04.2002 — 01.07.2003 tarihleri arasında İstanbul Zeynep Kamil Hastanesi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde gebeliğin neden olduğu hipertansiyon tanısı konan gebeler çalışma kapsamına alındı. Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon hastaları preeklampsi, ağır preeklampsi, eklampsi, HELLP olarak ana gruplara ayrıldı. Tüm hastaların tedavi protokolleri, doğum şekilleri, bebek doğum ağırlıkları, maternal-fetal komplikasyonlar kayıtlı edildi. Hipertansif gebe grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak analiz edildi.  $P < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Nisan 2002- Temmuz 2003 tarihleri arasında gebeliğin neden olduğu hipertansiyon tanısı konan 750 gebe incelendi. Hastaların %48.5'i preeklampsi, %35.5'i ağır preeklampsi, %9.9'u HELLP, %6.1'i eklampsi hastaydı. Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon hastalarının şiddetli olan gruplarını oluşturan hastalar daha gençti ve tanı konan gebelik haftası daha erken olarak saptandı ( $p < 0.05$ ). Şiddetli preeklampsi hastalarında doğum şekli olarak sıklıkla sezaryen uygulandı. Şiddetli olmayan grupta vajinal doğum oranı şiddetli gruptan ileri dercede anlamlı olarak yüksekti ( $p = 0.001$ ). Ölümün en sık nedeni prematüreydi, 24-28 gebelik haftaları arasında doğum yapan olguların %70.7 si erken neonatal dönemde öldü. Eklampsi hastalarının %71.8 ( $n=33$ )'i antepartum, %28.2 ( $n=13$ )'i postpartum ilk 48 saat içinde konvülsiyon geçirdi. Ağır preeklampsi, dissemine intravasküler koagülopati, serebral hemoraji nedeni ile 1 maternal ölüm oldu.

**Sonuç:** Perinatal-maternal morbidite ve mortaliteyi belirleyen en önemli etken preeklampsinin şiddetidir. Antenatal gebelik takiplerinin, düzenli ve kaliteli bir düzeyde yapılması, erken tanı ve uygun yönetim hem perinatal hem de maternal mortalite ve morbiditeyi olumlu yönde etkileyecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Preeklampsi, HELLP, Eklampsi.

#### Abstract

**Goal:** Our aim in this study; To report the maternal and fetal clinical follow-up results, maternal and fetal complications and prognoses of the cases we treated in our hospital with the diagnosis of hypertension caused by pregnancy.

**Material and Methods:** Pregnant women diagnosed with pregnancy-induced hypertension at Istanbul Zeynep Kamil Hospital Obstetrics and Pediatrics Training and Research Hospital between 01.04.2002 - 01.07.2003 were included in the study.

Geliş Tarihi: 10/03/2021  
Kabul Tarihi: 31/03/2021



Hypertension patients caused by pregnancy were divided into main groups as preeclampsia, severe preeclampsia, eclampsia, and HELLP. Treatment protocols, delivery types, baby birth weights, and maternal-fetal complications of all patients were recorded. Differences between hypertensive pregnant groups were analyzed statistically. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

**Results:** 750 pregnant women diagnosed with pregnancy-induced hypertension between April 2002 and July 2003 were studied. 48.5% of the patients were preeclampsia, 35.5% severe preeclampsia, 9.9% HELLP, 6.1% eclamptic patients. Patients in the severe group of hypertension patients caused by pregnancy were younger and the week of gestation diagnosed was found to be earlier (p <0.05). Cesarean section was frequently applied as the delivery method in patients with severe preeclampsia. In the non-severe group, the rate of vaginal delivery was significantly higher than the severe group (p = 0.001). The most common cause of deaths was premature, 70.7% of the cases who gave birth between 24-28 weeks of gestation died in the early neonatal period. Of the eclamptic patients, 71.8% (n = 33) had ante partum and 28.2% (n = 13) had convulsions with in the first 48 hours postpartum. One maternal death occurred due to severe preeclapsia, disseminated intravascular coagulopathy and cerebral hemorrhage.

**Conclusion:** The most important factor determining perinatal-maternal morbidity and mortality is the severity of preeclampsia. Regular and high quality antenatal pregnancy follow-ups, early diagnosis and appropriate management will positively affect both perinatal and maternal mortality and morbidity.

**Keywords:**Preeclampsia, HELLP, Eclampsia.

## Giriş

Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon, kanama, enfeksiyon ile birlikte maternal morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerinden biridir. Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon etiolojisi tam olarak bilinmeyen, birçok belirti ve bulgunun toplandığı kompleks bir semptomlar bütünü olarak kabul edilir. Bu nedenle hastalığa bir isim bulmakta zorlanılmıştır. Başlıca kullanılan isimler: preeklampsi, toksemi, gestoz, toksikoz, gestasyonel hipertansiyon, proteinürik hipertansiyondur(1). Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan denovo hipertansiyon ve proteinüri (>300 mg/gün); veya maternal organ disfonksiyonu (böbrek yetmezliği, karaciğer tutulumu dahil, nörolojik veya hematolojik komplikasyonlar); veya uteroplasental disfonksiyon (potansiyel fetal büyüme kısıtlamasına neden olur) bunlardan birinin eklenmesiyle tanı alır.

Hipertansiyon, 20.gelibek haftasından sonra veya erken post partum dönemde en az 5 dakika dinlendikten sonra 4 saat aralıkta elde edilen iki kan basıncı değerinin, 140/90 mmHg'nın üstüne çıkması veya 20.gelibek haftasından önce ölçülen kan basıncı değerinden sistolik 30mmHg veya daha yüksek, diyastolik 15mmHg veya daha yüksek ölçülmesi hipertansiyon olarak kabul edilmektedir(2). Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon yalnız insan türüne özgü bir hastalıktır, çoğunlukla nullipar kadınlarda gelişir, sosyo ekonomik durum, ırksal farklılıklarla sıklığı değişmekle birlikte gebeliklerin %7-10'unda görülür. Diğer risk faktörleri: Çoğul gebelikler, önceki bir hamilelikte preeklampsi, kronik hipertansiyon, pregestasyonel diyabet, gestasyonel diyabet, trombofili, sistemik lupus eritematoz, obesite, anti fosfolipid antikor sendromu, 35 yaşında veya daha büyük anne yaşı, böbrek hastalığı, yardımcı üreme teknolojisi ile gebe kalınmasıdır(3).

Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon; utero plasental dolaşım dahil olmak üzere birçok organ sisteminde gelişen patolojik damar lezyonları ve vazospazm ile mikrovasküler yataktaki koagülasyon sisteminin aktivasyonu, artmış trombosit aktivasyonu ve buna bağlı trombosit tüketimi ile birlikte görülmektedir(4). Modern tıptaki gelişmelere rağmen sistemik bir hastalık olan gebeliğin neden olduğu hipertansiyon maternal morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Hastalık aynı zamanda prematürite, oligo hidramnios, dekolman plasenta, intrauterin gelişim kısıtlılığı sebebi olması nedeni ile fetal morbidite ve mortaliteyi artırır. Hastalığın şiddeti maternal, fetal morbidite ve mortaliteyi etkileyen temel faktör olmakla birlikte; erken tanı, hastanın takip, tedavi edildiği merkezin bilgi, tecrübe birikimi, teknik yeterliliği de prognozda çok önemlidir(5).

Bizim bu çalışmadaki amacımız; gebeliğin neden olduğu hipertansiyon tanısı ile hastanemizde takip, tedavi ettiğimiz olguların maternal, fetal klinik izlem sonuçlarını, maternal, fetal komplikasyonları ve prognozlarını bildirmektir.

## Materyal Yöntem

01.04.2002 — 01.07.2003 tarihleri arasında İstanbul Zeynep Kamil Hastanesi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Doğum Kliniğinde gebeliğin neden olduğu hipertansiyon tanısı konarak takip, tedavi edilen tüm gebeler çalışma kapsamına alındı. Çalışmamıza 10 Mart 2002 tarihinde İstanbul Zeynep Kamil Hastanesi Başhekimliği ve şefler kurulunun etik onayı alınarak başlanmış tez çalışmasıdır. Bu tez çalışması prospektif olarak toplam 750 gebenin değerlendirildiği tez çalışmasıdır. Tüm gebelerin anamnezi alındı, fizik ve pelvik muayenesi yapıldı. Ultrason ve laboratuvar değerleri kayıt edildi. Diyastolik kan basıncının 4 saat aralıkta ölçümünde 90mmHg'dan yüksek bulunması veya önceden tansiyonu bilinen, sistolik kan basıncında 30mmHg, diastolik kan basıncında 15mmHg veya daha fazla artış kaydedilen veya daha önce kan basıncını bilmeyen gebelerde 20. gebelik haftasından sonra 140/90mmHg veya daha yüksek bir kan basıncının saptanması hipertansiyon olarak kabul edildi. Tüm olgular hastalığın ağırlığını saptamak ve maternal fetal değerlendirmeyi yapabilmek amacı ile hospitalize edildi.

Olgular aşağıdaki kriterlere göre gebeliğin neden olduğu hipertansiyon hastaları preeklampsi, ağır preeklampsi, eklampsi , HELLP olarak ana gruplara ayrıldı(6).

**I.Gestasyonel hipertansiyon:** Tansiyon arteriyel 140/90-160/100 mmHg arasında, proteinüri<0.3g/dl, end organ hasar bulgusu olmayan, puerperiumdan sonra kan basıncı normale dönen hastalar.

## II. Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon:

**Preeklampsi:** Diastolik kan basıncı 90-100mm/Hg arasında, sistolik kan basıncı 140-160mmHg arasında, 24 saatlik idrarda >0.3g/lt proteinüri varlığı olan hastalar.

**Ağır preeklampsi:** Antihipertansif tedavinin başlanmadığı durumda, gebe yatak istirahatinde iken 4 saat ara ile yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının  $\geq 160$  mmHg yada diastolik kan basıncının  $\geq 110$  mmHg olması, trombositopeni olması (trombosit sayısı  $< 100.000/\mu\text{mikrolitre}$ ),karaciğer fonksiyonlarının bozulması(Karaciğer enzimlerinin kan düzeylerinin normal sınırların iki kat üzerine çıkması), başka bir tanı ile açıklanamayan süregelen şiddetli sağ üst kadranda ağrısının varlığı yada tedaviye yanıt vermeyen epigastrik ağrının olması veya her ikisinin birlikte olması, progressif böbrek yetmezliğinin olması (Serum kreatinin konsantrasyonunun  $>1,1$  mg/dL olması yada başka bir böbrek hastalığının yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki kat artması), pulmoner ödem, yeni başlayan serebral ve görme bozukluklarının olması.

**III. Kronik hipertansiyon:** Daha önce bilinen hipertansiyonu olan ya da 20. Gebelik haftasından önce en az 2 kez  $<140/90$ mmHg tansiyon aretriyalin ölçümü veya puerperium sonrası hipertansiyonu devam edenler.

**IV:Süperempozepreeklampsi:** Kronik hipertansiyona preeklampsinin eşlik ettiği durumlar.

**V. Eklampsi:** Yukardaki klinik durumlardan herhangi birine konvülsiyonun eklendiği durumlardır.

**VI. HELLP:** Trombositopeni: $100.000 /\text{mm}^3$  'ün altında, artmış AST,ALT : 70 Ü/L veya üzeri, artmış LDH seviyesi: 600 Ü/L veya üzeri, artmış bilirubin seviyesi :1.2 mg/ dl veya üzeri.

Hastanemizde takip ettiğimiz preeklampsi gebelerden>37 haftalık tanı alanlara doğum kararı verildi.<37 hafta gebelere yakın izlem planlandı.Preeklampsi tanısıyla birlikte erken doğum tehditi ya da erken doğum eylemi tanısı konanlarda tokolitik ajan olarak MgSO4(Magnesium sülfat) tercih edildi.

Ağır preeklampsi, HELLP tanısı alan hastalara profilaktik MgSO4 başlandı ve tedaviye postpartum 24 saat devam edildi. Bu hastalardan gebelik haftaları 34.hafta ve üzerinde olanların gebelikleri 24 saat içinde sonlandırıldı, gebelik haftaları 32-34 hafta arasında olanların steroid tedavisi bittikten sonra gebelikleri 24 saat içinde sonlandırıldı, gebelik haftaları 28-32 haftalar arasında olanların tedavi şekli izlem süresince hastanın verdiği klinik cevaba göre ayarlandı. Ekspektan yaklaşım yerine agresif yaklaşım(hemen doğum) ön planda tutuldu.

Konvülsiyon profilaksisi gerektiğinde 6 gr iv (20 dakika da) yükleme dozundan sonra iv olarak saatte 2 gr MgSO4 perfüzyonu uygulandı (Sibai protokolü). MgSO4 dozu body mass index ya da gebelik haftasından bağımsızdı. MgSO4 tedavisi alanlar entoksikasyon yönünden bilinç durumu, dakika solunum sayısı, patella refleksi varlığı,intra uretral kateter uygulanarak saatlik idrar çıkışı, 6 saattara ile kan magnezyum düzeyi bakılarak izlendi.

Antihipertansif olarak, Nifedipin10mg (30-120mg/gün/po), atenolol 50mg (50mg/gün/po) veya alfa metildopa 250mg(500-2000mg/gün/po) kullanıldı.

Eklampsi tanısı almış hastalara terapötik amaçlı MgSO4 başlandı. İlk 24 saat içerisinde gebelik sonlandırıldı. Postpartum 24 saat magnezyum sülfat tedavisine devam edildi.

Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon tanılı tüm hastalarda doğum şekli olarak öncelikle vajinal doğum tercih edildi. Travayda olmayan gebelere vajinal doğum için %1'lik oksitosinle indüksiyon uygulandı, 24 haftalık ve altındaki doğum yaptırılacak gebelerle intrauterin ölü fetüslerde serviks olgunlaşması için vajinal misoprostol kullanıldı.

Tüm yenidoğanlar çocuk hekimi tarafından değerlendirildi. Perinatal sonuçlar açısından 1.ve 5.dakika apgar değerleri, doğum şekli ve kiloları, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip gerekliliği ve süresi kaydedildi. Doğum ağırlığına bakılmaksızın 37. gebelik haftası altındaki olgular preterm doğum olarak tanımlandı.

Veriler, Statistical Package for Social Science (SPSS) 20.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) kullanılarak analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanıldı. Sürekli veriler ortalama  $\pm$  standart sapma ve kategorik veriler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Normal dağılıma sahip parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t testi, normal dağılım göstermeyenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve Fisher Exact Chi-Square testi kullanıldı. Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel anlamlılık düzeyi "p" değeri ile yorumlandı. P <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Nisan 2002- Temmuz 2003 tarihleri arasında gebeliğin neden olduğu hipertansiyon tanısı konan 750 gebe incelendi.

Hastaların gruplara göre dağılımı Tablo.1 de belirtilmiştir. Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon tanısı alan hastaların yarısından fazlasını n=386(%51.5) şiddetli olan gruplar oluşturmaktadır.

Tablo1. Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon alt gruplarının dağılımı

Preeklampsi, n(%)	364 (%48.5)
Ağır Preeklampsi, n(%)	266 (%35.5)
HELLP, n(%)	74(%9.9)
Eklampsi, n(%)	46(%6.1)

Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon tanısı konan hastaların gruplara göre demografik özellikleri Tablo 2 de belirtildi. Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon hastalarının şiddetli olan gruplarını oluşturan hastalar daha gençti ve tanı konan gebelik haftası daha erken olarak saptandı. Ayrıca şiddetli PE hastalarında doğum şekli olarak sıklıkla sezaryen uygulandı. Şiddetli olmayan grupta vajinal doğum oranı şiddetli gruptan ileri dercede anlamlı olarak yüksekti.

Tablo 2. Grupların genel demografik özellikleri

	Preeklampsi (PE)	Ağır PE	HELLP	Eklampsi	p
Yaş(yıl)	25.1±5.8	23.2±5.1	23.2±3.8	21.6±3.8	p>0.05
Parite, n	1.9±0.5	1.1±0.8	1.3±0.6	0.4±0.6	p=0.03
Tekil gebelik, n(%)	345(94.8)	255(95.9)	72(98.6)	43(95.6)	p>0.05
Çoğul gebelik, n(%)	19(5.2)	11(4.1)	1(1.4)	2(4.4)	p>0.05
Gebelik haftası	35.5±2.9	31.5±4.1	32.6±3.5	31.1±3.1	p=0.03
Vajinal doğum n,%	219(80.2)	67(25.3)	17(23)	3(6.5)	p=0.001
Sezaryen n,%	54(19.8)	198(74.7)	57(77)	43(93.5)	p=0.001

Değerler ortalama ± standart sapma, sayı ve (%) olarak ifade edildi.

Preeklampsi tanısı konup takip sırasında klinik ve laboratuvar olarak şiddetli forma dönüş yapan hastaların dağılımı Tablo 3. de belirtildi.

Tablo 3. Preeklampsiden şiddetli forma dönüş yapan hastaların dağılımı.

	Preeklampsi (n=364)			
	Ağır PE	HELLP	Eklampsi	Toplam
n (%)	31(7.5)	16(4.2)	1(0.2)	48(13.1)

Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon hastalarının başlıca fetal sonuçları Tablo 4 de özetlendi. Şiddetli hipertansiyon grubunda fetal sonuçlar daha olumsuzdu. 24-28 gebelik haftaları arasında doğum yapan olguların %70.7 si erken neonatal dönemde öldü.29-32 gebelik haftası arasındaki bebeklerin %10.7'si ,>32. gebelik haftasında doğum yapanların % 0.7'de erken dönem fetal ölüm gerçekleşti. Ölümünün en sık nedeni prematüreydi. Ölen fetüslerin %95.5 'inin fetal doğum ağırlığı <1000 gramdı.

Tablo 4. Hipertansif gebelerin fetal sonuçları ve komplikasyonlar.

	Preeklampsi	Ağır PE	HELLP	Eklampsi	p
İntrauterin gelişim geriliği (IUGR), n%	7(1.9)	61(22.9)	4(5.4)	11(23)	p=0.001
Oligohidramnios, n%	15(4.1)	103(38.8)	6(8.1)	5(10.9)	p=0.03
Ortalama bebek doğum ağırlıkları (g±sd)	3028±500.4	1913±366	1904±719	1611±617	p=0.01
Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, n%	7(1.9)	49(18.4)	11(14.9)	11(28.9)	p=0.01
Respiratuar distress sendrom(RDS)n%	5(1.4)	35(13.1)	8(10.8)	10(21.7)	p=0.01
Sepsisn%	3(0.8)	9(3.3)	7(9.5)	2(4.4)	p=0.02
Perinatal mortalite(n yüzbinde)	8(2)	19(7)	5(6)	5(10)	p=0.02
İntrauterin ölüm tanısı olan hipertansifgebe n%	0	15(5.2)	6(8.1)	1(2.2)	n/s
Travay takibinde fetal ölüm	1(0.3)	4(1.5)	1(1.3)	0	n/s

Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon tanısı alan hastalarda gelişen maternal komplikasyonların başlıcaları Tablo. 5' de özetlendi. En sık komplikasyon dekolman plasenta idi.8 hasta daha donanımlı erişkin yoğun bakımı olan merkeze sevk edildi bunlardan 3 ü ağır preeklampsi, 5'i HELLP tanılıydı. Ayrıca bu 8 hastanın 4'üdissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ,1 hasta akut böbrek yetmezliği (ABY), 1 hasta pulmoner ödem, 2 hasta pulmoner tromboemboli tanılıydı.

Tablo 5. Maternal komplikasyonlar.

	Preeklampsisi	Ağır PE	HELLP LP	Eklampsisi	p
Dekolman plasenta, n%	11(3)	18(7.8)	7(12.6)	4(8.8)	p=0.04
Akut böbrek yetmezliği, n%	3(0.8)	19(7)	6(8.1)	0	n/s
Dissemine intravasküler koagülasyon (DIK)	0	3(1.3)	2(3.6)	0	n/s
Sezaryan histerektomi	0	2(0.8)	1(1.8)	0	n/s
Materanal mortalite	0	1	0	0	n/s

Eklampşik hastaların %71.8(n=33)'i antepartum, %28.2(n=13)'i postpartum ilk 48 saat içinde konvülsiyon geçirdi. Postpartum>48. saatte hiçbir hasta konvülsiyon geçirmedi. Postpartum konvülsiyon geçiren 13 hastadan 8(%61.5)'i hem antepartum hem postpartum 5(%38.5) hasta yalnız postpartum konvülsiyonu oldu. Konvülsiyon, hastaların 19(%41.3)'da hastane dışında, 27(58.7)'de hastanede gerçekleşti. Hastane içinde konvülsiyon geçiren hastaların tamamı MgSO4 alıyordu.

#### Tartışma ve Sonuç

Bir ülkenin perinatal mortalite oranı(PMO) o ülkenin gelişmişliğini yansıtmaktadır aynı zamanda perinatal mortalite antenatal, intrapartum ve neonatal bakımın etkinliğini ölçen önemli bir göstergesidir(7). Ölüm nedenlerinin sınıflaması basit, uygulanabilir olmalı, ölüm nedenlerini net olarak ortaya koyabilmeli ve PMO'ı azaltıcı tedbirlerin alınmasında yol gösterici olmalıdır. Geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde PMO'nin hala yüksek olmasının önde gelen nedenlerinden birinin gebeliğin neden olduğu hipertansiyon ve prematürite olduğunu ifade etmiştir. Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon gruplarının şiddetli olan formlarında PMO belirgin daha yüksektir(p<0.05).Gebelikte hipertansif bozuklukların sınıflanması, hastalığın prognozunun belirlenmesi, yükselmiş kan basıncının ve gebeliğin yönetimi, maternal ve fetal riskin tespiti açısından son derece önemlidir. Anne ve fetus üzerine etkisi göz önüne alındığında kronik hipertansiyon, gebeliğin geçici hipertansiyonu az şiddetli grubu oluşturur, ağır preeklampsisi, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon, HELLP ve eklampsisi benzer olumsuz etkiye sahip olup, aynı klinik yaklaşım içinde ele alınmalıdır.

Xu Xlog ve ark. gebeliğin neden olduğu hipertansiyon oranını %9 olarak bularak; tüm olguların %75 kısmına preeklampsisi, %19.4'ük kısmına ağır preeklampsisi ve %5.5'ine eklampsisi tanısı koymuşlardır(8). Biz çalışmamızda İstanbul Zeynep Kamil hastanesinde prospektif 750 hastayı değerlendirdik ve preeklampsisi (%48.5), ağır preeklampsisi (%35.5), HELLP(%9.9), eklampsisi(%6.1) oranlarını saptadık. Şiddetli preeklampsisi grubunda olan hasta oranımız yüksekti, hastanemizin referans 3. basamak olması nedeni ile genel popülasyondaki oranı yansıtmayabilir.

Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon, nulliparlarda, multiparlara göre 6-8 kat daha sık görülmektedir. Çalışmamızda gebeliğin neden olduğu hipertansif olguların %48.3'ü nullipar, %30,9'u primipar, %20.8'i multipardı. Hastalarımızın %85.3'ü 30 yaşın altındaydı.

HELLP sendromu tanılı hastalar genellikle kötü obstetrik öyküye sahip ve nispeten yaşlı, çoğunlukla termden önce (<37 gebelik haftası) görülmektedir. HELLP tanılı hastalarkapsayan bir çalışmada, olguların gebelik haftaları incelendiğinde %71 inin 36. gebelik haftası ve altında %29'nun 37.gebelik haftası ve üzerinde olduğu bulunmuştur(9). Sibaive ark. HELLP sendromlu 442 gebenin %82 sinin 36. ve altındaki gebelik haftasında olduğunu bildirmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada gebelik haftaları dikkate alındığında HELLP olgularının % 80.4 ü 37. gebelik haftasının altında olduğunu saptadık.

Eklampşik konvülsiyon antepartum, intrapartum ve postpartum dönemde meydana gelebilir. Gebeliğin son trimesterinde görülme sıklığı artmıştır. Geç postpartum eklampsisi tanımını Sibai ve ark.bebek ve plasentanın doğumundan sonraki 48 saat içerisinde gelişen konvülsiyon ile komplike olmuş gebeliğin neden olduğu hipertansiyon olarak tanımlamıştır(10). Lubrasky ve ark eklampsisi vakalarının %2'sinin postpartum oluştuğunu , tüm postpartum eklampsisi vakalarının% 56'sını geç postpartum eklampsisi olgularının oluşturduğunu ve geç postpartum eklampsinin tüm eklampsisi olgularının %16 sı olduğunu bildirmişlerdir(11). Kinimizde takip ettiğimiz 46 eklampşik olgudan 33(%71.8)'ü antepartum, 13(%28.2)'ü postpartum konvülsiyon geçirdi. .Postpartum konvülsiyonların tamamı ilk 48 saat içerisinde gerçekleşti.

Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon, sezaryen oranını artırır ve hastalığın şiddeti arttıkça sezaryen doğum oranının arttığı literatürlerde belirtilmektedir. Xu-İong ve ark. sezaryen doğum oranını preeklampside %44.3, ağır preeklampside %73.3 olarak bulmuşlardır(8). Steven ve ark.preeklampşik gebelerde sezaryen oranını %63.7, Blackwell ve ark. ağır preeklampşiklerde %49, Sibai ve ark. 442 HELLP sendromu olgusunda bu oranı %42 olarak bulmuşlardır(12-14). Çalışmamızda gebelik nedeni hipertansif hastaların ortalama sezaryen oranı %46.9, gruplara göre sezaryen oranları ise preeklampside %19 , ağır preeklampside %74.7 , HELLP'li olgularda %77, eklampşik olgularda %93.5 olarak bulunmuştur. Şiddetli preeklampsisi grubunda literatürle benzer şekilde sezaryen oranı belirgin yüksektir(p<0.05).

Ülkemizde yapılmış çalışmalarda tüm anne ölümleri içinde gebeliğin hipertansif hastalığına bağlı maternal mortalite oranı çok farklı olarak bildirilmektedir. Yinede gebeliğin neden olduğu hipertansiyonun materna l mortalitedeki oranı %25 düzeyindedir. Olguların yaklaşık yarısı serebral kanama, %25'i kardiyolojik pulmoner nedenler, %25'i renal yetersizlik, koagülopati, hemoraji, sepsis nedeni ile kaybedilir. Pritchard ve ark. 245 eklampşik hastada yalnızca bir maternal ölüm bildirmişlerdir(15). Bizim olgularımız içinde 1 maternal ölüm oldu.

Maternal ölüm olan hastamız; 29. gebelik haftasında ağır preeklampsi, HELLP tanısı ile hastanemize yatırıldı. Gebelik ilk 24 saat içinde sezaryan operasyonu ile sonlandırıldı. Dissemine intra vasküler koagülasyon gelişen hastanın intra uterin kanaması kontrol altına alınamadı ve hastaya total abdominal histerektomi uygulandı. HELLP tablosu ağırlaşan, anüri gelişen donanımlı hasta erişkin yoğun bakım servisi olan bir hastaneye sevk edildi. Postpartum 1. gününde ex oldu. Gebeliğin neden olduğu hipertansiyonda maternal morbiditenin başlıca nedenlerinden olan dekolman plasenta, dissemine intravasküler koagülasyon(DIC), pulmoner ödem, böbrek yetmezliği, postpartum psikoz ve kanamadır. Hastalığın şiddeti arttıkça maternal morbiditede artış görülmektedir(16). Sibai ve ark. DIC trombositopeni, düşük fibrinojen seviyesi (300 mg/dl nin altı) ve fibrin yıkım ürünlerinin (FDP) 40 mg/ dl'den yüksek olması olarak tanımlamaktadır(17). DIC in yaygınlığı önemli prognostik faktördür. Çünkü peripartum dönemde hayatı tehdit edici maternal komplikasyonların görülme sıklığı, DIC tablosunun ağırlığı ile paralellik göstermektedir. Karaciğer, akciğer, beyin, böbrek gibi organ sistemlerindeki yaygın hasar; bu hastalardaki fulminan DIC tablosunun takipçisi olarak görülmektedir(18).

Gebelikteki hipertansiyon ile prematürite ve IUGR arasındaki yakın ilişki birçok literatürde belirtilmektedir. Mertz 1275 gebelik ve hipertansiyon serisinde %15 prematürite, %23 düşük doğum ağırlığı saptamış, bu oranların normal popülasyondan 2 kat fazla olduğunu bildirmiştir. Preeklampsi şiddeti arttıkça IUGR ve prematürite olguları şiddeti artma eğilimindedir.(19). Ülkemizde yapılan çalışmalarda gebelik nedenli hipertansif hastalarda prematürite oranı %45-55.4 arasında bildirmiştir. Çalışmamızda ortalama %54.8prematürite oranı saptadık. Gebelik nedenli hipertansiyon şiddeti arttıkça ölü doğum oranının arttığı bilinmektedir. Özellikle ağır preeklampsi, HELLP sendromu ve eklampsi olgularında gebeliğin daha fazla devam etmesinin fetusa sağlayacağı katkılar yanında, yapılan konservatif tedaviler ile beklemek aynı zamanda fetusun ölüm riskini artırdığından, bu gebeliklerde doğumun sağlanması anne ve fetus için seçilecek en uygun çözüm olarak karşımıza çıkmaktadır(17).

Douglas ve Redman hipertansif gebelerin perinatal sonuçlarını inceledikleri çalışmalarında 14 ölü doğum (%3.4) ve 16 (%3.8) neonatal ölümbildirdiler(20). Bizim çalışmamızda gebeliğin neden olduğu hipertansif olgulardaki ölü doğum oranını%3.1olarak saptadık. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de gebeliğin neden olduğu hipertansiyon anne ve bebek ölümlerinin en sık nedenlerinden biridir. Klinğimizde gebeliğin neden olduğu hipertansiyon görülme sıklığı %5.8'dir. Bunun çoğunluğunu az şiddetli preeklampsi olguları oluşturmaktadır. Preeklampsi şiddeti arttıkça (eklampsi, HELLP) perinatal mortalite ve morbidite artmaktadır. Hastalarımızın hemen hemen yarısını nullipar olgular oluşturmaktadır ve çoğu 30 yaşından küçüktür. Perinatal-matemal morbidite ve mortaliteyi belirleyen en önemli etken preeklampsinin ağırlığıdır. Henüz öngörmesi tam olarak mümkün olmayan bu hastalık grubunun önlenmesi için; gebe kalmadan önce kişilerin sağlık kontrollerinin yapılması, gebe kalanların ise antenatal gebelik takiplerinin, düzenli ve kaliteli bir düzeyde yapılması, erken tanı ve uygun yönetim hem perinatal hem de maternal mortalite ve morbiditeyi olumlu yönde etkileyecektir.

**Teşekkür:** Tez konumu belirleyen Klinik Şefim:Op.Dr.Vedat Dayıcioğlu'na, tez danışmanım Op.Dr.Bülent Tandoğan'a ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

## Referanslar

1. Dekker G, Sibai BM. Early detection of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;165(1):160-72.
2. Dekker GA, van Geijn HP. Hypertensive disease in pregnancy. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 1992;4(1):10-27.
3. Sibai B. Management of pre-eclampsia remote from term. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1991;42:596-101.
4. Krauss T, Kuhn W, Lakoma C, Augustin HG. Circulating endothelial cell adhesion molecules as diagnostic markers for the early identification of pregnant women at risk for development of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1997;177(2):443-9.
5. Sibai BM. Eclampsia: VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990;163(3):1049-54.
6. Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C. Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;172(4):1291-8.
7. Egerman RS, Sibai BM. Imitators of preeclampsia and eclampsia. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1999;42(3):551.
8. Xiong X, Mayes D, Demianczuk N, Olson DM, Davidge ST, Newburn-Cook C, et al. Impact of pregnancy-induced hypertension on fetal growth. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;180(1):207-13.
9. Al-Mohdzar SA, Haque ME, Abdullah WA. Changes of perinatal statistics in a semiurban setup between two time periods in Malaysia. *Asia-Oceania Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1993;19(4):401-5.
10. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990;162(2):311-6.
11. Lubarsky SL, Barton JR, Friedman SA, Nasreddine S, Ramadan MK, Sibai BM. Late postpartum eclampsia revisited. *Obstetrics and gynecology*. 1994;83(4):502-5.
12. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993;169(4):1000-6.
13. Blackwell S, Redman M, Tomlinson M, Landwehr Jr J, Tuynman M, Gonik B, et al. Labor induction for the preterm severe pre-eclamptic patient: Is it worth the effort? *Obstetrical & gynecological survey*. 2002;57(5):273-5.
14. Schiff E, Friedman SA, Sibai BM. Conservative management of severe preeclampsia remote from term. *Obstetrics and gynecology*. 1994;84(4):626-30.
15. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1984;148(7):951-63.
16. Helguera-Martinez A, Tenorio-Maranon R, Vigil-de Gracia P, Garcia-Cáceres E. HELLP syndrome. Analysis of 102 cases. *Ginecología y obstetricia de Mexico*. 1996;64:528-33.
17. Sibai BM, Taslimi MM, El-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1986;155(3):501-7.
18. Rath W, Faridi A, Dudenhausen JW. HELLP syndrome. *Journal of perinatal medicine*. 2000;28(4):249-60.
19. Merz R, Said A, Bergström S, Bugalho A, Samucidine M. Pregnancy-associated hypertension in Maputo. A study on maternal characteristics and perinatal outcome in 1275 consecutive cases. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1992;39(1):11-5.
20. Douglas K, Redman C. Eclampsia in the united kingdom. *Bmj*. 1994;309(6966):1395-400.

## Geriatrik Yaş Grubunda Osteoporoz Bilgi ve Farkındalık Düzeyi

### Knowledge Levels and Awareness of Osteoporosis in the Geriatric Age Group

Elif Umay ALTAŞ\* 0000-0002-4877-5871

Korhan Barış BAYRAM\*\* 0000-0002-5054-5784

\*İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir

\*\*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavive Rehabilitasyon Kliniği, İzmir

**Yazışma Adresi:**Elif Umay ALTAŞ

İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir

e-mail: [elifumayaslan@hotmail.com](mailto:elifumayaslan@hotmail.com)

## Öz

**Amaç:**Çalışmamızın amacı, geriatrik kadınlarda Osteoporoz (OP) farkındalık ve bilgi düzeyini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:**Kesitsel ve prospektif olarak planlanan çalışmaya 65 yaş üstü, anket sorularını cevaplayabilecek kognitif düzeye sahip, 50 postmenopozal kadın dahil edildi. Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri kaydedilerek, Osteoporoz Bilgi testi (OBT), Osteoporoz Sağlık İnanç ölçeği (OSİÖ) dolduruldu. OP bilgisine yönelik sorular sorularak, risk faktörleri değerlendirildi.

**Bulgular:**Yaş ortalaması  $71.18 \pm 4.8$  olan hastaların, OBTsonucunda total skor ortalaması 12.1 olup, egzersiz bilgisi daha düşük saptanmıştır. OSİÖ skorlarına bakıldığında duyarlılık ve kalsiyum faydaları alt başlık puanları daha düşük bulunmuştur. Ayrıca OBT total skor ile yaş arasında negatif yönde, OBT total skor ile eğitim düzeyi, süt ürün kullanımı, egzersiz arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır.

**Sonuç:** Çalışmamız geriatrik kadınların OP farkındalık düzeyini göstermesi açısından kıymetlidir. Özellikle ileri yaş ve eğitim düzeyinin düşük olması geriatrik yaş grubundaki kadınlarda, OP bilgi ve farkındalığını olumsuz etkilemektedir. Geriatrik bireyler için OP hakkında eğitim programları oluşturulmalı, diyet ve özellikle de egzersizin faydaları hakkında hastalar bilgilendirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:**Osteoporoz, geriatri, farkındalık, kadın

## Abstract

**Objective:**The aim of our study is to evaluate the awareness and knowledge of osteoporosis (OP) in geriatric women.

**Materials and Methods:** Fifty postmenopausal female patients over 65 years of age and having a cognitive level to answer the questionnaire were included in this cross-sectional and prospective study. The socio-demographic characteristics of the participants were recorded and the Osteoporosis Knowledge Test (OkT) and the Osteoporosis Health Belief Scale (OHBS) were completed. Risk factors were evaluated by asking questions about OP information.

**Results:** Of the patients whose average age was  $71.18 \pm 4.8$ , 58% did not exercise at all. As a result of the OKT, the mean total score was 12.1, and exercise knowledge was found to be lower. When OHBS scores were examined, sensitivity and calcium benefits subtitle scores were found to be lower. In addition, a statistically significant correlation was found between OKT total score and age in a negative direction, and between OBT total score and education level, milk and dairy use, exercise in a positive direction.

**Conclusion:** Our study is valuable in showing the OP awareness level and deficiencies of geriatric women. Especially the elderly age and low level of education negatively affect the knowledge and awareness of OP among women in the geriatric age group. Training programs about OP should be created for geriatric individuals, and patients should be informed about the benefits of diet and especially exercise.

**Keywords:** Osteoporosis, geriatric, awareness, female

## Giriş

Osteoporoz (OP), kemik kütlesindeki azalma ile birlikte mikromimari yapının bozulması, kırık riskindeki artışla seyreden bir kemik hastalığıdır (1). OP, tüm etnik kökenlerden özellikle ileri yaşta kadın ve erkekleri etkileyebilen yaygın bir hastalıktır (1). İleri yaş, yetersiz beslenme, sedanter yaşam, ek hastalık varlığı, ilaç kullanımı, sigara, alkol ve fazla miktarda kahve tüketimi OP'a yatkınlığı artırabilir (2). Postmenopozal dönemde östrojen üretimindeki düşüş, kemik döngüsündeki bozukluk ve kemik kaybındaki artıştan sorumlu tutulabilir (3). OP tanılı kadınların çoğu asemptomatiktir ve birçok hasta minör travma ile meydana gelen kırık sonucunda tanı almaktadır (4).

Osteoporoz, ortalama yaşam süresinin uzaması sonucu artan yaşlı nüfus ile birlikte klinik, ekonomik ve sosyal etkileri olan önemli bir küresel sağlık sorunu haline gelmektedir (5). Ayrıca OP ile birlikte kalça kırık insidansındaki artış da tedavi maliyetlerini yükseltmektedir (5). Kırılabilir kırığı sonucu oluşan artmış morbidite, mortalite, yüksek maliyet de göz önüne alındığında, OP riski taşıyan hastaların erken tanı ve hastalık ile ilgili bilinçlendirilmesi büyük öneme sahiptir. Kemik sağlığı bilgisi ve aktif yaşam tarzı OP'un kontrol altında tutulmasında ana etkenler olmasına rağmen, dünya çapında bu düzeyinde yetersizlik bildirilmiştir(6). OP hakkında bilgisi olmayan birçok kişi düzenli osteoprotektif davranışlarda bulunmaz (7). Bu nedenle risk grubundaki bu hastaların korunması amacıyla yeterli toplum taraması ve bilgilendirme yapılmalıdır.

Osteoporoz ile ilgili bilgi ve farkındalık düzeyini geriatrik popülasyon üzerinde değerlendiren çalışma sayısı çok azdır (8). Bu çalışmada geriatrik hastalarda OP hakkındaki bilgi ve farkındalık düzeyini değerlendirmek amaçlanmıştır.

## Materyal- Metod

### Katılımcılar

Kesitsel ve prospektif olarak planlanan çalışmaya Eylül- Ekim 2020'de hastanemiz Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğinde takip ve tedavi edilmekte olan, 65 yaş üstü, anket sorularını cevaplayabilecek kognitif düzeye sahip, 50 postmenopozal kadın hasta dahil edildi. Çalışmaya 65 yaş altı ve anket sorularını yanıtlayamayacak mental geriliği olan hastalar dahil edilmedi.

Çalışma protokolü üniversitemiz klinik araştırmalar etik kurulu tarafından onaylandı (Karar no: 951/ 17.09.2020). Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılan çalışmamızda, tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek bilgilendirilmiş onam formları alındı.

### Değerlendirmeler

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların demografik bilgileri (yaş, meslek, eğitim durumu, medeni durum kaydedildikten sonra, boy (cm) ve kilo (kg) ölçümleri yapıldı ve vücut kitle indeksleri hesaplandı. Uygulanan anket ile kemik sağlığına etki edebilecek beslenme özellikleri (alkol, kahve ve süt tüketimi), egzersiz yapma durumları, kendisinde OP öyküsü, kendisi ve ailesinde kırık öyküsü gibi OP risk faktörleri sorgulandı. Hastaların OP hakkındaki bilgi ve farkındalık düzeylerini değerlendirmek amacıyla Osteoporoz Bilgi Testi (OBT) ve Osteoporoz Sağlık İnanç Ölçeği (OSİÖ) kullanıldı.

### Osteoporoz Bilgi Testi

OP hakkında bilgi düzeyini ölçmek amacıyla, Kim ve ark. tarafından 24 çoktan seçmeli soru şeklinde 1991 yılında oluşturulmuştur (9). Egzersiz yapma ve aktivite düzeyi, OP'den korunmak için uygulanan diyet ile ilgili soruların yer aldığı ölçeğin geçerlik ve güvenilirliği, Kılıç ve Erci tarafından gösterilmiştir (10). OBT'nin iki alt ölçeği vardır:

1) Osteoporoz Egzersiz Bilgisi: 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10., 11., 12., 13., 14., 15., 16. maddelerini,

2) Osteoporoz Kalsiyum Bilgi Testi: 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10., 11., 12., 13., 14., 15., 16., 17., 18., 19., 20., 21., 22., 23., 24. maddelerini kapsar.

Ondan 24'e kadar olan her soru için bir tanesi doğru cevap olup, 1 puan olarak değerlendirilen, dört seçenek vardır. Egzersiz ölçeği kısmı toplam puanı 0-16 puan ve kalsiyum ölçeği kısmı toplam puanı 0-17 puan arasında olan testin total skoru 0-24 puan arasındadır.



**Osteoporoz Sağlık İnanç Ölçeği**

Kişilerin OP hakkındaki sağlık inançlarını ölçmek için Kim ve ark. tarafından geliştirilmiş bir ölçektir (11). 42 maddeden oluşan ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Kılıç ve Erci tarafından yapılmıştır (10). Duyarlılık algısı, ciddiye algısı, egzersiz faydaları, kalsiyum alınmasının faydaları, egzersiz engelleri, kalsiyum alınmasının engelleri ve sağlık motivasyonu şeklinde 7 alt başlık içermektedir. Altı maddeden oluşan her bir alt grupta, her madde 1-5 puan (kesinlikle katılmıyorum 1 puan, katılmıyorum 2 puan, kararsızım 3 puan, katılıyorum 4 puan, tamamen katılıyorum 5 puan) arasında puanlanmaktadır. En yüksek 30, en düşük 6 puan alınabilmektedir. Alt gruplar için alınan puanlar düşük (6-11), orta-düşük (12-16), nötral (17-19), orta-yüksek (20-24) ve yüksek (25-30) olarak kategorize edilmektedir (12).

**İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme SPSS (Statistical Pack age for the Social Sciences) v.20.0 programı ile yapıldı. Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma değerleri ile, kategorik değişkenler frekans ve ilgili yüzde değerleri ile sunulmuştur. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman'ın korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi.

**Bulgular**

Yaş ortalaması 71.18 $\pm$  4.8 yıl olan hastaların demografik özellikleri tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri	
	Ortalama $\pm$ SS
Yaş (yıl)	71.18 $\pm$ 4.8
Kilo (kg)	73.32 $\pm$ 14.63
Boy (cm)	156.58 $\pm$ 6.05
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	
	n (%)
<b>Medeni durumu</b>	
Evli	33 (66)
Dul	17 (34)
<b>Eğitim durumu</b>	
Okuma-yazma yok	12 (24)
İlk-ortaokul	31 (62)
Lise	3 (6)
Üniversite	4 (8)
<b>Meslek</b>	
Emekli	9 (18)
Ev hanımı	41 (82)
<b>OP hastalığı var mı öğrenmek için</b>	
Polikliniğe başvuran	17 (34)
Polikliniğe başvurmayan	33 (66)
<b>OP tanısı</b>	
Var	23 (46)
Yok	27 (54)
Ortalama $\pm$ SS: Ortalama $\pm$ standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi, OP: Osteoporoz	

Sadece %34 ü OP için kontrol amaçlı hastaneye başvurmuş, 23 hasta da OP tanısı almıştı. Hastaların 7'sinde (%14) kırık öyküsü varken, 23'ünün (%46) ailesinde OP'a bağlı kırık vardı. Hastaların yarısı günde 1-3 fincan kahve tüketiyor ve %58'i hiç egzersiz yapmıyordu. Katılımcıların OP risk faktörleri tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Katılımcıların osteoporoz risk faktörleri	
	n (%)
<b>Kırık öyküsü</b>	
Var	7 (14)
Yok	43 (86)
<b>Ailede OP bağlı kırık</b>	
Var	23 (46)
Yok	27 (54)
<b>Alkol tüketimi</b>	
0 kez /hafta	44 (88)
1-3 kez /hafta	6 (12)
4 kezden fazla /hafta	0
<b>Kahve tüketimi</b>	
0 fincan /gün	19 (38)
1-3 fincan /gün	25 (50)
4 fincan üstü /gün	6 (12)
<b>Süt ürünleri tüketimi</b>	
0 porsiyon /gün	9 (18)
1-3 porsiyon /gün	27 (54)
>3 porsiyon /gün	14 (28)
<b>Egzersiz</b>	
Yapmıyor	29 (58)
< 1 gün /hafta	15 (30)
1-2 gün /hafta	5 (10)
3 gün/hafta	1 (2)
	<b>Ortalama <math>\pm</math> SS</b>
<b>Menapoz yaşı</b>	47.22 $\pm$ 5.31
<b>Ek hastalık sayısı</b>	2.1 $\pm$ 1.35
Ortalama $\pm$ SS: Ortalama $\pm$ standart sapma, OP: Osteoporoz	

Osteoporoz Bilgi testi sonucunda egzersiz bilgisi daha düşük saptandı. Osteoporoz Sağlık İnanç ölçeği skorlarına bakıldığında duyarlılık ve kalsiyum faydaları alt başlık puanları daha düşük bulundu. Egzersiz engelleri puanı da kalsiyum engelleri puan ortalamasından daha yüksekti. (Tablo 3).

Tablo 3. Katılımcıların osteoporoz bilgi testi ve osteoporoz sağlık inanç ölçeği total ve alt grup ortalamaları		
	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	(min-max)
OBT egzersiz bilgisi	7.84 $\pm$ 2.69	5- 12
OBT kalsiyum bilgisi	9 $\pm$ 2.62	5- 13
OBT total	12.1 $\pm$ 4.05	7- 19
OSİÖ duyarlılık	18.98 $\pm$ 4.26	13- 26
OSİÖ ciddiye	20.12 $\pm$ 4.10	14- 26
OSİÖ egzersiz faydaları	20.02 $\pm$ 3.83	13- 26
OSİÖ kalsiyum faydaları	19.66 $\pm$ 3.79	12- 26
OSİÖ egzersiz engelleri	18.26 $\pm$ 3.04	12- 23
OSİÖ kalsiyum engelleri	15.22 $\pm$ 2.32	12- 19
OSİÖ sağlık motivasyonu	21.22 $\pm$ 3.70	15- 27
OSİÖ total	133.48 $\pm$ 14.54	110- 157
OBT: Osteoporoz bilgi testi, OSİÖ: Osteoporoz sağlık inanç ölçeği		

Ayrıca OBt total skor ile yaş arasında negatif yönde zayıf derecede, OBt total skor ile eğitim düzeyi arasında pozitif yönde orta derecede, OBt total skor ile süt ürün kullanımı arasında pozitif yönde zayıf derecede, OBt total skor ile egzersiz arasında pozitif yönde orta derecede istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (Tablo 4).

**Tablo 4:** Osteoporoz Bilgi Testinin risk faktörleri ile korelasyonu

	r	p
OBt total skor-yaş	-0.415	<b>0.003</b>
OBt total skor-eğitim düzeyi	0.597	<b>&lt;0.001</b>
OBt total skor-süt ürün kullanımı	0.445	<b>0.001</b>
OBt total skor-egzersiz	0.748	<b>&lt;0.001</b>

Spearman's korelasyon test

## Tartışma

Çalışmamızın sonuçlarına göre, özellikle ileri yaş ve eğitim düzeyinin düşük olması geriatrik yaş grubundaki kadınlarda, OP bilgi ve farkındalığını olumsuz etkilemektedir. Osteoporoz hakkındaki bilgi ve farkındalık düzeyi artırılarak, hastalığa bağlı gelişecek komplikasyonlar da önlenabilir (13). Genç yaşlarda oluşturulan farkındalık kemik sağlığının korunması sonucu hastalığı engelse de, ileri yaşta komplikasyonların önlenmesi açısından toplumun bilgi düzeyi artırılmalıdır. Ayrıca ekonomik yükün azaltılması için sağlık harcamalarında kullanılan kaynakların büyük kısmının koruyucu önlemlere ayrılması gerekmektedir. OP tedavisi uzun ve maliyetli olduğundan çalışmamız ileri yaştaki bireylerin bilgi ve farkındalığını belirlemek açısından önemlidir.

Literatürde genellikle OP bilgi düzeyi araştırmacılar tarafından risk faktörlerini sorgulamaya yönelik oluşturulan anketler ile sorgulanmıştır (6, 14). Az sayıda çalışmada anketlerin yanı sıra OBt ve OSİÖ gibi uluslararası geçerliliği kanıtlanmış ölçekler kullanılmıştır (15, 16). Bilgimiz dahilinde çalışmamız geriatrik popülasyonda anketlerin yanı sıra OBt ve OSİÖ gibi ölçeklerle OP bilgi ve farkındalığını değerlendiren ilk çalışmadır. Osteoporoz açısından risk faktörleri kişinin eğitim durumu, beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzından etkilenmektedir (14). Bu nedenle ülkeler koruyucu sağlık politikalarını toplumların inanış ve bilgi düzeyine göre geliştirmektedir. Özişler ve ark. geriatrik popülasyonda OP farkındalığını oluşturdukları anket ile değerlendirerek, kadın ve erkek katılımcılar arasında fark olmaksızın %88 oranında farkındalık saptamışlardır (17). Ayrıca yüksek eğitim düzeyi ve kentte yaşamının bilgi ve farkındalığı olumlu etkilediğini belirtmişlerdir. Yine literatürde eğitim ile farkındalık arasındaki ilişkiyi pozitif korele olarak gösteren çalışmalar bulunmaktadır (14, 18).

Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak eğitim düzeyi arttıkça bilgi ve farkındalığın arttığını gösterdik. Ülkemiz şartlarında geriatrik popülasyonda yüksek öğrenim oranları düşük olduğundan, bireyler görsel ve işitsel programlarla OP hakkında bilgilendirilmelidirler.

Yaş ile farkındalık arasında ilişki olmadığını belirten yayınlar olsa da (17, 19), Gemalmaz ve ark. (20), Kurt ve ark. (21) artan yaşla birlikte farkındalığın azaldığını bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda yaş arttıkça bilgi ve farkındalık düzeyinde azalma olduğunu gösterdik. Yaşla birlikte artan denge bozuklukları, düşme sayısı ve komplikasyonlar nedeniyle artan morbidite ve mortalite oranlarının azaltılabilmesi için hastaların farkındalıklarının artırılması önemlidir.

Osteoporoz Bilgi Testi kullanarak bilgi düzeyini ölçen Akyol ve ark. yaş ortalaması 38.12 olan postmenapozal hasta gruplarında OBt total skor 15.74 (22), Altın ve ark. yaş ortalaması 36.1 olan katılımcılarında ise OBt total skoru 12.5 olarak bildirmişlerdir (23). Bizim çalışmamızda ise 12.1 olan OBt total skor ortalaması, çalışma popülasyonumuzun geriatrik bireylerden oluşmasına bağlanmıştır.

Osteoporoz farkındalığını değerlendirdiğimiz diğer bir ölçek olan OSİÖ'nin alt ölçek puanları Akyol ve ark.'nın çalışması ile uyumlu olsa da (22), bizim çalışmamızda özellikle egzersiz ve kalsiyum alt başlıklarının puanları belirgin düşüktü. Ayrıca çalışmamızda süt ve süt ürünlerini fazla tüketen ve egzersiz yapan bireylerde farkındalığın yüksek olduğunu bulduk. Chan ve ark. bilgi düzeyi yüksek olan hastaların egzersiz ve kalsiyum alımıyla daha ilgili olduklarını gösterdiler (5). Park ve ark. OP farkındalık eğitimi verdikten sonra hastaların kalsiyum alımı ve egzersiz düzeylerinin arttığını belirtmişlerdir (24). Çalışmamızda OP önleyici uygulamaların katılımcılar tarafından düzenli yapılmadığı belirlendi. Katılımcılardan sadece %2 si yeterli egzersiz yapıyor, %28'i yeterli süt ürünü tüketiyordu. Kalça kırığı gibi mortalitesi yüksek olan komplikasyonlardan korumak amacıyla geriatrik popülasyonun OP hakkında bilgilendirilmesi ve uygun beslenme ile egzersiz programlarına yönlendirilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar vardır. Az sayıda katılımcıdan oluşması ve kesitsel olması nedeniyle sonuçlarımızın toplum için genelleştirilmesi uygun değildir. Çok merkezli, prospektif, fazla katılımcı ile yapılan çalışmalar ile genel sonuçlar elde edilebilir. Diğer bir limitasyonumuz ise sadece kadın katılımcı dahil edilmesidir. Fakat literatürde cinsiyet arasında fark olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (17).

Bilgimiz dahilinde geçerliliği kanıtlanmış anketlerle ülkemizde geriatrik popülasyonda farkındalığı sorgulayan ilk çalışma olma özelliğini taşıyan çalışmamızın sonuçlarına göre geriatrik kadın popülasyonun OP bilgi ve farkındalığının düşük olduğunu söyleyebiliriz. Bu durumda geriatrik kadın popülasyonumuza düzenli egzersizin kemik sağlığı için gerekliliği öğretilmelidir. Görsel basında kalsiyum ve egzersiz faydalarının vurgulanıp, kişi bazlı egzersiz reçetesi için hekimlere yönlendirilmesi gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Lane JM, Russell L, Khan SN. Osteoporosis. Clin Orthop Relat Res 2000 Mar;(372):139-50.
2. Hayakawa N, Suzuki A. [Updates on Lifestyle-Related Diseases and Bone Metabolism. Effects of therapeutic agents for lifestyle-related diseases on osteoporosis] Clin Calcium 2014 Nov;24(11):1661-9.
3. Lindsay R, Hart DM, Aitken JM, MacDonald EB, Anderson JB, Clarke AC. Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen. Evidence for an increased bone mass after delayed on set of oestrogen treatment. Lancet 1976;1:1038-41.
4. Baccaro LF, Conde DM, Costa-Paiva L, Pinto-Neto AM. The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a view point from Brazil. Clin Interv Aging 2015 Mar 20;10:583-91.
5. Chan CY, Subramaniam S, Chin KY, Ima-Nirwana S, Muhammad N, Fairus A, Ng PY, Jamil NA, Abd Aziz N, Mohamed N. Levels of Knowledge, Beliefs, and Practices Regarding Osteoporosis and the Associations with Bone Mineral Density among Populations More Than 40 Years Old in Malaysia. Int J Environ Res Public Health. 2019 Oct 25;16(21):4115.
6. D'Silva D.F., Pinto C.A. Knowledge Level of Pre- and Post Menopausal Women on Osteoporosis: A Cross-Sectional Study. IOSR J. Nurs. HealthSci. 2017;06:70-75.
7. Riaz M, Abid N, Patel J, Tariq M, Khan MS, Zuberi L. Knowledge about osteoporosis among healthy women attending a tertiary care hospital. J Pak Med Assoc. 2008 Apr; 58(4):190-4.
8. Juby AG, Davis P. A prospective evaluation of the awareness, knowledge, risk factors and current treatment of osteoporosis in a cohort of elderly subjects. OsteoporosisInt 2001;12:617-22.
9. Kim KK, Horan ML, Gendler P. Osteoporosis knowledge test. Grand Valley State University;1991.
10. Kılıç D, Erci B. Osteoporoz sağlık inanç ölçeği, osteoporoz öz-etkililik/yeterlilik ölçeği ve osteoporoz bilgi testinin geçerlilik ve güvenilirliği. Atatürk Üniv Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2004;7:89-102.
11. Kim KK, Horan ML, Gendler P, Patel MK. Development and evaluation of the osteoporosis health belief scale. Res Nurs Health 1991;14:155-63.
12. Hsieh E, Fraenkel L, Bradley EH, Xia W, Insogna KL, Cui Q, et al. Osteoporosis knowledge, self-efficacy, and health beliefs among Chinese individuals with HIV. Arch Osteoporos 2014;9:201.
13. Puttapitakpong P, Chaikittisilpa S, Panyakhamlerd K, Nimnuan C, Jaisamram U, Taechakraichana N. Inter-correlation of knowledge, attitude, and osteoporosis preventive behaviors in women around the age of peak bone mass. BMC Women's Health 2014;14:35
14. Kutsal YG, Atalay A, Arslan S, Başaran A, Cantürk F, Cindaş A, et al. Awareness of osteoporotic patients. Osteoporos Int 2005;16:128-33.
15. Öztürk A, Sendir M. Evaluation of knowledge of osteoporosis and self-efficacy perception of female orthopaedic patients in Turkey. J Nurs Healthcare Chronic Illnes 2011;3:319-28. 31.
16. Ford MA, Bass M, Zhao Y, Bai JB, Zhao Y. Osteoporosis Knowledge, Self-Efficacy, and Beliefs among college students in the USA and China. J Osteoporosis 2011;2011:729219.
17. Özişler Z, Delialioğlu ÜS, Özel S, Onat ŞŞ, Şahin AY, Dolmuş M. Yaşlılarda osteoporoz farkındalığı: yaşlılarımız nerede? Türk Osteoporoz Derg 2015;21:69-72.
18. Aksu A, Zinnuroğlu M, Karaoğlan B, Akın S, Gökçe-Kutsal Y, Atalay F, ve ark. Osteoporoz, Eğitim Durumu ve Farkındalık Düzeyi Araştırma Sonuçları. Osteoporoz Dünyasından 2005;11:36-40.
19. NiChroinin D, Glavin P, Power D. Awareness of osteoporosis, risk and protective factors and own diagnostic status: a cross-sectional study. Arch Osteoporos. 2013;8:117.
20. Gemalmaz A, Oge A. Knowledge and awareness about osteoporosis and its related factors among rural Turkish women. Clin Rheumatol 2008;27:723-8.
21. Kurt EE, Koçak FA, Tuncay F, Erdem HR, Kiranatlıoğlu F. Knowledge Level and Awareness about Osteoporosis among Risk Group of Rural Women. Turk J Osteoporos 64 2015;21: 63-8.
22. Akyol Y, Ulus Y, Bilgici A, Kuru Ö. The Comparison of Knowledge Level and Awareness of Osteoporosis Between Premenopausal and Postmenopausal Women. Turk J Osteoporos 2020;26:10-8.
23. Altın E, Karadeniz B, Türkyön F, Baldan F, Akkaya N, Atalay N, Şahin F. The Comparison of Knowledge Level and Awareness of Osteoporosis between Women and Men. Turk J Osteoporos 2014;20: 98-103.
24. Park KS, Yoo JI, Kim HY, Jang S, Park Y, Ha YC. Education and exercise program improves osteoporosis knowledge and changes calcium and vitamin D dietary intake in community dwelling elderly. BMC Public Health. 2017; 17: 966.

## Kolon Kanserli Hastalarda Tümör Lokalizasyonunun Prognostik Değeri

### Prognostic Value of Tumor Localization in Patients With Colon Cancer

Nihan ACAR\* 0000-0003-0720-3794

Turan ACAR\* 0000-0003-4261-2673

Yunus SÜR\* 0000-0002-6016-1741

Fevzi CENGİZ\* 0000-0002-1614-5568

Halis BAĞ\* 0000-0003-4760-9713

Selda GÜCEK HACIYANLI\* 0000-0002-5956-8421

Melek BEKLER GÖKOVA\* 0000-0003-0910-436X

Neşe EKİNCİ\*\* 0000-0003-3402-0619

Erdoğan KAMER\* 0000-0002-5084-5867

\*İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital, Department of General Surgery, İzmir

\*\* İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital, Department of Pathology, İzmir

**The Corresponding Author:** Nihan ACAR

İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital, Department of General Surgery, İzmir

e-mail:[cosgunnihan@hotmail.com](mailto:cosgunnihan@hotmail.com)

**\*The submitted article has been accepted for oral exhibition in Symposium on Current Approaches in Stage IV Metastatic Colorectal Cancer (Evre IV Metastatik Kolorektal Kanserde Güncel Yaklaşımlar Sempozyumu)/ May 2018/ İstanbul- Turkey**

#### Öz

**Giriş:** Güncel çalışmalar, sol ve sağ taraflı kolon kanserlerinin farklı klinik ve biyolojik özellikler sergilediğini göstermektedir. Hastaların demografik, kalıtsal ve çevresel özellikleri incelenmesine rağmen, bu durumun nedenine yönelik kesin bir veri bulunamamış ve tümörün biyolojik davranışına bağlı olabileceği varsayılmıştır.

Biz de bu çalışmamızda, farklı lokalizasyondaki kolon kanserleri arasındaki farkları göstermeyi, bu farklılıkların nedenini araştırmayı, prognoz ve sağkalım üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** 493 kolon kanseri olgusu iki gruba ayrıldı: Grup 1 (sağ taraf kolon kanseri) ve Grup 2 (sol taraf kolon kanseri).

Hastaların dosyaları retrospektif olarak gözden geçirilerek, demografik özellikler, başvuru şikayeti, tümör lokalizasyonu, lenf bezlerinin sayısı, hastalık evresi, hastanede yatış süresi, hastalısız ve genel sağkalım oranları değerlendirildi.

**Bulgular:** Grup 1'de 200 ve Grup 2'de 293 olmak üzere çalışmaya alınan 493 hastanın %61.5'i erkek ve ortalama hasta yaşı  $68.4 \pm 14.7$  yıl idi. Başlıca başvuru semptomları kanama ve konstipasyondur. Gruplar arası cinsiyet ve başvuru semptomları açısından istatistiksel anlamlı farklılık mevcut iken, yaş dağılımı açısından farklılık yok idi.

Gruplar arası histolojik ve morfolojik farklılıklar değerlendirildiğinde ise, tümör histolojisi, operasyon koşulu, morbidite ve hastalısız sağkalım oranları istatistiksel anlamlı farklılık oluşturmamaktadır.

**Sonuç:** Bizim çalışmamıza göre; sol kolon tümörlerinde erkek popülasyon ve morbidite oranı daha yüksek iken, sağ kolon tümörlerinde kötü histolojik tip mevcudiyeti daha fazladır.

**Anahtar Kelimeler:** Kolon kanseri, lokalizasyon, prognoz.

#### Abstract

**Aim:** Recent reports have shown that the left and right sided colon cancers display different clinical and biological features. Although the demographics, hereditary and environmental characteristics of cases have been researched, the cause of this condition is still unclear, assuming that this may be dependent to biological feature of the tumor.

In this study, we aimed to show the differences between CRCs with different localizations, to investigate the cause of these differences, and to evaluate their effects on prognosis and survival.

**Material and methods:** 493 CC cases were divided into two groups: Group 1 (right sided colon cancer-RCC) and Group 2 (left sided colon cancer-LCC).

Demographics, chief complaints, localization of the tumors, number of the lymph nodes removed, stages, hospitalization time, disease-free and overall survival were assessed retrospectively by reviewing the medical records.

**Results:** Of the 493 patients included in the study, 200 in Group 1 and 293 in Group 2, 61.5% were male and the mean age was  $68.4 \pm 14.7$  years. The most common complaints were bleeding and constipation. While there was a statistically significant difference between the groups in terms of gender and complaints, there was no difference in age distribution.

When histological and morphological differences between the groups were evaluated, tumor histology, surgical condition, morbidity and disease-free survival rates were found to be statistically different.

**Conclusion:** According to our study; while the rates of male population and morbidity were higher in left colon tumors, the incidence of poor histological type was higher in right colon tumors.

**Keywords:** Colon cancer, localization, prognos.

### **Introduction**

Colorectal cancer is one of the most commonly diagnosed cancers and the fourth most common cause of cancer related death worldwide [1]. Since the right and left colons have different embryonic origins, right colon which arises from midgut receives its main blood supply via superior mesenteric artery and left colon which arises from the hindgut receives its main blood supply via inferior mesenteric artery.

There are significant differences in epidemiological, clinical features, clinical presentation, histopathology, genetic mutations and survival rates between the proximal and distal colon cancers [2, 3].

Previous studies reported RCCs' characteristics as older age, more often female, more often poorly differentiated, higher incidence of comorbidities, more advanced stages and larger tumor size [4, 5]. Also, most studies demonstrated poorer survival rates in RCC compared to LCC [6, 7]. Despite all these studies, the reason why the right and left sided colon cancers have different clinical and biological characteristics is still unclear.

In this study, we aimed to show the differences between CCs with different localizations, to investigate the cause of these differences, and to evaluate their effects on prognosis and survival.

### **Materials and Methods**

The study protocol was approved by the institutional Ethics Committee (Number: 31829978-050.01.04-E.1700074680). A written informed consent was obtained from each patient. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

**Patients:** The patients were divided into two groups: The patients with right sided colon tumor (RCC) (Group 1) and left sided colon tumor (LCC) (Group 2). RCC included tumors in the caecum, ascending colon and transverse colon. LCC included tumors in the splenic flexure, descending colon and sigmoid colon.

The inclusion criterias were (1) patients with pathologically confirmed CC, (2) patients who had undergone curative surgical resection, and (3) epithelial malignancies (Adeno and Squamous Carcinoma). We excluded patients who had (1) benign tumors, (2) metastatic patients (3) synchronous tumors (4) patients treated with only endoscopic interventions (Endoscopic Submucosal Dissection - ESD) (5) non-epithelial malignancies (Lymphoma, etc) (6) appendiceal carcinoma, rectal and anal tumors.

Disease staging was performed according to the fifth edition of the American Joint Committee on Cancer's (AJCC) TNM classification. The patients' demographic and clinicopathological characteristics were collected from a medical data platform by trained staff who used standardized data collection and quality-control procedures.

The following parameters were analyzed for all patients: age at diagnosis, sex, tumor localization, tumor differentiation, TNM stage, histological subtype, carcinoembryonic antigen (CEA) (mean:  $<2.5\text{ng/ml}$ ) level, lymphovascular-neural invasion and presence of mucinous subtype.

### **Follow-up:**

Follow-up data were collected from the follow-up platform of our hospital. Overall survival (OS) was defined as the time from the initial surgical resection until death for any reason. Disease-free survival (DFS) was defined as the time from the initial surgical resection to recurrence or metastasis of CRC. The median duration of follow-up for all participants was 31.3 months (range: 0.1–85.7 months).

### **Statistics analysis:**

For discrete and continuous variables, descriptive statistics (mean, Standard deviation, n and percentile) were given. In addition, the homogeneity of the variances, which is one of the prerequisites of parametric tests, was checked through Levene's test. The assumption of normality was tested via the Shapiro-Wilk test.

Chi-square test was used for determining the relationships between two discrete variables. When the expected sources were less than 20%, values were determined through the Monte Carlo Simulation Method in order to include such sources in analysis. Survival analysis for using the Kaplan-Meier method, the comparison of the variables of the survival times of the factors between the categories was evaluated by the Log Rank Mantel Cox test.

The data were evaluated via SPSS 20 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.).  $p < 0.05$  and  $p < 0.01$  were taken as significance levels.

### **Results**

Of the 493 patients, 303 (61.5%) patients were male and 190 (38.5%) patients were female. The mean patient age was  $68.4 \pm 14.7$  years (range, 21-96 years) and more than 86.9% of patients were in the 50-83 age range. The most common symptom was rectal bleeding and/or anemia (42.7%) and it was followed by constipation or obstruction (40%) and abdominal mass (6.5%). Demographic and clinical characteristics of patients are given in

**Table 1.** Accordingly, there was a statistically significant difference between the groups in terms of sex and chief complaint while there was no difference in age distribution.

**Table 1: Demographic and clinicopathological features of patients with colon cancer.**

	All patients n:493	Group 1 n:200 (40.6%)	Group 2 n:293 (59.4%)	p value
<b>Gender (n, %)</b>				
<b>Male</b>	303 (61.5)	111 (55.5)	192 (65.5)	<0.05
<b>Female</b>	190 (38.5)	89 (44.5)	101 (34.5)	
<b>Age (y) (n, %)</b>				
<b>≤ 50</b>	65 (13.1)	33 (16.5)	32 (10.9)	0.286
<b>51- 65</b>	184 (37.4)	65 (32.5)	119 (40.6)	
<b>66- 75</b>	139 (28.2)	56 (28)	83 (28.3)	
<b>≥ 75</b>	105 (21.3)	46 (23)	59 (20.1)	
<b>Presenting complaint-(n, %)</b>				
<b>Bleeding and/or anemia</b>	211 (42.7)	136 (68)	75 (25.6)	<0.05
<b>Constipation or obstruction</b>	197 (40)	34 (17)	163 (55.6)	
<b>Abdominal mass</b>	32 (6.5)	11 (5.5)	21 (7.2)	
<b>Asymptomatic</b>	53 (10.8)	19 (9.5)	34 (11.6)	

Of the 493 carcinomas, 200 (40.6%) lesions were distributed in the right colon (Group 1), while 293 (59.4%) were left-sided (Group 2). The distribution of tumor localization is given in **Table 2**. According to this study, the most common localizations of the tumors were ascending colon in Group 1 and sigmoid colon in Group 2.

**Table 2: Tumor localization of patients.**

Group 1 n: 200 (40.6%)		p value	Group 2 n: 293 (59.4%)		p value
Caecum (n, %)	61 (30.5)	<0.05	Splenic flexure (n, %)	63 (21.5)	<0.05
Ascending colon (n, %)	111 (55.5)		Descending colon (n, %)	87 (29.7)	
Transverse colon (n, %)	28 (14)		Sigmoid colon (n, %)	143 (48.8)	

Histological and morphological differences between the groups are given in **Table 3**.

**Table 3: Compare of histological features of patients with colon cancer.**

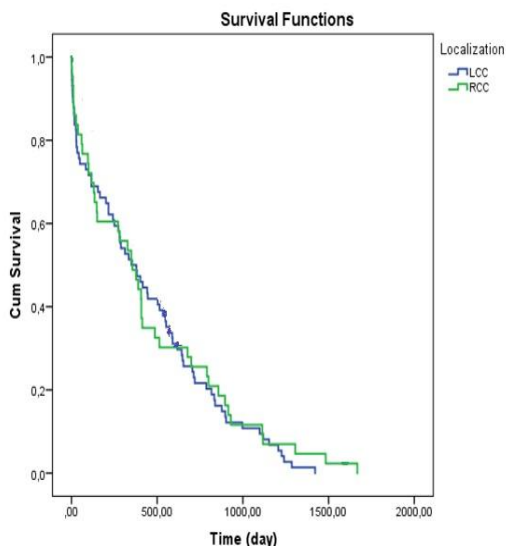
	Group 1 n:200 (40,6%)	Group 2 n:293 (59.4%)	p value
<b>T stage (n, %)</b>			
<b>T1</b>	12 (6)	19 (6.5)	0.841
<b>T2</b>	12 (6)	23 (7.8)	
<b>T3</b>	131 (65.5)	195 (66.6)	
<b>T4</b>	45 (22.5)	56 (19.1)	
<b>Harvest lymph node (mean) (n)</b>	19 (7- 47)	16.5 (6- 39)	
<b>N stage (n, %)</b>			
<b>N0</b>	112 (56)	165 (56.3)	0.511
<b>N1</b>	52 (26)	88 (30)	
<b>N2</b>	36 (18)	40 (13.7)	
<b>Grade (n, %)</b>			
<b>I</b>	16 (8)	25 (8.5)	0.195
<b>II</b>	93 (46.5)	134 (45.7)	
<b>III</b>	91 (45.5)	134 (45.7)	
<b>Histological type</b>			
<b>Well</b>	23 (11.5)	44 (15)	<0.05
<b>Moderately</b>	113 (56.5)	206 (70.3)	
<b>Poorly</b>	64 (32)	43 (14.7)	
<b>Lymphovascular invasion (n, %)</b>	67 (33.5)	102 (34.8)	0.378
<b>Neuralinvasion (n, %)</b>	34 (17)	56 (19.1)	0.268
<b>Mucinoase component (n, %)</b>	38(19)	60 (20.5)	0.245
<b>Operating condition (n, %)</b>			
<b>Emergency</b>	25 (12.5)	76 (25.9)	<0.05
<b>Selectively</b>	175 (87.5)	217 (74.1)	
<b>Hospitalization time (mean)</b>	10.14±6.31	11.05±6.99	0.384
<b>Morbidity (n, %)</b>	17 (8.5)	48 (16.4)	<0.05
<b>Recurrence and/or metastasis (n, %)</b>	38 (19)	31 (10)	<0.05

and 45,7% (n=225) had stage III disease. When histological types were assessed, 13.5% (n=67) of the tumors were well differentiated, 64.8% (n=319) of the tumors were moderately differentiated and 21.7% (n=107) were poorly differentiated. Well differentiation was more frequent in LCCs while poor differentiation was in RCCs. There were not significant differences between the groups presence of lymphovascular-neural invasion, presence of mucinoase component and duration of hospital stay. Vast majority of the patients underwent elective surgery (79.5%). The most common tumor localization of the emergency surgeries was left colon (75.3%). Postoperative complications, most notably anastomotic leakage and wound infection, were mostly observed in the LCCs (16.4%) and consequently the longest hospital stay belonged to group 2 (11.05 ± 6.99). There were not significant differences between the groups duration of hospital stay.

The median duration of follow-up for all participants was 31.3 months (range: 0.1–85.7 months). The recurrence and/or metastasis rate of 14% (n: 69) was observed during the patient follow-up and the majority (n= 38) of these recurrent cases were RCC.

Kaplan-Meier survival curves revealed that there was no significant difference between the overall survival and tumor localization (Figure 1).

**Figure:** Kaplan–Meier survival analyses of tumor localization.



**Discussion**

In this trial, we aimed to investigate whether tumor location had prognostic significance in patients who underwent curative surgery. In our study, we found that primary tumor localization had effect on DFS but had no effect OS. Patients with RCC had higher rates of recurrence and/ or metastasis than LCC.

There are studies investigating the differences in demographic, clinical and tumoral factors between patients with right and left side colon cancer [7 -10].

In many studies, large tumor size, high grade, poor differentiation, lymphovascular invasion positivity and presence of mucinous component were found more frequently in the RCC’s and these features have affected the prognosis poorly [5, 7].

Historically, the incidence of LCC is higher than RCC, according to AJCC (American Joint Committee on Cancer) recent reports, LCRC (51%) is more common than RCC (42%) in USA [11]. Also, Cheng et al reported that the incidence of RCC is higher in women than men [12].

Advanced age is a risk factor for all localizations of CRCs, but RCCs were seen in older age compared to LCCs. According to statistical data of our country, the incidence of CRC was 24.4/100.000 in males and 15.3/100.000 in females and LCC’s were reported to be more frequent [13]. In our study, the LCC’s and male population were significantly higher. In addition to patient characteristics, there are also studies reporting significant differences between RCCs and LCCs in terms of tumor stage at the time of diagnosis.

RCCs have more advanced stage disease at the time of diagnosis [14]. Localization also has a significant impact on symptomatology. Right sided colon tumors usually present with vague symptoms such as anemia and weight loss, while LCCs present with more manifest symptoms such as rectal bleeding and alteration in bowel habit. Advanced stage, larger tumors, invasive tumor border, presence of vascular invasion and mucinous subtype were more common among RCCs, while LCCs mostly presented with annular and polypoid tumors [3, 15 16]. According to our study, although there was no difference in tumor stage between RCC and LCC, it was observed that RCC patients presented with bleeding and/or anemia and LCC patients with constipation or obstruction complaints. In addition, poorly histological type was more common in RCC patients, whereas lymphovascular invasion, neural invasion and mucinous subtype status were independent of tumor localization.

Surgical resection of non-metastatic CRC remains the most suitable treatment option for both RCC and LCRC. However, short-term outcomes between RCC and LCRC remain controversial. Lower complication rates, shorter hospital stay, lower morbidity and lower incidence of surgical site infections after surgery for RCC were reported in some previous studies [17], while RCC and LCC were also found to have similar postoperative outcomes except surgical site infections in some other studies [18]. Similar to latter results, no difference was found in anastomotic leak rate or mortality between RCC and LCC in a study by Lee et al [19]. In our study, major causes of postoperative complications were anastomotic leak/ GIS complication, abdominal abscess, surgical site infection, pneumonia, sepsis, pulmonary failure, venous thromboembolism, gastrointestinal bleeding and hemorrhage. These complications were more frequent in LCC. But there was no statistical difference between the patients in terms of hospitalization time. There are many studies investigating disease-free and overall survival differences between RCC and LCC [6, 20- 23]. In a study by Benedix et al., RCCs were reported to have poorer OS rate due to larger tumor size, although distant metastasis was more common in LCCs [20]. Similarly, Meguid et al. used the SEER database of over 70,000 patients to demonstrate a 5% lower survival in RCC compared to LCRC [21]. Other authors have found similar results, reporting a better overall survival in LCRC [6, 22]. On the contrary to all these data, SEER study from 2011 demonstrated no difference in OS between RCC and LCC at all stages except Stage III disease in which LCC had better survival compared to RCC [7]. Our results which were also consistent with SEER study showed that recurrence and/or metastasis were more common in RCC, while there was no significant difference in terms of OS.

**Conclusion:** Gender and histological type were found to be independent risk factors in terms of tumor localization and these factors affected the prognosis adversely in RCCs. Nevertheless, further studies are required to clarify the effect of tumor localization on prognosis.

**Acknowledgments:** The authors thank all the general surgery staff for their cooperation. All the authors read and approved the paper. The authors declare no conflict of interest and no financial issues to disclose.

## References:

- 1- Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:87–108. doi: 10.3322/caac.21262.
- 2- Birkenkamp-Demtroder K, Olesen SH, Sorensen FB, et al. Differential gene expression in colon cancer of the caecum versus the sigmoid and rectosigmoid. *Gut.*2005;54:374–84. doi: 10.1136/gut.2003.036848.
- 3- Ghazi S, Lindfors U, Lindberg G, et al. Analysis of colorectal cancer morphology in relation to sex, age, location, and family history. *J Gastroenterol.*2012;47:619-34. doi: 10.1007/s00535-011-0520-9.
- 4- Hansen IO, Jess P. Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer - a systematic review. *Dan Med J.* 2012;59:4444.
- 5- Warschkow R, Sulz MC, Marti L, et al. Better survival in right-sided versus left-sided stage I - III colon cancer patients. *BMC Cancer.* 2016;16:554. doi: 10.1186/s12885-016-2412-0.
- 6- Suttie SA, Shaikh I, Mullen R, et al. Outcome of right- and left-sided colonic and rectal cancer following surgical resection. *Colorectal Dis: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland.*2011;13:884–9. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02356.
- 7- Weiss J.M., Pfau PR, O'Connor ES, et al. Mortality by stage for right-versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results–Medicare data. *J ClinOncol.* 2011;29:4401–9. doi: 10.1200/JCO.2011.36.4414.
- 8- Mik M, Berut M, Dziki L, et al. Right- and left-sided colon cancer - clinical and pathological differences of the disease entity in one organ. *Arch Med Sci.* 2017;13:57–162. doi: 10.5114/aoms.2016.58596.
- 9- Patel M, McSorley ST, Park JH, et al. The relationship between right-sided tumour location, tumour microenvironment, systemic inflammation, adjuvant therapy and survival in patients undergoing surgery for colon and rectal cancer. *Br J Cancer.* 2018;118:705–12. doi: 10.1038/bjc.2017.441.
- 10- Aoyama T, Kashiwabara K, Oba K, Honda M, et al. Clinical impact of tumor location on the colon cancer survival and recurrence: analyses of pooled data from three large phase III randomized clinical trials. *Cancer Med.* 2017;6:2523–30. doi: 10.1002/cam4.1208.
- 11- Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA: Cancer J Clin.*2014;64:104–17. doi: 10.3322/caac.21220.
- 12- Cheng L, Eng C, Nieman LZ, et al. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. *Am J ClinOncol.*2011;34:573–80. doi: 10.1097/COC.
- 13- Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı. Kolorektal Kanserlin Yaşa Standardize İnsidans Hızlarının Cinsiyete Göre 2009-2013 Yılları Arasındaki Dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2009-2013, hsgm.saglik.gov.tr.
- 14- Nawa T, Kato J, Kawamoto H, et al. Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. *J GastroenterolHepatol.*2008;23:418–23. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04923.x
- 15- Snaebjornsson P, Jonasson L, Jonsson T, et al. Colon cancer in Iceland: a nationwide comparative study on various pathology parameters with respect to right and left tumor location and patients age. *Int Journal Cancer Journal international du cancer.*2010;127:2645–53. doi: 10.1002/ijc.25258.
- 16- Nasir A, Boulware D, Kaiser HE, et al. Flat and polypoid adenocarcinomas of the colorectum: a comparative histomorphologic analysis of 47 cases. *Hum Pathol.*2004;35:604–11. doi.org/10.1016/j.humpath.2003.11.011.
- 17- Hinojosa MW, Konyalian VR, Murrell ZA, et al. Outcomes of right and left colectomy at academic centers. *Am Surg.*2007;73:945–8.
- 18- Kwaan MR, Al-Refaie WB, Parsons HM, et al. Are right-sided colectomy outcomes different from left-sided colectomy outcomes?: study of patients with colon cancer in the ACS NSQIP database. *JAMA Surg.*2013;148:504–10. doi: 10.1001/jamasurg.2013.1205.
- 19- Lee YM, Law WL, Chu KW, et al. Emergency surgery for obstructing colorectal cancers: a comparison between right-sided and left-sided lesions. *J Am CollSurg.*2001;192:719–25.
- 20- Benedix F, Kube R, Meyer F, et al. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum.* 2010;53:57–64. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181c703a4.
- 21- Meguid RA, Slidell MB, Wolfgang CL, et al. Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers? *Ann SurgOncol.*2008;15:2388–94. doi: 10.1245/s10434-008-0015-y.
- 22- Derwinger K, Gustavsson B. Variations in demography and prognosis by colon cancer location. *Anticancer Res.*2011;31:2347–50.
- 23- Yilmaz EM, Karacan E, Yildiz B, Demir M, Demirkiran AE. Comparison of oncological results after curative resection in right and left colon cancers. *J ClinMed Kaz.* 2020;2:41-5. doi:10.23950/1812-2892-JCMK-00762.



## *Çocuk Acil Serviste Özkıyım Girişimi Nedeniyle Değerlendirilen Hastaların Geriye Dönük İncelenmesi: Tek Merkez Deneyimi*

### *A Retrospective Examination of Patients Evaluated for Suicide Attempt in the Pediatric Emergency Department: A Single Center Experience*

Özlem TOLU KENDİR \*0000-0002-7580-405X

Ulkar SHAMKHALOVA \*\*0000-0003-1905-0174

Sinem SARI GÖKAY \*\*\*0000-0002-1467-8619

Aysegul Yolga TAHİROĞLU \*\*0000-0002-3039-2864

Hayri Levent YILMAZ \*\*\*\* 0000-0003-0873-9814

\*Akdeniz Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı, Antalya

\*\*Çukurova Üniversitesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Adana

\*\*\*Adana Şehir Hastanesi, Çocuk Acil Bölümü, Adana

\*\*\*\*Çukurova Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı, Antalya

Yazışma Adresi: Özlem TOLU KENDİR

Akdeniz Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı, Konyaaltı-Antalya

e-mail: otolu80@yahoo.com

#### Öz

**Amaç:** Bireyin duygusal ve iletişimsel sıkıntılarının yansıması olan özkıyım, en önemli psikiyatrik acildir. Bu çalışmada, geniş bir bölgeye hizmet veren bir üniversite hastanesi çocuk acil kliniğinde özkıyım nedeniyle tedavi edilmiş çocuk ve ergenlerin psikososyodemografik özellikleri ile tehlike etmenlerinin değerlendirilmesi, bunların Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı. Sonuçların planlanan klinik uygulamalara katkı sağlaması hedeflendi.

**Yöntem:** Beş yıllık sürede çocuk acil servise özkıyım nedeniyle getirilmiş, çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları hekimlerince değerlendirilmiş ardından da en az bir kez aynı polikliniğe başvurusu olan 18 yaş altı 374 çocuk ve ergenin elektronik-arşiv tıbbi dosya kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri, tetikleyici faktörleri, izleminde almış olduğu ruhsal hastalık tanıları incelendi. Hastaların tanıları; Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), Zeka Geriliği, Duygu Durum Bozukluğu (DDB), Travma Sonrası Stres Bozukluğu, Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) ve diğer Kaygı Bozuklukları ve Diğerleri şeklinde gruplandı. Veri analizi SPSS programının 15. versiyonu kullanılarak yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 350 hastanın 295'i (%84.5) kız ve ortalama yaşları 15.2±1.5/yıl idi. Hastaların 62'sinde (%17.7) herhangi bir ruhsal bozukluk belirlenmezken, %54,9'u Dikkat Eksikliği Hiper Aktivite Bozukluğu tanısı aldı. Hastaların 94'ünde (%26.9) tek bir ruhsal bozukluk saptandı, 169'unda iki, 13'ünde (%3.7) ise üç ya da daha fazla tanı belirlendi.

**Sonuçlar:** Özkıyım risk faktörlerine sahip çocuk ve ergenin önceden tanınması, önlemlerin alınması esastır. Çocuk acil servislere özkıyım girişimi nedeniyle getirilen hastalar; ilk ve acil yardımı yapıldıktan sonra çocuk ve ergen psikiyatri bölümünce değerlendirilmeli ve takibe alınmalıdır.

Bu makale daha önce poster bildiri olarak, "Ulusal XIII. Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi" nde sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Özkıyım, Çocuk Acil, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

## Abstract

**Objective:** Suicide, which is a reflection of the emotional and communicative problems of the individual, is the most important psychiatric emergency. In this study, it was aimed to evaluate the psychosociodemographic characteristics and danger factors of children and adolescents treated for suicide in a university hospital pediatric emergency clinic serving a wide region, and to determine their relationship with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder. It was aimed that the results would contribute to the planned clinical applications.

**Method:** Electronic-archive medical file records of 374 children and adolescents under the age of 18 who were brought to the pediatric emergency department for suicide in a five-year period, who were evaluated by the physicians of child and adolescent mental health and diseases, and then applied to the same polyclinic at least once was viewed as. The sociodemographic and clinical characteristics of the patients, triggering factors, and diagnoses of mental illness during follow-up were examined. Patients' diagnoses, they were grouped as Attention Deficit and Hyperactivity Disorder, Mental Retardation, Mood Disorder, Post Traumatic Stress Disorder, Obsessive Compulsive Disorder and other Anxiety Disorders and Others. Data analysis was performed using the 15th version of the SPSS program.

**Results:** Of the 350 patients included in the study, 295 (84.5%) were girls and their mean age was  $15.2 \pm 1.5$  / year. While no mental disorder was found in 62 of the patients (17.7%), 54.9% were diagnosed with Attention Deficit Hyper Activity Disorder. A single mental disorder was found in 94 of the patients (26.9%), two diagnoses in 169 of the patients and three or more diagnoses in 13 (3.7%) of the patients.

**Conclusions:** It is essential to recognize children and adolescents with suicide risk factors in advance and to take precautions. Patients brought to pediatric emergency services due to suicide attempt, after the first and emergency aid is provided, the child and adolescent psychiatry department should be evaluated and followed up.

**Keywords:** Suicide, Pediatric Emergency, Attention Deficit and Hyperactivity Disorder.

## Giriş

Bireyin duygusal ve iletişimsel sıkıntılarının yansıması olan özkıyım, en önemli psikiyatrik acildir. Kendine zarar verici bu davranış ölümlerine sonuçlanmadığında özkıyım girişimi olarak adlandırılmaktadır (1,2). Dünyada çocuk ve adolesanlarda özkıyım insidansının 3,2-11/100000 olduğu, adolesanların %29,9 özkıyım düşüncesine sahip, %9,7 özkıyım girişiminde bulunduğu bildirilmiştir (1,3-6). Özkıyımın Dünya genelinde 15-29 yaş arası ergen ve genç erişkinlerde ölüm nedenlerinin %8.5'ini kapsadığı, trafik kazalarından sonra ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer aldığı ayrıca özkıyım girişimlerinin tamamlanmış özkıyımdan 20 kat daha sık olduğu bilinmektedir (5,6).

Türkiye İstatistik kurumu verilerine göre ülkemizde 2018 yılında 3161 kişinin özkıyım nedeniyle yaşamını kaybettiği, 2002-2018 döneminde her sene ortalama 2963, her ay 246, her gün 8 kişinin özkıyımı olduğu bildirilmiştir (7). Literatürde; çocuk ve ergenlerde özkıyım girişi; çocuk-ebeveyn ilişkisindeki sorunlar, düşük sosyoekonomik düzey, olumsuz akran ilişkileri, okul başarısızlığı, fiziksel ya da cinsel istismar gibi psikososyal etmenlerle ilişkilendirilmiş, süreçte kişinin özdeğerini yitirmiş olduğu belirtilmiştir. Ergenlerde özkıyım girişi ve Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) birlikteliğinin oldukça sık görüldüğü vurgulanmıştır (8,9). Ayrıca ergenlik döneminde madde kötüye kullanımı, kronik hastalık, ruhsal travma oluşturabilen bir olay ve daha önce özkıyım girişiminde bulunmuş olmanın riskleri arttırdığı belirtilmiştir (4,8,9).

Bu çalışmada; geniş bir bölgeye hizmet veren bir üniversite hastanesi çocuk acil kliniğinde özkıyım nedeniyle tedavi edilmiş çocuk ve ergenlerin psikososyodemografik özellikleri ile tehlike etmenlerinin değerlendirilmesi, ayrıca bunların Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı. Sonuçların planlanan klinik uygulamalara katkı sağlaması hedeflendi.

## Yöntem ve Gereç

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil kliniğine Ocak 2010-Eylül 2015 tarihlerini kapsayan beş yıllık dönemde özkıyım nedeniyle getirilmiş, acil serviste ya da tedavisinin sürdüğü yataklı serviste çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları hekimleri tarafından ardından da en az bir kez çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları polikliniğinde değerlendirilmiş 18 yaş altı 374 çocuk ve ergenin elektronik-arşiv tıbbi dosya kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Bunlardan 22 olgu poliklinik kontrolüne hiç gelmemiş olması ya da dosyada yetersiz bilgi bulunması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Ayrıca çalışma süresinde 2 hasta tamamlanmış özkıyım- exitus ile sonuçlanmıştı.

Hastalara ait yaş, cinsiyet, gelişim basamakları, kronik hastalıklar, kendinde ve ailesinde var olan psikopatolojik durumlar, uyku, iştah sorunu, televizyon-internet kullanımı, aile, okul ve akran ilişkileri bilgilerini içeren sosyodemografik ve klinik özellikler gibi tetikleyici faktörler incelendi. Ayrıca kaçınıcı özkıyım girişi olduğu, özkıyım yöntemi, ailede özkıyım öyküsü gibi özkıyım niteliği, çocuk-ebeveyn ya da eşler arasında şiddet olup olmadığı, izleminde almış olduğu ruhsal hastalık tanısı, varsa başlanmış ilaç tedavileri incelendi. Hastaların tanıları; Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), Zeka Geriliği, Duygu Durum Bozukluğu (DDB), Travma Sonrası Stres Bozukluğu, Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) ve diğer Kaygı Bozuklukları ve diğerleri şeklinde gruplandı. Erişkin acil bölümünde değerlendirilmiş 18 yaş üstü hastalar ile kayıt bilgilerine ulaşılamayan, yetersiz ulaşılan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Veri analizi SPSS programının 15. versiyonu kullanılarak yapıldı. Kategorik verileri tanımlamak için çapraz tablolar ve ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi. Araştırma öncesi Çukurova Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Toplantı Sayısı: 44, No:14, Tarih:03.07.2015).

**Bulgular**

Beş yıllık dönemde özkıym girişimi nedeniyle değerlendirilen 350 hastanın 295'i (%84.5) kız ve ortalama yaşları 15.2±1.5/yıl idi. Yaş ortalamalarında cinsiyetler arasında (kız:15.4±1.4/yıl) (erkek: 15.4±1.7/yıl) farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Cinsiyetler arasında aile tipi, ailede alınmış ruhsal bozukluk tanısı, motor gelişim basamakları, günlük televizyon ve internet kullanım süresi, ders başarısı ve akran ilişkilerinde sorun yaşanma yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Çalışmayı tamamlayan 350 hastadan 12'sinin (%3.4) ruhsal tanı için yeterli değerlendirmeleri yoktu, bu hastalar tanılarla ilgili analizlere dahil edilmedi. Hastaların 62'sinde (%17.7) herhangi bir ruhsal bozukluk belirlenmedi. Aldıkları tanılara bakıldığında; çoğunluğunun DEHB olduğu görüldü. Tablo.1'de hastaların tanılarının dağılımı gösterilmiştir. Hastaların 94'ünde (%26.9) tek bir ruhsal bozukluk tanısı saptanırken, 169'unda eş zamanlı iki tanı, 13'ünde (%3.7) ise üç ya da daha fazla tanı belirlendi.

**Tablo1.** Hastaların tanılarının dağılımı

Tanı	n	%
DEHB	192	54,9
DDB	62	17,7
Zeka geriliği	17	4,8
Travma sonrası stres bozukluğu	25	7,1
OKB	8	2,2
Diğer Kaygı bozuklukları	8	2,2
Diğer	57	16,2
Psikiyatrik bozukluk tanısı olmayan	62	17,7

DEHB tanılı ergenlerin daha çok fiziksel istismara maruz kaldığı belirlendi. DEHB tanısı olmayan ergenlerle karşılaştırıldıklarında, DEHB'li ergenlerin özkıym girişimi sırasında aşırı dozda ilaç alma yöntemini tercih etme, özkıym girişimini yakınlarına kendisinin haber verme ve tetikleyici nedene sahip olma sıklığının anlamlı biçimde daha fazla olduğu saptandı. DEHB tanısı alan ve olmayan grupların karşılaştırıldığı analizlerin sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Ayrıca analiz sonuçlarına göre, ikincil kazanç oranları, girişimden sonra pişmanlık yaşamaları ve olası yeniden girişim riskine sahip olmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

**Tablo 2.** DEHB tanısı alan ve olmayan grupların karşılaştırılması.

	DEHB		Toplam	p
	Var	Yok		
Fiziksel İstismar öyküsü	54 (28.3)	25 (17.7)	79 (23.8)	0.026
Özkıym Yöntemi- ilaç kullanma	188 (97.9)	136 (93.2)	324 (95.9)	0.024
Tedavi Önerilen	139 (72.4)	71 (48.6)	210 (62.1)	0.0001
Kendi haber veren	155 (81.2)	100 (69.0)	255 (75.9)	0.010
Tetikleyici Etmen	190 (99.0)	131 (89.7)	321 (95.0)	0.0001

Hastaların 74'ünün birden fazla özkıym girişimi vardı. Tekrarlayan özkıym girişimi olanların diğerlerine kıyasla anlamlı şekilde daha fazla fiziksel istismara maruz kaldıkları, okul başarılarının da orta ve alt düzeyde olduğu belirlendi ( $p:0,01- p:0,004$ ). Bu gruplar arasında parçalanmış, çekirdek ya da geniş aile tipine sahip olma, akran sorunu yaşama ve motor gelişim yönünde farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). Ayrıca tekrarlayan girişimi olanların %43,4'ünün özkıym girişimini kendisinin söylemediği, etrafınca anlaşılmiş olduğu belirlendi. İlk özkıym girişimi olanların % 81,9'u ise girişimi kendileri söylemişti.

İlk psikiyatrik değerlendirmeleri sırasında; pişmanlık yaşayanların önemli kısmının önceden psikiyatrik tanıları olmadığı (%84,4) görüldü, takiplerinde %54,9'unun DEHB tanısı aldığı belirlendi. Pişmanlık yaşayanların; diğerleri ile karşılaştırıldığında ebeveyn eğitimi ve işi, parçalanmış aile yaşamı, çekirdek-geniş aile tipinde yaşama, ailede özkıym girişimi öyküsü ve motor gelişim basamaklarında farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). Fiziksel istismara maruz kalmayanların ve akran ilişki sorunu yaşamayanların istatistiksel olarak anlamlı şekilde pişmanlık yaşadığı görüldü ( $p<0,05$ ).

## **Tartışma**

Geniş bir bölgeye hizmet veren bir üniversite hastanesinde yürütülmüş bu çalışma; özkıyım girişimi olan çocuk ve ergenlerin ruhsal durumlarının ayrıntılı değerlendirilmesi, acil hekimleri ile çocuk ergen ruh sağlığı ve hastalıkları hekimlerinin bütüncül yaklaşımının önemini ortaya koymaktadır. Artmış tetikleyici nedenlerin varlığı, dürtüsel eylemlerle ilişkili olabilir, genellikle istenmeyen sonuçlara yol açar ve karar verme sürecini bozar. Bu bilişsel eğilimin en ölümcül etkisi, stresli bir durumdan ani bir kaçış olarak özkıyımı seçmek olabilir.

Çalışmamızda özkıyım girişimi literatür ile uyumlu olarak adolesan yaş grubunda ve kızlarda daha çoktu, tamamlanmış özkıyım ile sonuçlanan iki hastamız da yine literatür ile uyumlu şekilde erkekti (10-12).

Özkıyım eğilimi olan erişkinlerde psikiyatrik bozukluğun sık olduğu düşünülmekle beraber, çalışmalarda çocuklarda eşlik eden psikiyatrik bozukluğun %30-60 olduğu bildirilmiştir (10,12,13). Hastalarımız arasında psikopatoloji düşünülmeyen hastalar azınlıkta idi. Dikkat çekici bu durum; son yıllarda çocuk ve ergenlerde ruhsal problemlerin artmakta olduğunu, farkındalığın yaratılarak gerekli önlemlerin alınması gerektiğini düşündürmektedir. Tanı alan hastalarımız arasında en sık DEHB olduğunu tespit ettik. Bu sonuç; ergenlerde DEHB ile özkıyım davranışı arasında önemli bir ilişki olduğunu düşündüren bulguları desteklemektedir (14-17). Çalışmalarda özkıyım girişimine DEHB semptomlarının yanında çocuk-ergen ile ebeveyn arasındaki çatışma, kişinin sosyal izolasyon hali, benlik saygısını yitirmesi, anti sosyal davranış bozuklukları ve eşlik eden majör depresyon, istismar gibi komorbidite durumu ile travmaların da önemli rol oynayabildiği vurgulanmıştır (15-18). Fakat halen DEHB ile özkıyım arasındaki doğrudan mı ya da tetikleyici faktörler aracılığıyla mı olduğu net değildir. Çalışmamızda da DEHB olanların istismara maruziyeti ve tetikleyici etmenlerinin fazla olduğunu gördük. Bu durumda birinci basamak destek sağlayan psikiyatristler kadar çocuk hekimleri ve çocuk acil servis çalışanlarının da artan özkıyım riskleri konusunda farkındalığın artırılması son derece önemlidir. Farkındalığın artışı ile eşlik eden hastalıkların yanı sıra DEHB'nin de erken tespiti ve tedavisinin sağlanması özkıyım girişimlerini azaltabilir ve prognozu önemli ölçüde iyileştirebilir.

Literatürde aileden ayrılma, ebeveynlerin boşanması ve madde kötüye kullanımının da tamamlanmış özkıyım ile ilişkili olduğu, aile ile zayıf bağları olan çocuk ve ergenlerin de ölümcül olmayan girişimleri olduğu ayrıca daha önce özkıyım girişimi olan hastaların eylemi yineleme sıklığının daha fazla olduğu belirtilmiştir. (18,19). Birden fazla özkıyım girişimi olan hastalarımızın başta fiziksel olmak üzere istismara daha fazla maruz kalmaları ve okul başarılarının düşük olması dikkat çekici idi. Bu; istismar ve okul başarısızlığının bireyin özbenliğine yıkıcı etki yapabilmesi ile doğrudan ilişkili olabilir.

Literatürde de benzer şekilde okul başarı ve motivasyonunda eksikliği olan çocuk ve ergenlerin özkıyım eylemine daha yakın olabildikleri belirtilmiştir (10,19,20). DEHB tanısının ergen ve çocuklarda akademik başarıyı önemli ölçüde etkileyebileceği bilinmektedir. Standart puantaj ve rekabet üzerine kurulu eğitim sistemi yerine çocuk ve ergenlerin yeteneklerinin keşfedilebileceği, var olma algısının destekleneceği eğitim programlarının geliştirilmesi planlanacak önlemlerin temeline katkı sağlayabilir.

Çalışmalarla DEHB'lilerde yürütücü işlev sorunları olduğu bildirilmektedir. Kişinin yaşam kalitesi ve işlevselliğinde bozulmasında yürütücü işlevselliğin önemi belirgindir. Yürütücü işlevler ile DEHB belirtileri arasındaki ilişkiler yaşa göre farklılık gösterebilir (21). Özellikle yanıt inhibisyonu, planlama, sürdürülen dikkat, bilişsel esneklik ve çalışma belleği alanlarında düşük performans gösterdikleri bildirilmiştir (22,23). DEHB'de çekirdek belirtilerin oluşmasında rol oynayan yürütücü işlev sorunlarının aynı zamanda özkıyım davranışı gelişimine de neden olduğunu gösteren veriler mevcuttur (24-26).

Hastalarımızdan özkıyım girişimi ardından pişmanlık yaşayanların istismara maruz kalmamış ve akran sorunu yaşamamış olmaları da bu yaş grubunda yine predispozan faktörlerin önemini yansıtmaktadır. Diğer yandan pişmanlık yaşayanların özkıyım girişimi sırasında psikiyatrik tanılarının olmaması, izleminde önemli oranda DEHB tanısı almış olmaları dürtü kontrollerinin yetersizliğini düşündürmektedir.

## **Sonuç**

Özkıyım risk faktörlerine sahip çocuk ve ergenin önceden tanınması, önlemlerin alınması esas olmalıdır. Çocuk acil servislere özkıyım girişimi nedeniyle getirilen hastalar; ilk ve acil yardımı yapıldıktan sonra çocuk ve ergen psikiyatri bölümünce değerlendirilmeli ve takibe alınmalıdır.

## **Kısıtlılık**

Retrospektif tasarlanması nedeniyle tanı değerlendirmelerinde yapılandırılmış, standardize bir ölçeğe tabi tutulmadan, muayene eden doktorun subjektif gözlemine dayalı olması çalışmanın temel kısıtlılıklarından biridir. Hastaların daha objektif yöntemlerle değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmanın örneklemi yaş ve cinsiyet açısından eşit dağılım göstermediği saptanmıştır, bu da evreni temsil etmesindeki diğer kısıtlılıklardan birisi olabilir. Ayrıca hastaların kontrol muayenelerine gelmeme oranlarının yüksek olması, hastaların takip ve tedavi süreciyle ilgili daha ayrıntılı bilgiye sahip olamamamız risk etmenlerinin kısa ve uzun vadede etkilerini tartışmamızı engellemektedir. Ayrıca, genetik, mevsimsel değişiklikler, yaşam koşulları gibi çevresel etmenler sonucunda strese verilen yanıt kişiye göre değişiklik gösterebileceğinden, örneklemin daha geniş tutulması ve bu farklılıkların göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Aktepe E, Kandil S, Göker Z, Sarp K, Topbaş M, Özkorumak E. Özkiyim girişiminde bulunan çocuk ve ergenlerde sosyodemografik ve psikiyatrik özelliklerin değerlendirilmesi. TAF Preventive Medicine Bulletin 2006; 5: 444-54.
2. Kocabaş Ö, Kavaklı T, Ecevit Ç, ve ark. Çocukluk çağı özkiyim girişimleri. Ege PediatriBülteni 2004; 11: 119-124.
3. Veen MV, Wierdsma A, Boeijen CV, Dekker J, Zoeteman J, Koekkoek B, Mulde CL. Suicide risk, personality disorder and hospital admission after assessment by psychiatric emergency services. BMC Psychiatry 2019; 19: 157.
4. Rukundo GZ, Kemigisha E, Ocan M, Adriko W, Akena DH. A systematic review of the risk factors for suicidal ideation, suicidal attempt and completed suicide among children and adolescents in sub-Saharan Africa between 1986 and 2018: protocol for a systematic review of observational studies. Systematic Reviews 2018; 7: 230.
5. Wasserman D, Cheng Q, Jiang G. Global suicide rates among young people aged 15-19. World Psychiatry 2005; 4:2.
6. Evans E, Hawton K, Rodham K, Deeks J. The Prevalence of Suicidal Phenomena in Adolescents: A Systematic Review of Population-Based Studies. Suicide and Life-Threatening Behav 2005; 35(3): 239-50. www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=15853. Erişim Tarihi: 30.08.2020.
7. Çelik G, Yıldırım V, Metin Ö, Tahiroğlu A, Toros F, Avcı A, Öngel A, Karayazı İ. Özkiyim girişimi olan ergenlerde ruhsal bozukluklar, benlik ve aile işlevselliği. Anatolian Journal of Psychiatry 2011; 12: 280-286.
8. Gökçen C, Köylü R. Evaluation of Cases Under 18 Years Admitted for Attempted Suicide to the Emergency Service and Transferred to the Psychosocial Support Unit. JAEM 2011; 10: 18-21.
9. Beautrais A. L. Child and young adolescent suicide in New Zealand. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 2001; 35; 647-653.
10. Freuchen, A, Kjelsberg E, Lundervold AJ, Grøholt B. Differences between children and adolescents who commit suicide and their peers: A psychological autopsy of suicide victims compared to accident victims and a community sample. Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health 2012; 6: 1-12.
11. Soole R, Kolves K, Leo DD. Suicide in Children: A Systematic Review. Arch Suicide Res 2015;19(3):285-304.
12. Brent DA, Oquendo M, Birmaher B, Greenhill L, Kolko D, Stanley B, Mann J. Peripubertal suicide attempts in offspring of suicide attempters with siblings concordant for suicidal behavior. American Journal of Psychiatry 2003; 160: 1486-1493.
13. James A, Lai FH, Dahl C. Attention deficit hyperactivity disorder and suicide: a review of possible associations. Acta Psychiatr Scand 2004; 110:408-415.
14. Giupponi G, Giordano G, Maniscalco I, Erbuto D, Berardelli I, Conca A, Lester D, Girardi P, Pompili M. Suicide risk in attention-deficit/hyperactivity disorder. Psychiatria Danubina, 2018; Vol. 30, No. 1, pp 2-10
15. Murphy KR, Barkley RA, Bush T. Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational and clinical history. J Nerv Ment Dis 2002; 190:147-157.
16. Kelly TM, Cornelius JR, Clark DB: Psychiatric disorders and attempted suicide among adolescents with substance use disorders. Drug Alcohol Depend 2004; 73:87-97.
17. Cooper J, Kapur N, Webb R, Lawlor M, Guthrie E, Mackway-Jones K, Appleby L. Suicide after deliberate self-harm: a 4-Year Cohort Study. Am J Psychiatry 2005;162:297-303.
18. Cho SC, Kim JW, Choi HJ, Kim BN, Shin MS, Lee JH, Kim EH. Associations between symptoms of attention deficit hyperactivity disorder, depression, and suicide in Korean female adolescents. Depress Anxiety 2008; 25: E142-E146.
19. Balazs J, Keresztesy A. Attention-deficit/hyperactivity disorder and suicide: A systematic review. World J Psychiatry 2017; 7(1): 44-59.
20. Skogan AH, Zeiner P, Egeland J, Urnes AG, Reichborn-Kjennerud T, Aase H. Parent ratings of executive function in young preschool children with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. Behav Brain Funct 2015, 11:16.
21. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg J, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. Biol Psychiatry 2005; 57(11): 1336-46.
22. Fried R, Hirshfeld-Becker D, Petty C, Batchelder H, Biederman J. How Informative Is the CANTAB to Assess Executive Functioning in Children With ADHD? A Controlled Study. J Atten Disord 2015; 19(6): 468-75.
23. Bredemeier K, Miller IW. Executive function and suicidality: a systematic qualitative review. Clinical psychology review 2015; 40: 170-83.
24. Logan GD, Schachar RJ, Tannock R. Impulsivity and inhibitory control. Psychological Science 1997; 8: 60-4.
25. Davis RN, Nolen-Hoeksema S. Cognitive inflexibility among ruminators and nonruminators. Cognitive Therapy and Research 2000; 24: 699-711.

## Over Seröz Tümörlerinin Alt Tiplerinde Radyolojik Bulguların Karşılaştırılması Comparison of Radiologic Findings in Subtypes of Ovarian Serous Tumours

Şebnem KARASU\*0000-0002-0106-5901

Atilla Hikmet ÇİLENGİR\*\*0000-0002-4073-9665

Ferhan ELMALI\*\*\*0000-0002-1967-1811

\*Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji ABD

\*\*İstanbul Başakşehir Şehir Hastanesi, Radyoloji Kliniği

\*\*Katip Çelebi Üniversitesi Biyoistatistik ABD

**Yazışma Yazarı:** Şebnem KARASU

Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji ABD, 35360, Basinsitesi, Karabağlar, İzmir.

email: sebnem.karasu@gmail.com

Geliş Tarihi: 21/12/2020

Kabul Tarihi:10/02/2021

### Öz

**Amaç:** Over seröz neoplazileri, epitelyal over neoplazileri arasında en sık görülen tip olup benign, borderline ve malign alt tiplerine ayrılır. Bu çalışmanın amacı, over seröz neoplazisi alt tiplerine ait radyolojik bulguları karşılaştırarak birbirinden ayırt edebilmek için kullanılacak radyolojik bulguları tanımlamaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışmada, hastanemizde 2012 – 2019 yılları arasında histopatolojik olarak benign, borderline ve malign over seröz tümörü tanısı almış olan ve preoperatif dönemde bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans (MR) incelemeleri bulunan olgular çalışmaya dahil edildi. Hastanın yaşı, tümörün lokalizasyonu, boyutu, baskın komponenti, kistik tümörlerde duvar ve septa kalınlıkları, mural nodül, infiltratif patern, kanama, peritoneal yayılım, peritoneal sıvı varlığı alt tipler arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya 6'sı benign, 15'i borderline ve 35'i malign olmak üzere 56 tümör dahil edildi. Borderline tümör olguları diğer tiplere göre daha gençti. Malign tipin bilateralitesi borderline tipe göre fazlaydı. Benign ve borderline tipler malign tipe göre daha fazla kistik komponent içeriyordu. Malign tümörlerde duvar ve septa kalınlıkları daha fazlaydı. Mural nodül, borderline ve malign tiplerde benign tipe göre anlamlı olarak daha sık bulundu. İnfiltratif patern yalnızca malign tipte izlendi. Peritoneal yayılım malign tipte borderline tipe göre anlamlı olarak daha fazlaydı.

**Sonuç:** Seröz over tümörlerinde literatüre benzer biçimde görece genç yaş borderline tip, kalın duvar ve septa varlığı, solid komponent baskınlığı, infiltratif patern ve peritoneal yayılım malign tip, mural nodül varlığı ise borderline ve malign tiplerde görülmektedir. Radyolojik görüntüleme, over seröz tümörlerinin tanısı, alt tiplerinin preoperatif dönemde ayırt edilmesi açısından önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Bilgisayarlı tomografi; manyetik rezonans görüntüleme; over seröz tümörü

### Abstract

**Aim:** Ovarian serous neoplasms are the most common type among epithelial ovarian neoplasms and are divided into benign, borderline and malignant subtypes. The aim of this study is to compare the radiological findings of ovarian serous neoplasia subtypes and define the radiological findings that can be used to distinguish them from each other.

**Material and Methods :** In this retrospective study, patients who were histopathologically diagnosed as benign, borderline and malignant ovarian serous tumors in our hospital between 2012 and 2019, and who had preoperative computed tomography (CT) and / or magnetic resonance (MR) examinations were included in the study. The age of the patient, location, size, dominant component of the tumor, wall and septa thickness in cystic tumors, mural nodule, infiltrative pattern, bleeding, peritoneal invasion, and presence of peritoneal fluid were compared among subtypes.

## Results

Fifty-six tumors, 6 benign, 15 borderline and 35 malignant, were included in the study. Borderline tumor cases were younger than other types. Bilaterality of the malignant type was higher than that of the borderline type. Benign and borderline types contained more cystic components than malignant types. Wall and septa thicknesses were greater in malignant tumors. Mural nodules were found significantly more common in borderline and malign types than benign types. Infiltrative pattern was observed only in malign type. Peritoneal spread was significantly higher in malignant type than borderline type.

## Conclusion

Similar to the literature, in serous ovarian tumors, relatively young age is seen in borderline type, thick wall and septa, solid component predominance, infiltrative pattern and peritoneal spread are seen in malign type. Mural nodules can be present in both borderline and malign types. Radiological imaging is important in terms of diagnosis of ovarian serous tumors and differentiation of subtypes in the preoperative period.

**Keywords:** Computed tomography; magnetic resonance imaging; ovarian serous tumor

## GİRİŞ

Over seröz neoplazileri, epitelyal over neoplazileri arasında en sık görülen tip olup benign, borderline ve malign alt tiplerine ayrılır (1). Hastalığın seyri ve cerrahi yöntemlerinin planlanması büyük ölçüde alt tipe bağlıdır. Bu nedenle preoperatif dönemde benign- malign neoplazi ayrımının radyolojik yöntemler ile yapılması oldukça önemlidir (2). Bu çalışmanın amacı, over seröz neoplazisi alt tiplerini birbirinden ayırt edebilmek için kullanılacak bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özelliklerini tanımlamaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldı ve Kâtip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. Retrospektif tasarımı nedeni ile bilgilendirilmiş onamdan feragat edildi. Hastanemizin veritabanı over benign ve over malign neoplazmi International classification of diseases (ICD) kodları ile tarandı. 2012 – 2019 yılları arasında PACS arşivinde preoperatif dönemde bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans (MR) incelemeleri bulunan, histopatolojik olarak over seröz tümörü tanılı olgular çalışmaya dahil edildi. BT incelemeleri multidedektör BT cihazında (Somatom Definition AS 128 slice, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası portal venöz fazda 3 mm kalınlıktaki transvers kesitler ile yapıldı. MR incelemeleri 1.5T MR cihazında (GE Optima MR360, GE Healthcare, Boston, USA), supin pozisyonda alt abdomene yönelik sekanslar yapıldı (Tablo 1).

**Tablo 1: Alt abdomen MR Görüntüleme Parametreleri**

Sekans	TR (msn)	TE (msn)	FOV (mm)	Matriks	Kesit kalınlığı (mm)	NEX
FSE T1 aksiyel	620	12	260	288x224	5	2
TSE T2 aksiyel	5286	140	260	288x224	5	2
TSE T2 sagittal	3622	143	280	288x224	5	2
Yağ baskılı T2 aksiyel	5625	140	260	288x224	5	2
Prekontrast LAVA aksiyel	5.1	2.4	260	320x224	3.6	1
Postkontrast LAVA aksiyel	5.1	2.4	260	320x224	3.6	1
Postkontrast LAVA sagittal	4.1	1.9	280	256x192	3.6	1
Postkontrast LAVA koronal	3.9	1.8	380	256x192	3.6	1

Görüntüler abdominal radyoloji konusunda 9 yıl deneyimli bir uzman radyolog ve bir radyoloji uzmanlık öğrencisi tarafından değerlendirildi. Tümörler benign, borderline ve malign olmak üzere üç tipe ayrıldı. Her tipte hastaların yaşları kaydedildi. Her iki yöntem için ortak görüntüleme bulguları olduğundan tümörün lokalizasyonu (unilateral/bilateral), en geniş çap olarak boyutu, baskın komponenti (kistik/solid), kistik tümörlerde duvar ve septa kalınlıkları (<3 mm ince/>3 mm kalın), mural nodül (3 cm'den küçük papiller yapı), infiltratif patern, peritoneal yayılım ve peritoneal sıvı varlığı hem BT hem MRG ile, kanama ise MRG ile (T1 yüksek sinyal içeriği) değerlendirildi. Radyolojik bulgular tümör alt tipleri arasında karşılaştırıldı.

## İstatistiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 25 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Yaş ve en geniş çap değişkenlerine ait verilerin dağılımı ShapiroWilk normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Tipler arası karşılaştırmalar yaş değişkeni için tek yönlü varyans analizi, en geniş çap için Kruskal-Wallis analizi ile yapıldı. Yaş değişkeni için tipler arası çoklu karşılaştırmalar Duncan testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson kare testinin exact yöntemi kullanıldı. Kikare testinde ilişki bulunması durumunda kategorilerde tipler arası farklılık Bonferroni düzeltmeli İki Oran z testi ile belirlendi.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

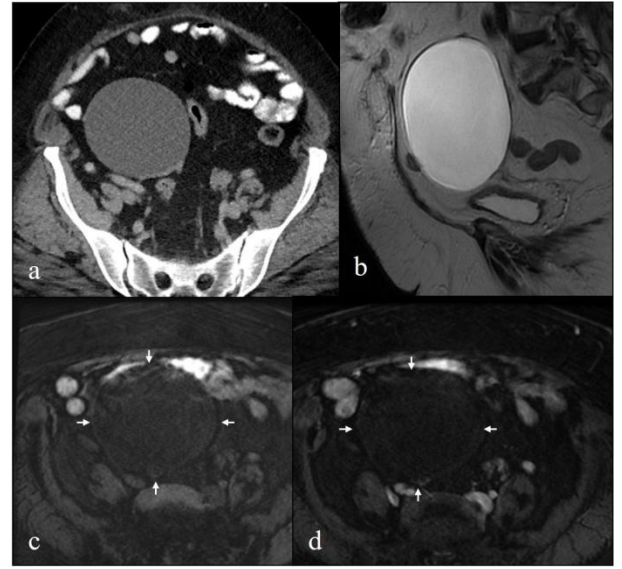
## BULGULAR

Çalışmaya 56 tümör dahil edildi. Tümörlerin 6'sı benign, 15'i borderline ve 35'i malign'di. Benign grupta 2 olgu BT, 2 olgu MRG, 2 olgu her iki yöntemle, borderline grupta 5 olgu BT, 6 olgu MRG, 4 olgu her iki yöntemle, malign grupta 26 olgu BT, 5 olgu MRG, 4 olgu ise her iki yöntemle değerlendirildi. Histopatolojik olarak benign gruptaki tümörlerin 3'ü benign seröz tümör, 2'si seröz kistadenofibrom, biri seröz papiller kistadenom, borderline gruptaki tümörlerin 12'si borderline seröz tümör, 2'si borderline seröz kistadenofibrom, biri borderline seröz papiller tümör, malign gruptaki tümörlerin 32'si yüksek dereceli malign seröz tümör, 3'ü ise düşük dereceli malign seröz tümör tanısı aldı. Olguların yaş ortalaması sırasıyla 57,5±16,4, 44,2±13,1 ve 56,4±12,4 olup borderline tümör tipinin yaş ortalaması diğer iki tipe göre daha düşüktü ( $p=0,011$ ). Tümör boyutu benign tipte 94,0 mm (50,0-119,0), borderline tipte 78,0 mm (68,0-106,0) ve malign tipte 99,0 mm (70,0-132,0) olarak bulundu ve gruplar arasında boyut açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,497$ ). Malign tümörlerin bilateralitesi (%54,3) borderline tümörlere göre (%13,3) anlamlı olarak daha fazlaydı ( $p=0,019$ ). Kistik komponent baskınlığı benign (%100) ve borderline (%80) tiplerde malign tipe(%48,6) göre daha fazlaydı ( $p=0,012$ ). Duvar kalınlıkları açısından benign ve borderline tipler arasında anlamlı fark saptanmazken (her iki tipin %83,3'ünde ince duvar) malign tümörlerin tamamında duvar kalın olarak izlendi ( $p<0,001$ ). İnce septa varlığı benign (%83,3) ve malign tipler (%11,8) arasında anlamlı olarak farklıydı ( $p=0,005$ ). Mural nodül, borderline (%83,3) ve malign (%94,1) tiplerde benign tipe (%16,7) göre anlamlı olarak daha sık bulundu ( $p=0,001$ ). İnfiltratif patern benign ve borderline tiplerde izlenmezken malign tipte %28,6 oranında saptandı ( $p=0,028$ ). Peritoneal yayılım malign tipte (%71,4) benign (%0) ve borderline (%13,3) tiplere göre anlamlı olarak daha fazlaydı ( $p<0,001$ ). Lezyon içi kanama ve peritoneal sıvı varlığı açısından alt tipler arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2).

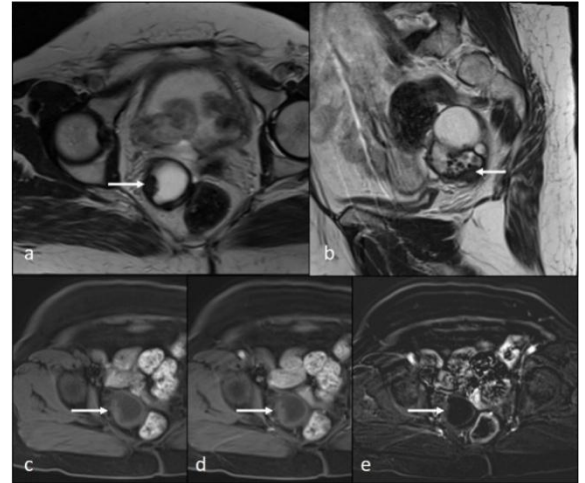
**Tablo 2: Over seröz tümör alt tiplerinin yaş ve radyolojik bulgularının karşılaştırılması**

		Benign n=6	Borderline n=15	Malign n=35	p
Yaş (ort±ss)		57,5±16,4 <sup>a</sup>	44,2±13,1 <sup>b</sup>	56,4±12,4 <sup>a</sup>	0,011
Boyut (mm)		94,0 (50,0-119,0)	78,0 (68,0-106,0)	99,0 (70,0-132,0)	0,497
Lokalizasyon	Bilateral	2 (33,3) <sup>ab</sup>	2 (13,3) <sup>a</sup>	19 (54,3) <sup>b</sup>	0,019
	Unilateral	4 (66,7)	13 (86,7)	16 (45,7)	
Baskın komponent	Kistik	6 (100) <sup>a</sup>	12 (80,0) <sup>a</sup>	17 (48,6) <sup>b</sup>	0,012
	Solid	0 (0,0)	3 (20,0)	18 (51,4)	
Duvar kalınlığı	İnce	5 (83,3) <sup>a</sup>	10 (83,3) <sup>a</sup>	0 (0,0) <sup>b</sup>	<0,001
	Kalın	1 (16,7)	2 (16,7)	17 (100)	
Septa kalınlığı	İnce	5 (83,3) <sup>a</sup>	6 (50,0) <sup>ab</sup>	2 (11,8) <sup>b</sup>	0,005
	Kalın	1 (16,7) <sup>a</sup>	3 (25,0) <sup>a</sup>	13 (76,4) <sup>b</sup>	
	Yok	0 (0,0)	3 (25,0)	2 (11,8)	
Mural nodül	Var	1 (16,7) <sup>a</sup>	10 (83,3) <sup>b</sup>	16 (94,1) <sup>b</sup>	0,001
	Yok	5 (83,3)	2 (16,7)	1 (5,9)	
İnfiltratif patern	Var	0 (0,0) <sup>a</sup>	0 (0,0) <sup>a</sup>	10 (28,6) <sup>b</sup>	0,028
	Yok	6 (100)	15 (100)	25 (71,4)	
Kanama	Var	3 (75,0)	4 (40,0)	2 (22,2)	0,256
	Yok	1 (25,0)	6 (60,0)	7 (77,8)	
Peritoneal yayılım	Var	0 (0,0) <sup>a</sup>	2 (13,3) <sup>a</sup>	25 (71,4) <sup>b</sup>	<0,001
	Yok	6 (100,0)	13 (86,7)	10 (28,6)	
Peritoneal sıvı	Var	1 (16,7)	4 (26,7)	19 (54,3)	0,089
	Yok	5 (83,3)	11 (73,3)	16 (45,7)	

Bu bulgulara göre benign seröz tümörler unilateral veya bilateral yerleşim gösterebilen, nadiren mural nodül içerebilen ince duvarlı, ince septalı kistik kitleler olup çevresel infiltrasyon ya da peritoneal yayılım göstermedikleri saptanmıştır (Resim 1 ve 2).



**Resim 1:** Benign seröz over tümörü. 74 yaşında olguya ait (a) BT, (b) T2A sagittal, (c) prekontrast T1A, (d) postkontrast T1A aksiyel MRG kesitlerinde sağ adneksial alanda, iyi sınırlı, ince duvarlı, homojen iç yapıda, sıvı intensite/sinyaline sahip, septa ya da solid komponent içermeyen, kontrastlanmayan, uniloküle kistik kitle (c ve d, oklar) izlenmektedir.



**Resim 2:** Seröz papiller kistadenom tanılı benign seröz over tümörü. 60 yaşında olguya ait (a) T2A aksiyel (b) T2A sagittal, (c) prekontrast T1A, (d) postkontrast T1A (e) çıkartmalı postkontrast T1A aksiyel MRG kesitlerinde sağ overde, ince duvarlı, ince septalı solid mural nodül ve lümene uzanan papiller çıkıntılar içeren (oklar), kontrastlanmayan, multiloküle kistik kitle izlenmektedir.

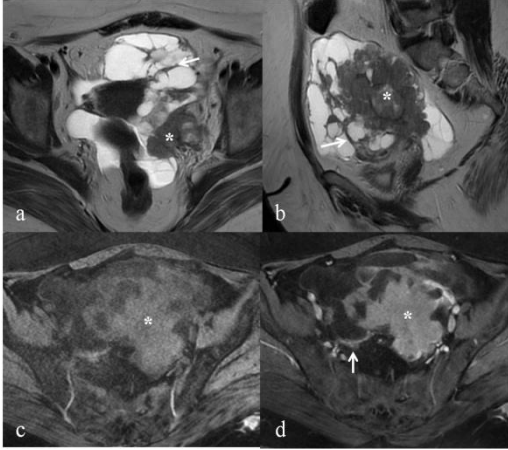
Borderline seröz tümörler daha çok unilateral yerleşimli, ince duvarlı, ince veya kalın septalı, sıklıkla mural nodül içerebilen, çevresel infiltrasyon göstermeyen ancak nadiren peritoneal yayılım yapabilen tümörler olarak izlenmektedir (Resim 3).





**Resim 3:** Borderline seröz over tümörü. 47 yaşındaki olguya ait aksiyel (a, b) ve koronal reformat (c) BT kesitlerinde, pelvik peritoneal kaviteyi tamamen dolduran, mural nodüller (oklar) içeren, ince duvarlı, kalın septalı (ok başları) multiloküle kistik kitle izlenmektedir.

Maligen seröz tümörler ise sıklıkla bilateral yerleşimli, kalın duvarlı, kalın septalı, sıklıkla mural nodül içeren, baskın komponenti solid olan, infiltratif paternde büyüme gösteren tümörler olup peritoneal yayılım sık görülmektedir (Resim 4).



**Resim 4:** Yüksek dereceli maligen seröz over tümörü. 52 yaşındaki olguya ait T2A aksiyel (a), sagittal (b), prekontrast (c) ve postkontrast (d) T1A aksiyel MR kesitlerinde, kontrastlanan solid komponentler içeren (yıldız), kalın duvarlı, kalın septalı (oklar) multiloküle kistik kitle izlenmektedir.

Over seröz tümör alt tiplerinin radyolojik görüntüleme özellikleri Tablo 3' de verilmiştir.

**Tablo 3: Over seröz tümör alt tiplerinin radyolojik görüntüleme özellikleri**

	Benign n=6	Borderline n=15	Malign n=35
<b>Lokalizasyon</b>	Unilateral Bilateral	Unilateral	Bilateral
<b>Baskın komponent</b>	Kistik	Kistik	Solid
<b>Duvar kalınlığı</b>	İnce	İnce	Kalın
<b>Septa kalınlığı</b>	İnce	İnce/Kalın	Kalın
<b>Mural nodül</b>	Daha nadir	Sık	Sık
<b>İnfiltratif patern</b>	Yok	Yok	Var
<b>Peritoneal yayılım</b>	Yok	Nadir	Sık

## TARTIŞMA

Bilgisayarlı tomografi, epitelial over kanserli olguların ilk radyolojik değerlendirmesinde rutin olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemidir (3). BT' de over tümörlerinin alt tiplerine ait temel görüntüleme özellikleri değerlendirilerek kitlelerin karakterizasyonu yapılabilmektedir (2). Örneğin BT'de seröz over kanseri solid, solid-kistik ya da kompleks içerikli kistik bir kitle olarak izlenir. Lenf nodu kalsifikasyonu, peritoneal implantlar, kistik kitle içerisinde papiller uzanımlar ve solid bir kitlede nekroz bulunması maligniteyi düşündürülen ve seröz over kanserini benign tümörlerden ayırt etmeye yardımcı olan karakteristik özelliklerdir (4). MRG, radyasyon içermemesi ve yumuşak doku çözünürlüğünün BT'den yüksek olması nedeni ile değerli bir görüntüleme yöntemidir. Ayrıca MRG, ultrason veya BT' de görülen belirsiz over kitlelerinin değerlendirilmesinde %83'e varan tanısallıkla doğruluk oranlarına sahiptir. Maligniteye ait MRG özellikleri BT'dekilere benzerdir (5). Overin benign seröz tümörleri olarak da adlandırılan, oldukça sık görülen ve seröz sıvı içeren seröz kistadenomlar, BT' de ve MRG' de ince düzgün duvarlı, homojen içyapıda, ince septa içerebilen, endo ya da ekzokistik vejetasyonları bulunmayan uniloküler veya multiloküler kistler şeklinde izlenirler (6,7). Bu tümörler radyolojik olarak fizyolojik kistler ya da nadiren matür kistik teratomları taklit edebilirler. Overde yer alan tamamen kistik içerikli bir tümörde, duvar kalınlığının 3 mm'den az olması, asit ve peritoneal yayılım veya lenfadenopati gibi invaziv bulguların eşlik etmemesi benign epitelial tümörleri düşündürülen radyolojik bulgulardır (2). Bu çalışmada 6 benign seröz tümörün tamamının kistik özellikte ve 5 tanesinin (%83,3) ince duvarlı ve ince septalı olması, hiçbirinde infiltratif patern ya da peritoneal yayılım bulgularının olmaması literatür verileri ile benzer bulunmuştur. Over benign seröz tümörlerinde boyut genellikle 10 cm'den küçük olmakla birlikte oldukça değişkendir. Literatürdeki bir olgu serisinde seröz kistadenom boyutlarının 25 cm'ye ulaşabildiği gösterilmiştir (8). Bu çalışmada da ortalama tümör boyutu 94 mm (50-119) olarak saptanmış olup borderline ve malign tipler arasında anlamlı farklılık bulunmadığından yalnızca boyutun benignite kriteri olarak kullanılamayacağını düşünmekteyiz. Benign seröz tümörlerde %50'ye varan oranlarda boyutları genellikle 5 mm'den küçük olan papiller çıkıntılar bulunabilmektedir (9). Çalışmamızda patolojik olarak seröz papiller kistadenom tanısı alan bir benign seröz tümör duvarında izlenen mural nodülün bir papiller çıkıntıya ait olduğu görülmüştür. Virgilio ve ark.'nın yaptığı ve benign seröz tümör grubunda yer alan ancak stromal proliferasyon içeren seröz kistadenofibromların ultrasonografi bulgularının incelendiği bir çalışmada, bu tümörlerin bilateral olabileceği, uniloküler veya multiloküler olup solid komponentler ve kist sıvısının farklı ekojeniteler içerebileceği bildirilmiştir (10). Çalışmamızda benign grupta yer alan seröz kistadenofibrom tanılı 2 tümörden bir tanesi bilateral olup kalın duvarlı ve septalı idi.

Diğeri ise MRG' de kanama ile uyumlu T1 hiperintensite içermektedir. Peritoneal sıvı izlenen bir olguda ise peritoneal yayılım ya da tümörde rüptür olmaması nedeni ile sıvının reaksiyonel özellikte olduğu düşünülmüştür. Borderline over tümörleri, epitelial over tümörlerinin ara kategorisinde yer alan, histolojik olarak hücresel proliferasyon ve orta dereceli nükleer atipi içermekle birlikte stromal invazyon göstermeyen tümörlerdir (11). Epitelial over tümörlerinin %15-20'sini oluştururlar. Bu grubun en sık görülen histolojik alt tipi ise seröz borderline tümörlerdir (3). Malignite potansiyellerinin düşük olması ve doğurganlık çağındaki genç kadınlarda görülmeleri nedeni ile genellikle fertilitate koruyucu cerrahi yöntemler ile tedavi edilirler (12). Literatür verileri ile uyumlu olarak bu çalışmadaki borderline tümör tipinin yaş ortalaması diğer iki tipe göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda seröz borderline tümörlerde ortalama boyut 72,6 ve 92 mm olarak bildirilmiştir (11,13). Çalışmamızda bu tümörlerde ortalama boyut 78,0 mm (68,0-106,0) olup diğer alt tipler ile arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bent ve ark. bu tümörlerin MRG' de bir ya da daha fazla malignite bulgusu gösterdiğini saptamışlar ve tümörleri, papiller çıkıntılar içeren uniloküler kistler, duvarda veya septada papiller çıkıntılar içeren septalı kistler, intrakistik plak şeklinde kalınlaşmalar içeren ince ya da kalın duvarlı multiseptalı kistler ve kontrastlanan ekzofitik papiller çıkıntılar içeren baskın komponenti solid olan kitleler şeklinde dört grupta sınıflandırmışlardır (11). Bir başka çalışmada ise kistik veya predominant kistik özellikte oldukları bildirilmiştir (3). Çalışmamızda literatür verilerine benzer şekilde borderline tipin malign tipe göre daha fazla oranda kistik komponentler içerdiği saptanmıştır. Bu tümörler unilateral veya bilateral yerleşim gösterebilmektedir (11,13). Bilateral olmaları halinde primer veya metastatik ayrımının yapılamaması, MRG ile saptanamayan küçük tümör odaklarının histopatolojik olarak saptanması bu tümörlerin senkron ya da metakron hastalıkla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (13). Bu çalışmada borderline tümör tipinde bilateralite malign tipe göre anlamlı olarak düşük olmakla birlikte 2 (%13,3) olguda saptanmıştır. Çalışmamızda mural nodül olarak tanımlanan papiller çıkıntılar düşük malignite potansiyeline sahip olan epitelial tümörlerde bol miktarda görülmektedir. İnvaziv karsinomlarda da papiller çıkıntılar sıklıkla görülmekle birlikte solid komponent daha baskındır (14). BT ve MRG ile yapılan bir çalışmada papiller çıkıntılar borderline over tümörlerinde %67, malign tümörlerde %38 oranında saptanmıştır (15). Çalışmamızda mural nodül varlığı, borderline ve malign alt tiplerde eşit oranda (%83,3) görülmesi nedeni ile bu gruplar arasında ayırt ettirici olmamış ancak benign-borderline veya benign-malign tümör ayrımında kullanılabilir bir parametre olduğu sonucuna varılmıştır. Seröz borderline over tümörlerinin %30'unda non-invaziv ya da invaziv peritoneal implantlar görülebilmektedir (16). Bu tümör tipi için prognostik önemi olan implantlar BT ile tanımlanabilmektedir ve bu nedenle BT tümör karakterizasyonundan çok evreleme ve takip yöntemi olarak kullanılmaktadır (17,18).

Çalışmamızda 2 (%13,3) borderline tümörün BT incelemelerinde izlenen serozal ve omental implantların histopatolojik incelemede birinde noninvaziv, diğerinde ise invaziv özellikte oldukları görülmüş ve bu oran malign tipe göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Borderline ve malign seröz over tümörlerinde peritoneal kavitede benzer miktarlarda asit bulunabildiğinden asit varlığı borderline tümör olasılığını tahmin etmek için güvenilir bir gösterge değildir (14). Çalışmamızda da peritoneal sıvı malign tipte daha fazla izlenmekle birlikte alt tipler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Seröz borderline tümörler ile düşük dereceli seröz karsinomun radyolojik özelliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada seröz borderline tümörlerin unilateral, düzgün konturlu, kistik veya predominant kistik oldukları ve malign tümörlere göre daha az oranda mural nodül içerdikleri, peritoneal yayılımın daha nadir olduğu saptanmış, duvar kalınlığı, septa kalınlığı ve asit varlığı açısından iki tümör tipi arasında fark bulunmamıştır (3). Başka bir çalışmada MRG' de, borderline seröz tümörlerde düşük dereceli malign tümörlere göre septal yapılar daha ince ve solid komponentler daha küçük olarak izlenmiştir (19). Zhao ve ark. ise kistik ve solid komponentler arasında keskin bir sınır bulunması, kanama, nekroz ve çevresel infiltrasyon yokluğunun seröz borderline tümörleri invaziv maligniteden ayırt etmede kullanılabilir görüntüleme özellikleri olarak tanımlamışlardır (20). Bu çalışmada borderline tümörlerde literatüre benzer şekilde malign tipe göre septa kalınlığı açısından anlamlı fark saptanmazken, literatürden farklı olarak borderline tipte kist duvarlarının daha ince olduğu bulunmuş, kanama açısından ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bir over tümörünün 4 cm'den daha büyük boyutlu olması, kistik tümörde kalın düzensiz duvar, kalın septa ve papiller çıkıntılar bulunması, tümörün tamamen solid ya da baskın komponentinin solid olması, nekroz veya kalsifikasyon içermesi, kontrastlanma, infiltratif patern, peritoneal yayılım bulgularının eşlik etmesi, asit ve lenfadenopati varlığı maligniteyi düşündürülen görüntüleme özellikleridir (2,3,21). Tanaka ve ark. Seröz karsinomların diğer malign over tümörlerine göre daha küçük boyutlu ve sıklıkla bilateral olduğunu bildirmişlerdir (22). Ancak over boyutları normal ya da hafifçe büyümüş olsa bile peritoneal yayılım oldukça hızlı gelişmektedir (23). Seröz karsinomlar düşük ve yüksek dereceli alt tiplerine ayrılmaktadır (24). Düşük dereceli seröz karsinomların seröz borderline tümörlerden, özellikle de yüzey papiller formundan geliştiği düşünülmektedir. Bu nedenle bu iki tümör tipinin görüntüleme bulguları birbirine oldukça benzemektedir (25). Çalışmamızda literatür verilerine benzer şekilde malign seröz tümörlerin borderline tümörlere göre daha fazla bilateral olduğu, daha fazla oranda solid komponent ve mural nodül içerdiği, tamamının kalın duvarlı ve çoğunluğunun kalın septalı olduğu, peritoneal yayılımın daha fazla oranda eşlik ettiği saptanmıştır. İnfiltratif patern ise yalnızca malign grupta izlenmiştir.

Sonuç olarak seröz over tümörlerinde görece genç yaş borderline tip, kalın duvar ve septa varlığı, solid komponent baskınlığı, infiltratif patern ve peritoneal yayılım malign tip, mural nodül varlığı ise borderline ve malign tiplerde görülmektedir. BT ve MRG over seröz tümörlerinin tanısı ve alt tiplerinin preoperatif dönemde ayırt edilmesi açısından yararlı görüntüleme yöntemleridir.

**KAYNAKLAR**

1. Buy JN, Ghossain MA, Sciote C ve ark. Epithelial tumors of the ovary: CT findings and correlation with US. *Radiology*. 1991 Mar;178(3):811-8.
2. Jung SE, Lee JM, Rha SE, Byun JY, Jung JI, Hahn ST. CT and MR imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis. *Radiographics*. 2002 Nov-Dec;22(6):1305-25.
3. Nougaret S, Lakhman Y, Molinari N ve ark. CT Features of Ovarian Tumors: Defining Key Differences Between Serous Borderline Tumors and Low-Grade Serous Carcinomas. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Apr;210(4):918-926.
4. Javadi S, Ganeshan DM, Qayyum A, Iyer RB, Bhosale P, Cancer O. Ovarian Cancer, the Revised FIGO Staging System, and the Role of Imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 206: 1351–60.
5. Rieber A, Nussle K, Stohr I ve ark. Preoperative diagnosis of ovarian tumors with MR imaging: comparison with transvaginal sonography, positron emission tomography, and histologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 123–9.
6. Kawamoto S, Urban BA, Fishman EK. CT of epithelial ovarian tumors. *RadioGraphics* 1999; 19: S85–S102.
7. Pretorius ES, Outwater EK, Hunt JL, Siegelman ES. Magnetic resonance imaging of the ovary. *Top Magn Reson Imaging* 2001; 12:131–146.
8. Alobaid A, Memon A, Alobaid S, Aldakhil L. Laparoscopic management of huge ovarian cysts. *Obstet Gynecol Int*. 2013;2013:380854.
9. Jeong YY, Outwater EK, Kang HK. Imaging evaluation of ovarian masses. *Radiographics*. 2000 Sep-Oct;20(5):1445-70.
10. Virgilio BA, De Blasis I, Sladkevicius P ve ark. Imaging in gynecological disease (16): clinical and ultrasound characteristics of serous cystadenofibromas in adnexa. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Dec;54(6):823-830.
11. Bent CL, Sahdev A, Rockall AG, Singh N, Sohaib SA, Reznick RH. MRI appearances of borderline ovarian tumours. *Clin Radiol*. 2009 Apr;64(4):430-8.
12. Morgan RJ Jr, Armstrong DK, Alvarez RD ve ark. Ovarian Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr CancNetw*. 2016 Sep;14(9):1134-63.
13. Nakai G, Yamada T, Yamamoto K, Hirose Y, Ohmichi M, Narumi Y. MRI appearance of ovarian serous borderline tumors of the micropapillary type compared to that of typical ovarian serous borderline tumors: radiologic-pathologic correlation. *J Ovarian Res*. 2018 Jan 10;11(1):7.
14. Naqvi J, Nagaraju E, Ahmad S. MRI appearances of pure epithelial papillary serous borderline ovarian tumours. *Clin Radiol*. 2015 Apr;70(4):424-32.
15. Outwater EK, Huang AB, Dunton CJ ve ark. Papillary projections in ovarian neoplasms: appearance on MRI. *J Magn Reson Imaging* 1997;7:689e95.
16. Geza Acs. Serous and Mucinous Borderline (Low Malignant Potential) Tumors of the Ovary, *Pathology Patterns Reviews*, Volume 123, Issue suppl\_1, 1 June 2005, Pages S13–S57.
17. Burkholz KJ, Wood BP, Zuppan C. Best cases from the AFIP: borderline papillary serous tumor of the right ovary. *RadioGraphics* 2005;25:1689e92.
18. Dobson M, Carrington BM, Radford JA ve ark. The role of computed tomography in the management of ovarian tumours of borderline malignancy. *Clin Radiol* 1997;52:280e3.
19. deSouza NM, O'Neill R, McIndoe GA, Dina R, Soutter WP. Borderline tumors of the ovary: CT and MRI features and tumor markers in differentiation from stage I disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2005 Mar;184(3):999-1003.
20. Zhao SH, Qiang JW, Zhang GF ve ark. MRI appearances of ovarian serous borderline tumor: pathological correlation. *J Magn Reson Imaging*. 2014 Jul;40(1):151-6.
21. Bazot M, Nassar-Slaba J, Thomassin-Naggara I ve ark. MR imaging compared with intraoperative frozen-section examination for the diagnosis of adnexal tumours; correlation with final histology. *Eur Radiol* 2006;16:2687e99.
22. Tanaka YO, Okada S, Satoh T ve ark. Differentiation of epithelial ovarian cancer subtypes by use of imaging and clinical data: a detailed analysis. *Cancer Imaging*. 2016 Feb 12;16:3.
23. Stein EB, Wasnik AP, Sciallis AP, Kamaya A, Maturen KE. MR Imaging-Pathologic Correlation in Ovarian Cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2017 Aug;25(3):545-562.
24. Kurman RJ, Shih IM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm. *Hum Pathol*. 2011;42:918–31.
25. Tanaka YO, Okada S, Satoh T ve ark. Ovarian serous surface papillary borderline tumors form seaanemone-like masses. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33:633–40.

Osman ERDOĞAN\*0000-0002-9941-2704  
Alper PARLAKGÜMÜŞ\* 0000-0002-7922-2794  
Ümit TURAN\*\*0000-0002-7337-325x  
Uğur TOPAL\*\*\* 0000-0003-1305-2056  
Zeynel Abidin TAŞ\*\*\*\*0000-0002-5504-4487  
Oktay İRKÖRÜCÜ\*\*\*\*\*0000-0001-8707-5301

\*Adana City Training and Research Hospital,  
Department of Surgical Oncology, Adana, TURKEY

\*\*Adana City Training and Research Hospital,  
Department of General Surgery, Adana, TURKEY

\*\*\*Başakşehir Çam and Sakura City Hospital,  
Department of Surgical Oncology, Istanbul, TURKEY

\*\*\*\*Adana City Training and Research Hospital,  
Department of Pathology, Adana, TURKEY

\*\*\*\*\*Sharjah University, College of medicine, Clinical  
Sciences Department, UAE

Yazışma Adresi: Osman ERDOĞAN

Adana City Training and Research Hospital,  
Department of Surgical Oncology ADANA/TURKEY

E mail: [osman\\_erdogan85@hotmail.com](mailto:osman_erdogan85@hotmail.com)

## Male Breast Cancer Single Center Experience: Analysis of Clinical Features and Oncological Out comes

### Erkek Meme Kanseri Tek Merkez Deneyimi: Klinik Özelliklerin ve Onkolojik Sonuçların Analizi

#### Öz

**Amaç:** Erkek meme kanseri tüm erkek kanserlerinin% 1'inden daha azından sorumlu olsa da prognozu kötü seyretmektedir. Erkek meme kanseri nadir olduğu için hastalıkla ilgili bilgiler sınırlıdır. Bu çalışmada erkek meme kanseri vakalarının klinik, patolojik özelliklerini ve klinik deneyimlerini sunmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2011-Kasım 2020 tarihleri arasında kliniğimizde meme kanseri nedeniyle cerrahi tedavi gören erkek hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik ve patolojik verileri, cerrahi tedavi prosedürleri ve genel sağkalım verileri geriye dönük olarak analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen toplam 16 hastanın medyan yaş ortalaması 63,6 yıldır. İnvazif duktal karsinom (% 87,5) en sık görülen histolojik tiptir. Sadece bir hasta triple negatiftir. En sık görülen tip luminal A (% 50) ve en sık görülen evre 1A (% 31,3) idi. Sekiz hastaya (% 87,5) modifiye radikal mastektomi yapıldı. Aksiller lenf nodu metastazı 8 hastada tespit edildi. En yaygın patolojik evre 1A (% 31,3) idi. Dört hasta neoadjuvan tedavi aldı ve 9 hasta adjuvan tedavi aldı. Yine 9 hasta postoperatif radyoterapi almıştı. Medyan takip süresi 15 hasta için 54 aydır (en az 6 - en çok 118 ay). Takip sırasında 3 (% 18,8) hasta öldü. Beş yıllık sağkalım oranı% 78,6 olarak bulundu.

**Sonuç:** Erkek meme kanserlerinin tedavisi ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Kabul edilebilir hayatta kalma süreleri multimodal tedavi yaklaşımları ile sağlanır. Bu hormonal pozitif tümör grubunda hormonoterapiler ön plana çıkmaktadır. Erkek meme kanseri için spesifik bir tedavi protokolü belirlemek için farklı merkezlerden gelen veriler derlenmeli ve gözden geçirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Erkek meme kanseri, Mastektomi, Hormonoterapi

#### Abstract

**Aim:** Even though male breast cancer is responsible for less than 1% of all male cancers, its prognosis proceeds as poor. Since male breast cancer is rare, information about the disease is limited. In this study, we aimed to present the clinical, pathological features and clinical experiences of male breast cancer cases.

**Method:** Male patients who underwent surgical treatment for breast cancer in the clinic between January 2011 and November 2020 were included in the study. Clinical and pathological data, surgical treatment procedures and overall survival data of the patients were analyzed retrospectively.

**Results:**The median mean age of a total of 16 patients included in the study was 63.6 years. Invasive ductal carcinoma (87.5%) was the most common histological type. Only one patient was triple negative. The most common type was luminal A (50%) and the most common was stage 1A (31.3%). Modified radical mastectomy was performed in 8 patients (87.5%).

Axillary lymph node metastasis was detected in 8 patients. The most common pathological stage was 1A (31.3%). 4 patients received neoadjuvant therapy and 9 patients received adjuvant therapy. Again, 9 patients had received postoperative radiotherapy. Median follow-up period is 54 months (min 6 - max 118 months) for 15 patients. During the follow-up, 3 (18.8%) patients died. The 5-year survival rate was found to be 78.6%.

**Conclusion:** Information about the treatment of male breast cancers is limited. Acceptable survival times are provided with multimodal treatment approaches. Hormonotherapies come to the fore in this hormonally positive tumor group. Data from different centers should be compiled and reviewed to determine a specific treatment protocol for male breast cancer.

**Keywords:** Male breast cancer, Mastectomy, Hormonotherapy

### Introduction

Male breast cancer (MBC) is a rare disease that affects 1 in 100,000 men and accounts for approximately 1% of all breast cancer (1). According to Turkish data of International Cancer Records Association, 0.37% of all types of cancer seen in men in Turkey is constituted of breast cancer (2).

Most breast cancer risk factors in men are related to disturbances in estrogen and androgen balance, suggesting that male breast cancers may be related to hormones as in women. The predominant subtypes of invasive carcinoma in men are 80% infiltrative ductal carcinoma and 5% papillary carcinoma. Lobular carcinoma is much less common than in women and accounts for 1% of all cases. Rare types of medullary, tubular, mucinous, and squamous carcinomas have all been reported in men (3,4).

MBC is similar to female breast cancer in many ways, but there are important differences. MBC tends to occur in older ages, with more frequent lymph node metastases and higher estrogen receptor positivity compared to female breast cancer. Risk factors for MBC are also slightly different. Unlike female breast cancer, MBC is more likely to occur in a BRCA2 mutation setting rather than a BRCA1 mutation. Additionally, low androgen status is a known risk factor for MBC (5,6). Since breast cancer is seen rarely in men, less emphasis has been placed on it with respect to breast cancer in women, and there are not enough studies. Because of the relative rarity of MBC, prospective randomized studies are lacking, and the management of MBC is based on retrospective series or data from women. Surgical, systemic and radiotherapy treatment of men with breast cancer is similar to approaches for women and is related to the stage of the disease. However, due to the low awareness of breast cancer in male patients, there are delays in diagnosis, which is associated with a poor prognosis in men (7,8).

In this study, we aimed to review the clinical and pathological characteristics, treatment models and results of patients who underwent surgical treatment for male breast cancer in our clinic in the light of the literature and to increase awareness of breast cancer in male patients.

### Method

The study was started after the ethics committee approval was obtained from Adana City Training and Research Hospital (IRB no: 18.11.2020 / 70/1136). Patients who underwent surgical treatment for breast cancer in the clinic between January 2011 and November 2020 were included in the study. Patients under 18 and whose data were not available were excluded from the study. Patients were analyzed retrospectively from the data set created using oncology records, pathology forms, electronic files and nurse observation forms. Patients who needed to complete the missing data were called and informed.

Patients' age, tumor location, axillary examination findings, histopathological features of the tumor, clinical stage, surgical method, postoperative surgical complications, oncologic treatment procedures and overall survival data were analyzed retrospectively.

History of all patients were analyzed, physical examination and sonography were made and trucut diagnosis was made. Hormone receptor (ER, PR), HER2 / neu and Ki-67 positivity were evaluated using immunohistochemistry (IHC). Molecular sub-types were evaluated under 4 groups being: luminal A (OR or PR positive + HER-2 negative), luminal B (OR or PR positive, HER 2 +), triple negative (ER, PR and HER-2 negative) and HER-2 positive (HER-2 groups; ÖR and PR negative, HER-2 +) and cases were analyzed accordingly (9).

Both clinical and pathological staging of the patients were done. Staging was recorded according to American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2017 staging criteria. Neoadjuvant chemotherapy was given to patients with T4 and  $\geq$  N2 disease. Preoperative metastasis screening was performed in all patients. Female breast cancer treatment protocols were based on adjuvant chemotherapy, hormonotherapy and radiotherapy indications.

### Statistical Analysis

IBM SPSS Statistics for Windows, version 24 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) package program was used for statistical analysis of the data. Categorical measurements were summarized as numbers and percentages, and continuous measurements as mean and standard deviation (median and minimum-maximum where necessary). Kaplan-Meier analysis and Log Rank tests were used in the survival analysis.

### Results

Sixteen patients participated in our study. The mean age was 68 years, and the tumor location was equal in the right and left breast. Palpable axillary lymph nodes were detected in 6 patients. Invasive ductal carcinoma (87.5%) was the most common histological type.

Only one patient was triple negative and two patients were HER-2positive and the in other patients hormone receptors were positive. The most common type was luminal A (50%) and the most common stage was 1A (31.3%). One patient was initially metastatic. Clinical and Histopathological Characteristics is shown in table 1.

Modified radical mastectomy was performed in (87.5%) of the patients. Axillary lymph node metastasis was detected in 8 patients. The most common postoperative complication was lymphedema (12.5%). The most common pathological stage was 1A (31.3%). 4 patients received neoadjuvant therapy and 9 patients received adjuvant therapy. Again, 9 patients had received postoperative radiotherapy. Hormonotherapy was applied to 15 patients. Operative approach and postoperative outcomes are shown in Table 2.

Median follow-up period was 54 months (min 6 - max 118 months). During the follow-up, 3 (18.8%) patients died. The 5-year survival rate was found to be 78.6%. They are shown in table 3 and graph 1.

**Table 1.** Clinical and Histopathological Characteristics

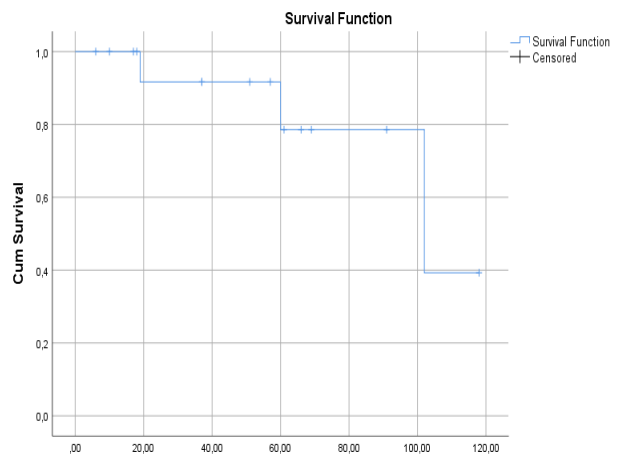
Characteristics	N (%)
Mean Age (Years)	63,6±12,4
Tumor size (cm)	28,6±12,5
<b>Breast involved</b>	
Right	8 (%50)
Left	8 (%50)
<b>Palpable axillary nodes</b>	
Yes	6 (%37,6)
<b>Histopathology</b>	
Invasive ductal carcinoma	14 (%87,5)
Invasive Papiller carcinoma	1 (%6,3)
Mixed invasive breast cancer	1 (%6,3)
<b>Hormone Receptor Status</b>	
ER (+)	15 (%93,8)
PR (+)	13 (%81,3)
HER-2 (+)	2 (%12,5)
Triple negative	1 (%6,3)
<b>Luminal Category</b>	
Luminal A type (ER/PR+, HER-2-)	8 (%50)
Luminal B type (ER/PR+, HER-2+ with high Ki-67 index)	7 (%43,8)
Basal type (triple negative)	1 (%6,3)
<b>Clinical Stage</b>	
T1N0M0(1A)	5(%31,3)
T2N0M0(2A)	4(%25)
T2N1M0(2B)	3(%18,8)
T2N2M0(3A)	1(%6,3)
T4BN1M0(3B)	2(%12,5)
T4cN2M1(4)	1(%6,3)

**Table 2.** Operative approach and postoperative outcomes

<b>Surgery</b>	
Modified radical mastectomy	14 (%87,5)
Simple mastectomy + SLNB	2 (%12,5)
<b>Axillary Lymph Node Metastasis</b>	
Yes	8(%50)
<b>Complications</b>	
Hematoma	1(%6,3)
Seroma	1(%6,3)
Lymphoedema	2(%12,5)
<b>Pathologic Stage</b>	
pT1N0M0(1A)	5(%31,3)
pT2N0M0(2A)	2(%12,5)
pT2N1M0(2B)	3(%18,8)
pT2N2M0(3A)	2(%12,5)
ypT2N1M0(2B)	2(%12,5)
ypT2N2M0(3A)	1(%6,3)
ypT4N3M0(3C)	1(%6,3)
<b>Chemotherapy</b>	
Neoadjuvant	4(%25)
Adjuvant	9(%56,3)
<b>Radiotherapy</b>	9(%56,3)
<b>Hormone therapy</b>	15(%93,8)

**Table 3.** Survival period after the operation

mean ± SD -Median (Min-Max)	5- year survival rate
51.2 ±33.4 -54 (6-118)	%78



**Graphic 1.** Overall survival of male breast cancer

## Discussion

In addition to the fat tissue content in the normal male breast, there is a very small amount of breast ductal structure. The most common benign breast lesion in men is gynecomastia (10). Since breast cancer is very rare in men, symptoms are often missed and may be overlooked at the time of presentation. Therefore, it is detected later than women and is diagnosed with advanced breast cancer (11).

The median age at diagnosis of breast cancer is typically older in men than in women (68 versus 62 years) (12). Also, male breast cancer is more common in metropolitan cities and whites (5). In this case, it can be associated with the low awareness of tumor in rural areas. We found a mean age of 63 years in our series, and we had a younger patient population than the literature.

The most common histological type in men is ductal adenocarcinoma. Invasive ductal carcinoma has been reported in 90-95% of series in the literature. Almost all histological subtypes of female breast cancer have also been reported in men. Only the distribution is different (5,13,14). Similarly, mixed tumor histology seen in women has been described in MBC (5,15). When Uslukaya Ö et al examined molecular subtypes in their male breast cancer series, they found Luminal A (45.9%), Luminal B (32.4%), Triple negative (8.1%). (13). As being different while in Özkurt E's series according to sub-type analysis majority of cancers (80%) was luminal A, Luminal B (12%), nonluminal HER2 type (2%) and (% 6) triple negative tumors (6%) were determined (16). Our series contained evidence supporting the literature as histological type and molecular subtype. We also found rare papillary and mixed tumor patterns.

In the study conducted by Yadav, S. et al (5), overall survival rates were lower in patients who underwent total mastectomy in 10,873 male breast cancer series. They thought that this situation might be due to more total mastectomy in patients with larger tumors and / or lymph node positive disease. In addition to treatment-related variables, they also evaluated a variety of demographic and tumor-related parameters that appear to have significant prognostic value. In their multivariate analysis, they found that lower overall survival was associated with older age, black race, higher Charlson Comorbidity Index, higher tumor grade and higher tumor stage. Additionally, in their study, positive Hormone receptor and receiving chemotherapy, radiotherapy or endocrine treatment were associated with better overall survival (5). We did not perform breast-conserving surgery on any patient in our series. The stage of the disease, the size of the tumor diameter and the patient's desire were effective in this approach. Postoperative lymphedema developed in 2 patients, and the high rate of lymphedema was responsible for the excessive axillary dissection.

There are a limited number of prospective, randomized clinical studies showing the benefit of adjuvant systemic therapy for MBC (20).

On the other hand, decreased relapse and mortality rates with adjuvant CT have been reported in retrospective studies (18-20).

In a large observational study in the literature, chemotherapy was recommended in men with PR-negative, nonmetastatic breast cancer and PR-positive, stage II and stage III breast cancer (21). A more aggressive systemic therapy should be considered in patients with poor prognostic features (14). Studies continue on neoadjuvant therapy in male breast cancer. In a study comparing male patients who received neoadjuvant CRT with women, n males had lower pathological complete responses than females and overall survival was significantly worse. It may be thought that male breast cancer may naturally be more resistant to neoadjuvant therapy, and reduced survival may be associated with many factors. (22) In order to recommend routine use in male breast cancer, evidence from phase-3 randomized controlled studies on the safety and efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer is needed (23). In our clinic, neoadjuvant chemotherapy was applied to 4 patients and 9 patients were applied adjuvant chemotherapy.

There is not enough data on the indication of radiotherapy in breast cancer regarding how the indications according to the stage should differ between men and women (24). İren S et al applied postoperative adjuvant RT for curative purposes to 12 patients with male breast cancer. In their study with a mean follow-up of 6.4 years, the 5-year overall survival rate was 88% 5 and the annual disease-free survival rate was 65% (25). In our study, our radiotherapy rate was 56%, and we gave radiotherapy to patients with positive lymph nodes and to provide local control.

As in women, the etiology of male breast cancer is not well understood. Estrogen-testosterone imbalance resulting from various mechanisms comes to the fore. In this case, because it is rich in hormone receptors in male breast cancer, it has led to the idea that the primary treatment is hormonotherapy. In our series, in all patients hormone receptor was positive, except for one patient, which supports the literature. This has brought hormonotherapy to the fore in treatment selection.

## Conclusion

Although the male breast is rudimentary and hormonally evaluated as nonfunctional, it can cause many pathologies. The diagnosis of breast cancer in men should not be ignored. Acceptable survival times are provided with multimodal treatment approaches. Hormonotherapies come to the fore in this hormonally positive tumor group. However, adjuvant radiotherapy and chemotherapy treatments should be added to locally advanced patients.

## References

- 1: Ozmen V. Breast cancer in Turkey: clinical and histopathological characteristics ( Analysis of 13,240 Patients ). J Breast Health 2014; 10(2): 98-105.
- 2: Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015;65(2):87-108.
- 3: Niewoehner CB, Schorer AE. Gynaecomastia and breast cancer in men. BMJ 2008;336(7646):709-13.
- 4: Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. Ann Intern Med 2002; 137: 678-87.
- 5: Yadav S, Karam D, Bin Riaz, I et al. Male breast cancer in the United States: Treatment patterns and prognostic factors in the 21st century. Cancer 2020;126(1): 26-36.
- 6: Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. Ann Oncol. 2018; 29: 405- 17.
- 7: Bystricky B, Kohutek, F, Rosik A. Male breast cancer-a single center experience. Oncology letters, 2016;12(2): 1615-19.
- 8: Soliman M, Hetnał, M. Male breast cancer: a clinicopathological study of an Egyptian population (Alexandria experience). Contemporary Oncology 2016;20(4): 335.
- 9: O'Brien KM, Cole SR, Tse CK et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. Clin Cancer Res 2010;16:6100-10.
- 10: Shaaban, A. M. Pathology of the male breast. Diagnostic Histopathology, 2019;25(4):138-42.
- 11: Yalaza M, İnan, A, Bozer, M. Male breast cancer. The journal of breast health, 2016;12(1): 1-8
- 12: Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. SEER cancer statistics review, 1975–2014. 2017, National Cancer Institute: Bethesda, MD
- 13: Uslukaya Ö, Gümüş M, Gümüş H, Bozdağ Z, Türkoğlu A. The Management and Outcomes of Male Breast Cancer. The journal of breast health, 2016;12(4): 165-70
- 14: Broman K K, Joya L, Sun W et al. Utility of Taking Additional Margins When Performing Breast-Conserving Surgery with Intraoperative Radiation Therapy for Early Breast Cancer. World Journal of Surgery, 2020;44(10): 3410-3416.
- 15: Gök M, Topal U, Öz B, Akgün H, Akcan A C, Sözüer E M. Comparison of Clinical Features and Treatment Results of Mix Mucinous Carcinomas and Other Atypical Carcinomas of the Breast. European Journal of Breast Health, 2019;15(4):222-28.
- 16: Özkurt E, Tükenmez M, Yılmaz R et al. Favorable long-term outcome in male breast cancer. European journal of breast health, 2018;14(3):180-5
- 17: Walshe J, M, Berman A W, Vatas U et al. A prospective study of adjuvant CMF in males with node positive breast cancer: 20-year follow-up. Breast cancer research and treatment, 2007;103(2):177-83.
- 18: Wan B A, Ganesh V, Zhang L et al. Treatment outcomes in male breast cancer: a retrospective analysis of 161 patients. Clinical Oncology, 2018;30(6): 354-65.
- 19: Bradley KL, Tyldesley S, Speers CH, Woods R, Villa D. Contemporary systemic therapy for male breast cancer. Clin Breast Cancer. 2014;14(1):31-9
- 20: Di Lauro L, Pizzuti L, Barba M, et al. Efficacy of chemotherapy in metastatic male breast cancer patients: a retrospective study. J Exp Clin Cancer Res. 2015;34(1):26.
- 21: Pan H, Zhang K, Wang M, Ling L, Wang S, Zhou W. The effect of chemotherapy on survival in patients with nonmetastatic male breast cancer: A population-based observational study. Cancer, 2020;126(16):3830-6.
- 22: Leone J P, Freedman R A, Hassett M J et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy (NAC) in male breast cancer (MaBC) compared with female breast cancer (FBC): A National Cancer Database (NCDB) study. Journal of Clinical Oncology, 2020;38:587
- 23: Iyer P, Balasubramanian A, Selvaluxmy G, Sridevi V, Krishnamurthy A, Radhakrishnan, V. Neoadjuvant concurrent chemoradiation in male breast cancer: Experience from a tertiary cancer center. Indian Journal of Cancer, 2019;56(1):37.
- 24: Anderson WF, Althuis MD, Brinton LA, Devesa SS. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? Breast Cancer Res Treat. 2004;83(1):77-86
- 25: İren, S, Yirmibesoglu E, Bora H, Akmansu M, Pak, Y. Erkek meme kanserinde postoperatif adjuvan radyoterapi: Retrospektif değerlendirme. Meme Sağlığı Dergisi, 2010;6:1.



## *Postmenopozal Kadınlarda Vajinal Östrojen Uygulamasının Endometrial Morfoloji ve Uterin Arter Doppler Üzerine Etkisi*

### *The Effect of Vaginal Estrogen Administration on Endometrial Morphology and Uterine Artery Doppler in Postmenopausal Women*

#### **Öz**

**Amaç :** Bu çalışmada, postmenopozal kadınlarda, 17 $\beta$ - östradiol vajinal tabletin endometrial morfoloji ve uterin arter pulsatilite ve rezistans indeksleri üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlandı.

**Materyal metod:** Bu çalışma, SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi Menopoz Polikliniğine başvuran,atrofik vajinit veya herhangi bir nedenle sistemik hormon replasmanı yapılamayan, 40 postmenopozal kadını içeren prospektif bir çalışmadır.Hastalar tedavi öncesinde vajinal yakınmalar (kuruluk, kaşınma, yanma-acıma, disparoni) açısından sorgulandı. Hormon profili, servikovajinal smear, pelvik ultrasonografi, uterin arter Doppler ve endometrial biyopsi örnekleme yapıldı. Hastalara iki hafta boyunca vajinal yoldan 17 $\beta$ -östradiol tablet verildi. Hastalar 3. ve 6.ayda tedavi etkinliği açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Tedavinin 6.ayındaki LH değerindeki düşüş ve östradiol değerlerindeki yükselme anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ). Tedavinin 3.ve 6.ay karşılaştırıldığında FSH ve LH değerlerindeki düşme, östradioldeki yükselme anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Tedavinin 3.ve 6.ay ile tedavi öncesi pulsatilite indeksi (PI), rezistans indeksi(RI) ve endometrial kalınlık değerleri arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Tedavinin 3.ve 6.ay karşılaştırıldığında, PI ve RI değerlerindeki azalma istatistik olarak anlamlı iken ( $p<0.05$ ), endometrial kalınlık açısından fark izlenmedi ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada atrofik vajinite bağlı şikayetlerde vajinal 25 mcg 17- $\beta$  östradiol uygulamasıyla düzelleme sağlandığı, transvajinal ultrasonografi ve Doppler inceleme ile endometriumun güvenli bir şekilde takip edildiği ve biyopsi sonuçlarının ultrasonografiye destekler nitelikte olduğu tespit edildi.

**Anahtar Kelimeler:** menopoz, östrojen, vajinal atrofi, postmenopozal dönem

#### **Abstract**

**Aim:** We aimed to investigate the effect of 17 $\beta$ -estradiol vaginal tablet on endometrial morphology and uterine artery pulsatility and resistance indices in postmenopausal women.

**Material and method:** This is a prospective study involving 40 postmenopausal women who were admitted to the Menopause Outpatient Clinic of the SSK Ankara Maternity and Gynecology Training Hospital and who could not receive systemic hormone replacement for atrophic vaginitis or any other reason. Participants were questioned in terms of vaginal complaints (dryness, itching, burning-pain, dyspareunia) before treatment. Hormone profile, cervicovaginal smear, pelvic ultrasonography, uterine artery Doppler and endometrial biopsy sampling were performed. 17 $\beta$ -estradiol was given to the patients as a vaginal tablet for two weeks. The patients were evaluated in terms of treatment efficacy at 3 and 6 months.

Şükran DOĞRU\* 0000-0002-3383-2837

Mehmet Murat IŞIKALAN\* 0000-0002-5766-7063

Müzeyyen GÜNEŞ\*\*0000-0002-0294-0448

\*Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,Konya

\*\*Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları

Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

**Yazışma Adresi: Mehmet Murat IŞIKALAN**

E-mail: muratisikalan@gmail.com

Geliş Tarihi: 23/12/2020

Kabul Tarihi:28/01/2021

**Results:** The decrease in LH value and increase in estradiol values at the 6th month of treatment were found to be significant ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ). When the 3rd and 6th months of treatment were compared, the decrease in FSH and LH values and the increase in estradiol were significant ( $p < 0.05$ ). The difference between the 3rd and 6th months of treatment and the pre-treatment pulsatility index (PI), resistance index (RI) and endometrial thickness values were found significant ( $p < 0.05$ ). When the 3rd and 6th months of treatment were compared, the decrease in PI and RI values was statistically significant ( $p < 0.05$ ), but no difference was observed in terms of endometrial thickness ( $p > 0.05$ ).

**Results:** In this study, it was determined that atrophic vaginitis-related complaints were cured with vaginal 25 mcg 17-estradiol application, the endometrium was safely followed up with transvaginal ultrasonography and Doppler examination and the biopsy results were found to support ultrasonography.

**Keywords:** estrogen, menopause, vaginal atrophy, postmenopausal period

## Giriş

Menopoz; kadın hayatında fizyolojik bir süreç olmakla beraber. östrojen eksikliğine bağlı gelişen ürogenital sistem atrofisi, vazomotor ve psikişik semptomlar ve ilerleyen yıllarda gelişen osteoporoz ve kardiyovasküler sistem hastalıklarında risk artışı ile karakterize bir dönemdir(1).

Normal kadınlarda menopoz yaşı ortalaması 51'dir. Bu kadınların yüzde 95'i 45 ila 55 yaşları arasında menopoza girer. Menopoz geçişi ve menopoz sonrası, birçok kadın orta ila şiddetli sıcak basmaları yaşar. Sistemik östrojen, sıcak basmaların giderilmesi için mevcut en etkili tedavi yöntemidir. Ancak menopoz sonrası dispareni dahil birçok vulvovajinal semptom lokal östrojen uygulamasıyla da etkili bir şekilde tedavi edilebilmektedir(2-5). Hormon replasman tedavisi (HRT), vazomotor semptomları tedavi edebilir ve vajinal / ürogenital atrofiyi önleyebilir, ayrıca avantajlı bir lipoprotein profilini koruyabilir ve kemik kaybını önleyebilir. Atrofik vajinit için özellikle sistemik veya vajinal östrojen kullanılabilir; bununla birlikte, başka sistemik semptomlar olmadığında çok düşük dozlarda lokalize östrojen tedavisi tercih edilir(4). HRT'nin postmenopozal kadınlar üzerindeki uzun süreli etkileri hakkında geniş epidemiyolojik bilgiler bulunmaktadır. Ancak vajinal 17β östradiolün uterin kan akımı ve endometrium üzerine olan etkileri ile ilgili bilgiler yeterli değildir. Doppler velosimetre kullanarak uterin damarların ve onun küçük dallarının izlenmesi ve kan akım hızı dalga formlarının ölçülmesi mümkün olmuştur. Yapılan çalışmalarda uterin arter akım hızı dalga formları ile endometriumun histolojik teşhisi arasında bir uyum bulunmuştur.

Bu çalışmada postmenopozal dönemde atrofik vajinit veya herhangi bir nedenle sistemik hormon replasmanı yapılamayan olguların, endometrial histopatoloji ve Doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesiyle, bu olgularda vajinal 17β- östradiol tabletin güvenilirliği ve etkinliği araştırıldı.

## Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma, SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi Menopoz Polikliniğine Nisan 1999 - Temmuz 2000 tarihleri arasında başvuran ve ön incelemeleri tamamlanarak tedavi protokolüne dahil edilen 40 postmenopozal hastayı içeren prospektif bir çalışmadır. Bu çalışma 1964 Helsinki Bildirisi'nde belirtilen etik standartlarına göre yapılmış ve etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm katılımcıların çalışma hakkında sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

Çalışmaya uterusu intakt, en az bir yıldır menstruasyon kanaması bulunmayan kadınlar dahil edildi. Menopoz için kesme değeri östradiol için 50 pg / ml değerinin altı, gonadotropinler için 30 mIU / ml değerinin üzeri kabul edildi. Bu hastalara serum kan şekeri, lipid profili, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, mammografi, pelvik ultrasonografi (transvajinal Doppler Ultrasonografi dahil) ve pap smear örnekleme yapıldı. Araştırmaya katılan kadınların önemli sistemik hastalıkları (ileri derecede karaciğer ve böbrek hastalığı, meme kanseri, tromboemboli) bulunmadı ve daha önce hormon replasman tedavisi almamışlardı.

Araştırmaya dahil edilen kadınlar tedavi öncesinde vajinal yakınmalar (kuruluk, kaşınma, yanma-acıma, dispareni) açısından sorgulandı. Hormon profili, servikovajinal smear, pelvik ultrasonografi, uterin arter Doppleri ve endometrial biyopsi örnekleme yapıldı. Pipelle kanülü ile endometrial biyopsi alındıktan sonra atrofik ve yetersiz endometrium sonucu gelen vakalar çalışma kapsamına alındı. Transvajinal Doppler ultrasonografi(USG) uygulaması mesane boş olarak, dorsal litotomi pozisyonunda yapıldı. Çalışmada Hitachi EUB- 555 marka USG cihazı kullanıldı. Endometrial kalınlık, longitudinal planda, endometriumun en kalın kısmında myometriumun son noktasından karşı taraf myometriumun son noktası arasında kalan kısım çift tabaka olarak ölçüldü.

Uterin arter kan akım hızını ölçmek için transduser vajenin lateral forniksine, istmo-servikal seviyede myometrial duvar üzerine yerleştirildi ve *Power Doppler Mode*'a geçilerek, kan akım hızı dalga formları kaydedildi. Doppler sinyalleri hem uterin arter, hem de myometrial aralıklarda alındı. İntramyometrial kan akım hızı dalga formları endometrial tabaka ile uterus serozası arasındaki myometrial aralıklarda arandı. Pulsatilité indeksi (PI) ve Rezistans indeksi (RI) ölçüldü.

PI bulmak için, yüksek sistolik akım hızını içeren en geniş uterin arter dalga formları araştırıldı. En az arka arkaya 3 kan akım hızı dalga formları aritmetik ortalaması alınarak PI ölçüldü. Transvajinal ultrason ile endometrial kalınlık tespit edildikten sonra endometrial kalınlık  $\leq 5$  mm olan olgulara pipel ile endometrial biyopsi yapıldı ve histolojik incelemeye gönderildi.

Araştırmaya katılan kadınlara, hormon replasman tedavisi olarak iki hafta boyunca günlük 25 mcg 17β-östradiol içeren vajinal tabletin (Vagifem®, Novo-Nordisk) özel aplikatör ile vajenin derinine yerleştirilmesi ve idamesinde haftada sadece iki gün aynı işlemi tekrarlaması önerildi.

Hastalar tedavinin üçüncü ayında vajinal şikayetler, tedaviye hasta uyumu, gonadotropin ve plazma östrojen düzeyleri ve Doppler kan akımı parametrelerini değerlendirmek üzere kontrole çağrıldı. Altıncı ayın sonunda olgular vajinal şikayetler ve hasta uyumu, hormon profili (FSH, LH, E2), servikovajinal smear, pelvik ultrasonografi, uterin arter doppleri ve endometrial biyopsi için tekrar değerlendirmeye alındılar.

Hastaların istatistiki değerlendirmeleri Student's T testi ve Fischer Exact testi kullanılarak yapıldı. P değeri 0.05 altındaki değerler istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmaya toplam 40 postmenopozal kadın katıldı. Çalışmaya katılan olguların ortalama yaşları  $61.9 \pm 4.8$ , gravidaları  $2.1 \pm 0.8$ , Vücut kitle indeksi (VKI)  $28 \pm 1.7$  ve menopoza giriş süreleri  $12.3 \pm 5.6$  ay idi.

Hastaların başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde 16 (%40) olgunun vajinal kuruluk, 7 (%17.5) olgunun vajinal acıma- yanma, 16 (%40) olgunun vajinal kaşıntı, 10 (%25) olgunun disparoni şikayeti ile başvurduğu izlendi. Dokuz (%22.5) olguda birden fazla yakınma mevcuttu. Tedavi sonrası semptomlar değerlendirildiğinde 3. ayda 30 olguda (% 75), 6.ayda ise tüm olgularda subjektif iyileşme sağlandı (Tablo 1).

**Tablo 1.** Çalışmaya alınan olgularda cevabın değerlendirilmesi

	Tedavi öncesi	Tedavinin üçüncü ayı	Tedavinin altıncı ayı
Vajinal kuruluk	16 (40)	3 (7.5)	-
Acıma-yanma	7 (17.5)	2 (5)	-
Kaşıntı	16 (40)	6 (15)	-
Disparoni	10 (25)	2 (5)	-
Tüm bulgular n (%) olarak verilmiştir.			

Olguların hormon profilleri değerlendirildiğinde, tedavi öncesi FSH ile tedavinin 3. ve 6.ay FSH değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Tedavinin 3.ayında LH'da görülen düşme anlamlı değilken ( $p>0.05$ ), 6.ayındaki düşüş anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Serum E2 değerlerindeki yükselme istatistiki olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Tedavinin 3.ve 6.ay karşılaştırıldığında FSH ve LH değerlerindeki düşme, E2 deki yükselme istatistiki olarak anlamlı idi ( $p<0.05$ ) (Tablo 2 ve Tablo 3).

**Tablo 2.** Çalışmaya alınan olguların tedavi öncesi ve üçüncü ay hormon profilleri, uterin arter Doppler ve endometrial kalınlık değerleri.

	Tedavi öncesi (ort $\pm$ SD)	Tedavinin 3.ay (ort $\pm$ SD)	p
FSH (IU/ml)	42.58 $\pm$ 20.62	35.55 $\pm$ 16.96	.001
LH (IU/ml)	37.17 $\pm$ 15.03	35.22 $\pm$ 14.87	0.173
E2 (pg/ml)	17.71 $\pm$ 17.79	27.14 $\pm$ 18.58	.000
PI	1.81 $\pm$ 0.63	1.63 $\pm$ 0.55	.000
RI	0.79 $\pm$ 0.11	0.75 $\pm$ 0.11	.000
Endometrial kalınlık	1.95 $\pm$ 1.06	2.82 $\pm$ 1.00	.000

FSH, folikül stimulan hormon; LH, luteinizan hormon; E2, östradiol; PI, pulsatile indeksi; RI, rezistans indeksi. Bulgular ortalama  $\pm$  Standart deviasyon olarak verilmiştir. Anlamlı p değerleri koyu font olarak gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Tedavi öncesi ve altıncı ay hormon profilleri, uterin arter Doppler ve endometrial kalınlık değerleri

	Tedavi öncesi (ort $\pm$ SD)	Tedavinin 6.ay (ort $\pm$ SD)	p
FSH (IU/ml)	42.58 $\pm$ 20.62	33.26 $\pm$ 16.48	.000
LH (IU/ml)	37.17 $\pm$ 15.03	32.74 $\pm$ 13.21	.000
E2 (pg/ml)	17.71 $\pm$ 17.79	33.91 $\pm$ 17.81	.000
PI	1.81 $\pm$ 0.63	1.55 $\pm$ 0.50	.000
RI	0.79 $\pm$ 0.11	0.73 $\pm$ 0.11	.000
Endometrial kalınlık	1.95 $\pm$ 1.06	2.75 $\pm$ 1.70	.003

FSH, folikül stimulan hormon; LH, luteinizan hormon; E2, östradiol; PI, pulsatile indeksi; RI, rezistans indeksi. Bulgular ortalama  $\pm$  Standart deviasyon olarak verilmiştir. Anlamlı p değerleri koyu font olarak gösterilmiştir

Tedavinin 3.ve 6.ay ile tedavi öncesi PI, RI ve endometrial kalınlık değerleri arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Tedavinin 3.ve 6.ay karşılaştırıldığında, PI ve RI değerlerindeki azalma istatistiki olarak anlamlı iken ( $p<0.05$ ) endometrial kalınlık açısından anlamlı fark izlenmedi ( $p>0.05$ )(Tablo 4).

**Tablo 4.** Çalışmaya alınan olguların tedavinin üçüncü ve altıncı ay uterin arter doppler değerleri ve endometrial kalınlık değerleri.

	Tedavi 3.ayı (ort ± SD)	Tedavinin 6.ayı (ort ± SD)	p
FSH (IU/ml)	35.55±16.96	33.26±16.48	.000
LH (IU/ml)	35.22±14.87	32.74±13.21	.000
E2 (pg/ml)	27.14±18.58	33.91±17.81	.000
PI	1.63±0.55	1.55±0.50	.014
RI	0.75±0.11	0.73±0.11	.000
Endometrial kalınlık	2.82±1.00	2.75±1.70	.0746
Bulgular ortalama ± Standart deviasyon olarak verilmiştir. Anlamli p değerleri koyu font olarak gösterilmiştir			

Olguların endometrial biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde tedavi öncesi 20 olguda, tedavi sonrasında ise 13 olguda pipelle alınan materyal patoloji laboratuvarı tarafından yetersiz olarak kabul edildi. Yetersiz materyal ve atrofik endometrium olarak rapor edilen olguların tamamında endometrial kalınlık ≤ 5mm iken, proliferatif endometrium olarak rapor edilen olguların endometrial kalınlıkları > 5 mm idi (Tablo 5).

**Tablo 5.** Olguların endometrial biyopsi sonuçları

	Tedavi öncesi	Tedavinin 6. ayı	P
Yetersiz materyal	20 (50)	13 (32.5)	0.1
Atrofik	20 (50)	24 (60)	0.3
Proliferatif	-	3 (7.5)	0.08
Bulgular n (%) olarak verilmiştir. Anlamli p değerleri koyu font olarak gösterilmiştir.			

### Tartışma

Bu çalışmada postmenopozal östrojen eksikliğine bağlı vajinal şikâyetler nedeni ile başvuran 40 olgu çalışma kapsamına alınarak vajinalöstrojen uygulamasının vajinal semptomlar, endometrial morfoloji ve uterin arter Doppler üzerine etkileri araştırıldı. Endometriumun HRT öncesi ve sonrası transvajinal ultrasonografi kullanılarak değerlendirilmesi sıklıkla kullanılan bir uygulamadır. Birçok çalışma, endometrial kanser için ilk tarama yöntemi olarak transvajinal ultrasonografinin kullanımını doğrulamıştır (6, 7). Endometrial patolojilerin biyopsi ile değerlendirilmesi ile karşılaştırıldığında daha az invaziv ve düşük maliyetli olması uzun süreli HRT tedavisinde avantaj olarak görülmektedir. Wefa ve ark.ları yaptıkları çalışmada beden kitle indeksi, kan şekeri seviyesi, endometrial kalınlık ve uterin arter velosimetri indekslerinin, menopoz sonrası kanaması olan kadınlarda endometrial kanser tahminini için iyi bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir (8). Ancak endometrial patolojilerin değerlendirilmesinde endometrial kalınlık kesme değerinin ne olması gerektiği tartışma konusudur.

Vajinal kanama ile başvuran menopoz sonrası kadınlar için 5 mm'lik bir endometrial kalınlık kesme değeri olarak kabul edilse de, bunu doğrulamak için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır (9). Rioux ve ark.larının 159 postmenopozal kadın üzerinde yaptıkları bir çalışmada 25 mg 17β-östradiol vajinal tablet ve 1.25 mg konjuge östrojen vajinal krem ile tedavi rejimleri atrofik vajinit semptomlarını hafifletmede eşdeğer bulundu. Anılan çalışmada vajinal tabletler, kayda değer sistemik östradiol artışları veya östrojenik yan etkiler olmaksızın lokal bir etki göstermiştir. Adı geçen çalışmada vajinal tablet tedavisi, vajinal krem tedavisine kıyasla daha fazla hasta kabulü ve daha düşük yoksunluk oranları ile sonuçlanmıştır(10).Mevcut çalışmada tedaviden 3 saat sonraki E2 değerleri de anlamlı olarak artış saptanmıştır. Mevcut çalışmaya katılan tüm hastaların östrojen eksikliğine bağlı vajinal şikâyetlerinde tedavinin 6. ayında belirgin iyileşme sağlandı. Hastaların vajinal uygulamaya uyumlarında problem izlenmedi. Mevcut çalışmamızda tedavinin üçüncü ayında endometrial kalınlığın tedavinin altıncı ayına kıyasla daha fazla olması başlangıçta uygulanan östrojenin , östrojen reseptörleri üzerinden taşıflaktik etki ile uterin kan akımı ve endometrial kalınlığı daha fazla arttırması ile açıklanabilir. Ekzojen östrojen tedavisinin uterin arter üzerindeki kısa dönem etkileri üzerine çalışmalar mevcuttur. Çok eskiden beri östrojenin endometrial doku üzerinde hiperemik etkileri olduğu bilinmektedir (11). 1980 li yılların başlarında, uterin kan akımı üzerine östrojen etkisinin esas olarak uterin vasküler direnci düşürerek gerçekleştirdiğini gösteren bir çalışma yapılmıştır(12).Hurtado ve ark. 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada, 28 gün boyunca 0.625 mg östrojen uygulamasının, postmenopozal kadınlarda nitrik oksit aracılığıyla brakial arterin genişlemesinde etkili olduğunu bulmuşlardır (13).Cicinelli ve ark.larının yapmış oldukları bir çalışmada postmenopozal kadınlarda vajinal 17 B- östradiol uygulama sonrası uterin arter Dopplerde, pulsatilite ve rezistans indeklerinde düşüş izlenmiştir (14). Mevcut çalışmada da olguların uterin arter Doppler değerleri incelendiğinde tedavi öncesi değerler ile tedavi sonrası değerler istatistiki olarak farklı bulundu. Bu da östrojenin damarlarda rezistansı düşürüp, damar tonüsünü azaltıcı etkisine bağlandı.Vajinal yoldan 25 mcg 17 β-östradiol verilen olguların transvajinal ultrasonografi ile endometrial kalınlıkları ölçülerek takip edilebileceğini, bu olgularda uterin arter PI değerinin düştüğü tespit edilmiştir. Ayrıca bu nedenle endometrial kalınlığın artabileceği, endometrial biyopsi sonucu ile endometrial kalınlığın korele olup semptomları düzeltmede başarılı olduğu tespit edildi. Literatürde tek başına 17B östradiol tablet verilen ve uterin arter Doppler USG ile takip edilen çok kısıtlı sayıda çalışma vardır. Hasta sayının az olması ve tek merkezli olması çalışmanın limitasyonudur.Bu çalışmada atrofik vajinite bağlı şikâyetler nedeni ile veya herhangi bir nedenle sistemik hormon replasman tedavisi verilemeyen (sistemik hastalık, kanser korkusu) olgularda vajinal 25 mcg 17β- östradiol uygulamasıyla semptomlarda düzeltme sağlandığı görülmüştür. Ayrıca transvajinal ultrasonografi ve Doppler inceleme ile endometriumun güvenli bir şekilde takip edildiği ve biyopsi sonuçlarının ultrasonografiye destekler nitelikte olduğu tespit edildi.

**Kaynaklar**

1. Soares CN. Depression and Menopause: An Update on Current Knowledge and Clinical Management for this Critical Window. *Med Clin North Am.* 2019;103(4):651-67.
2. Polo-Kantola P, Rantala MJ. Menopause, a curse or an opportunity? An evolutionary biological view. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(6):687-8.
3. Bansal R, Aggarwal N. Menopausal Hot Flashes: A Concise Review. *J Midlife Health.* 2019;10(1):6-13.
4. Caruso D, Masci I, Cipollone G, Palagini L. Insomnia and depressive symptoms during the menopausal transition: theoretical and therapeutic implications of a self-reinforcing feedback loop. *Maturitas.* 2019;123:78-81.
5. Katon JG, Zephyrin L, Meoli A, Hulugalle A, Bosch J, Callegari L, et al. Reproductive Health of Women Veterans: A Systematic Review of the Literature from 2008 to 2017. *Semin Reprod Med.* 2018;36(6):315-22.
6. Fleischer AC, Wheeler JE, Lindsay I, Hendrix SL, Grabill S, Kravitz B, et al. An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(2):70-5.
7. Tsuda H, Nakamura H, Inoue T, Kawamura N, Adachi K, Bandera CA. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in postmenopausal Japanese women. *Gynecol Obstet Invest.* 2005;60(4):218-23.
8. Wafa YA, Abd Alfattah AT, Korany MS. The Prognostic Value of BMI, Serum Glucose, Endometrial Echo Pattern and Uterine Artery Doppler Velocimetry as a Predictor for Endometrial Pathology in Women with Postmenopausal Bleeding (Prospective Observational Study). *Open Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2019;10(1):13-24.
9. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(1):160-7.
10. Rioux JE, Devlin MC, Gelfand MM, Steinberg WM, Hepburn DS. 17 $\beta$ -estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause.* 2018;25(11):1208-13.
11. Markee JE. Menstruation in intraocular endometrial transplants in the rhesus monkey. *Contrib Embryol Carnegie Inst Wash.* 1940;28:219-308.
12. ROSENFELD CR, JACKSON GM. Induction and inhibition of uterine vasodilation by catechol estrogen in oophorectomized, nonpregnant ewes. *Endocrinology.* 1982;110(4):1333-9.
13. Hurtado R, Celani M, Geber S. Effect of short-term estrogen therapy on endothelial function: a double-blinded, randomized, controlled trial. *Climacteric.* 2016;19(5):448-51.
14. Cicinelli E, Di Naro E, De Ziegler D, Matteo M, Morgese S, Galantino P, et al. Placement of the vaginal 17 $\beta$ -estradiol tablets in the inner or outer one third of the vagina affects the preferential delivery of 17 $\beta$ -estradiol toward the uterus or periurethral areas, thereby modifying efficacy and endometrial safety. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(1):55-8.

## KAYNAKLAR

1. Buy JN, Ghossain MA, Scioto C ve ark. Epithelial tumors of the ovary: CT findings and correlation with US. *Radiology*. 1991 Mar;178(3):811-8.
2. Jung SE, Lee JM, Rha SE, Byun JY, Jung JI, Hahn ST. CT and MR imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis. *Radiographics*. 2002 Nov-Dec;22(6):1305-25.
3. Nougaret S, Lakhman Y, Molinari N ve ark. CT Features of Ovarian Tumors: Defining Key Differences Between Serous Borderline Tumors and Low-Grade Serous Carcinomas. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Apr;210(4):918-926.
4. Javadi S, Ganeshan DM, Qayyum A, Iyer RB, Bhosale P, Cancer O. Ovarian Cancer, the Revised FIGO Staging System, and the Role of Imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 206: 1351–60.
5. Rieber A, Nussle K, Stohr I ve ark. Preoperative diagnosis of ovarian tumors with MR imaging: comparison with transvaginal sonography, positron emission tomography, and histologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 123–9.
6. Kawamoto S, Urban BA, Fishman EK. CT of epithelial ovarian tumors. *RadioGraphics* 1999; 19: S85–S102.
7. Pretorius ES, Outwater EK, Hunt JL, Siegelman ES. Magnetic resonance imaging of the ovary. *Top Magn Reson Imaging* 2001; 12:131–146.
8. Alobaid A, Memon A, Alobaid S, Aldakhil L. Laparoscopic management of huge ovarian cysts. *Obstet Gynecol Int*. 2013;2013:380854.
9. Jeong YY, Outwater EK, Kang HK. Imaging evaluation of ovarian masses. *Radiographics*. 2000 Sep-Oct;20(5):1445-70.
10. Virgilio BA, De Blasis I, Sladkevicius P ve ark. Imaging in gynecological disease (16): clinical and ultrasound characteristics of serous cystadenofibromas in adnexa. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Dec;54(6):823-830.
11. Bent CL, Sahdev A, Rockall AG, Singh N, Sohaib SA, Reznik RH. MRI appearances of borderline ovarian tumors. *Clin Radiol*. 2009 Apr;64(4):430-8.
12. Morgan RJ Jr, Armstrong DK, Alvarez RD ve ark. Ovarian Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Sep;14(9):1134-63.
13. Nakai G, Yamada T, Yamamoto K, Hirose Y, Ohmichi M, Narumi Y. MRI appearance of ovarian serous borderline tumors of the micropapillary type compared to that of typical ovarian serous borderline tumors: radiologic-pathologic correlation. *J Ovarian Res*. 2018 Jan 10;11(1):7.
14. Naqvi J, Nagaraju E, Ahmad S. MRI appearances of pure epithelial papillary serous borderline ovarian tumors. *Clin Radiol*. 2015 Apr;70(4):424-32.
15. Outwater EK, Huang AB, Dunton CJ ve ark. Papillary projections in ovarian neoplasms: appearance on MRI. *J Magn Reson Imaging* 1997;7:689e95.
16. Geza Acs. Serous and Mucinous Borderline (Low Malignant Potential) Tumors of the Ovary, *Pathology Patterns Reviews*, Volume 123, Issue suppl\_1, 1 June 2005, Pages S13–S57.
17. Burkholz KJ, Wood BP, Zuppan C. Best cases from the AFIP: borderline papillary serous tumor of the right ovary. *RadioGraphics* 2005;25:1689e92.
18. Dobson M, Carrington BM, Radford JA ve ark. The role of computed tomography in the management of ovarian tumors of borderline malignancy. *Clin Radiol* 1997;52:280e3.
19. de Souza NM, O'Neill R, McIndoe GA, Dina R, Soutter WP. Borderline tumors of the ovary: CT and MRI features and tumor markers in differentiation from stage I disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2005 Mar;184(3):999-1003.
20. Zhao SH, Qiang JW, Zhang GF ve ark. MRI appearances of ovarian serous borderline tumor: pathological correlation. *J Magn Reson Imaging*. 2014 Jul;40(1):151-6.
21. Bazot M, Nassar-Slaba J, Thomassin-Naggara I ve ark. MR imaging compared with intraoperative frozen-section examination for the diagnosis of adnexal tumors; correlation with final histology. *Eur Radiol* 2006;16:2687e99.
22. Tanaka YO, Okada S, Satoh T ve ark. Differentiation of epithelial ovarian cancer subtypes by use of imaging and clinical data: a detailed analysis. *Cancer Imaging*. 2016 Feb 12;16:3.
23. Stein EB, Wasnik AP, Sciallis AP, Kamaya A, Maturen KE. MR Imaging-Pathologic Correlation in Ovarian Cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2017 Aug;25(3):545-562.
24. Kurman RJ, Shih IM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm. *Hum Pathol*. 2011;42:918–31.
25. Tanaka YO, Okada S, Satoh T ve ark. Ovarian serous surface papillary borderline tumors form sea anemone-like masses. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33:633–40.

## *General Surgery Management of Patients With Suspected or Confirmed Coronavirus Infection During Hospitalization*

### *Genel Cerrahi Kliniğinin Coronavirüs Tanısı Kesinleşen veya Şüpheli Bulunan Yatan Hastalarda Yönetimi*

Arif ATAY\* 0000-0001-8163-2357

Furkan KARAHAN\* 0000-0003-0384-8181

Feyyaz GÜNGÖR\* 0000-0002-4066-6072

E.Özlem GÜR\* 0000-0002-9856-3498

Halis BAĞ\* 0000-0003-4760-9713

Osman Nuri DİLEK\* 0000-0002-6313-3818

Department of General Surgery, İzmirKatip Celebi  
University Atatürk EducationAndResearchHospital,  
İzmir, Turkey

Corresponding Author: Arif ATAY

Atatürk Training and Research Hospital Press Site -  
İzmir 35360 /Turkey

E-Mail: [atayarif@hotmail.com](mailto:atayarif@hotmail.com)

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Türkiye'de koronavirüs (covid-19) olarak bildirilen ilk vaka 11 Mart 2020'de meydana geldi. Bu hassas koronavirüs pandemisi sırasında genel cerrahi kliniğinde hastanede yatan hastaların tedavisinde çeşitli zorluklarla karşılaşıldı. Belirsizlik ve yeni bir pandemi seyrindeki hızlı değişim nedeniyle bu hastaların tedavilerine devam etmek için etkili bir organizasyon yürütülmelidir. Bu çalışmada pandemi sırasında cerrahi kliniğimizde yatan hastaların verilerinin incelenmesi ile cerrahi kliniğimizin yönetimi ve izlenecek hareket tarzının rapor edilmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Gereç ve Yöntemler: 10 Mart 2020 - 30 Mart 2020 tarihleri arasında 1100 yataklı üniversite hastanemizin (üçüncü basamak onkoloji merkezi) genel cerrahi kliniğinde yatan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. COVID-19 ile enfekte 18 hasta tespit edildi.

**Bulgular:** 14 hastanın (%77,8) ilk rRT-PCR testi pozitif olarak belirlendi. Tüm hastaların toraks bilgisayarlı tomografisi çekildi. 16 hastanın (%88,9) toraks bilgisayarlı tomografi bulguları covid-19 tutulumu ile uyumlu tespit edildi. Hastalarda en sık görülen semptom ateş ve nefes darlığı idi.

**Sonuç:** Ateş ve öksürük gibi semptomların varlığında; Genel cerrahi kliniğindeki hastaların ayırıcı tanısında covid-19 düşünülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Covid-19, tanı, genel cerrahi, malignite, pandemi.

#### Abstract

**Background and Aims:** The first case reported as coronavirus (covid-19) in Turkey occurred on 11 March 2020. A variety of difficulties were confronted in treating hospitalized patients in general surgery clinic during this delicate coronavirus pandemic. An influential organization must be executed to continue the treatments of these patients in view of ambiguity and rapid change in the course of a new pandemic. It was aimed to report the management of our surgery clinic and course of action to be followed by examining the data of hospitalized patients in our surgery clinic during the pandemic in this study.

**Material and Methods:** The files of the patients who were hospitalized in the general surgery clinic of our 1100-bed university hospital (a tertiary referral oncology center) between 10 March 2020 and 30 March 2020 were analyzed retrospectively. 18 patients infected with covid-19 were detected.

**Results:** The first rRT-PCR tests of 14 patients (77.8%) were identified as positive. Thoracic computerized tomography of all patients was taken. The findings of thoracic computerized tomography of 16 patients (88,9%) were followed as compatible with covid-19 involvement. The most commonly seen symptom was fever together with dyspnea in patients.

**Conclusion:** In the presence of symptoms such as fever and cough; covid-19 should be considered in the differential diagnosis of patients in the general surgery clinic.

**Keywords:** Covid-19, diagnosis, general surgery, malignancy, pandemic.

## Introduction

Coronaviruses (CoV's), a large family of single-stranded RNA, can lead to respiratory, gastrointestinal, hepatic and neurological diseases by infecting animals and humans (1).

Since December 2019, numerous cases with unexplained pneumonia who had been exposed to marine products bazaar were consecutively commenced to be informed in some hospitals of Wuhan city in the Hubei state of China. It was verified that it was an acute respiratory tract infection caused by a new coronavirus type. To date, this disease has been spread promptly from Wuhan to other regions of the country and 66 countries (2).

Initially, this coronavirus was temporarily called as 2019-new coronavirus (2019-nCoV). Thereafter, it was renamed as a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) by International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Subsequently, World Health Organization (WHO) declared that it named the disease resulting from SARS-CoV-2 as a coronavirus disease-2019 (covid-19) (3,4). On 30 January 2020, WHO publicized that covid-19 is an "international alarming public health emergency situation" (5).

The first case reported as covid-19 in Turkey occurred on 11 March 2020. A variety of difficulties were confronted in treating complicated hospitalized patients with cancer in general surgery clinic during this delicate coronavirus pandemic. An influential organization must be executed to continue the treatments of these patients in view of ambiguity and rapid change in the course of a new pandemic.

2 weeks after the first coronavirus case had been reported in Turkey, a total of 2433 cases were determined and 59 deaths took place on March 25, 2020. It was aimed to report the management of our surgery clinic and course of action to be followed by examining the data of hospitalized patients in our surgery clinic during the pandemic in this study.

## Materials and Methods

The files of the patients who were hospitalized in the general surgery clinic of our 1100-bed university hospital (a tertiary referral oncology center) between 10 March 2020 and 30 March 2020 were analyzed retrospectively. 18 patients infected with covid-19 were detected. Data of the patients such as demographical characteristics, clinical courses, real time PCR tests for SARS-CoV-2, thoracic computerized tomography results reported by experienced radiologists of our hospital, mortality and morbidity rates were recorded. The study was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. Ethics committee approval was received for this study from the Clinical Trials Ethics Committee of our University School of Medicine (2020/GOKAE/0276).

## Results

The first rRT-PCR tests of 14 patients (77.8%) were identified as positive. Thoracic computerized tomography of all patients was taken. The findings of thoracic computerized tomography of 16 patients (88,9%) were followed as compatible with covid-19 involvement. The rRT-PCR test results of 2 patients whose thoracic computerized tomography findings had been reported as normal were found as SARS-CoV-2 positive. The patients had at least one of symptoms such as fever, cough, shortness of breath. 11 out of 18 patients were in the post-operative period. 7 patients of ours, however, were treated with medical therapy. After our hospital had been announced as pandemic hospital, general surgery polyclinics and operations were promptly restricted. The treatments of existing patients were continued. In addition, the treatments of patients transferred to intensive care units (ICU) and pandemic units were continued as daily consultations.

Fever, being most commonly determined symptom in patients, identified in 13 patients (72.2 %). Cough was seen in 8 (44.4%) and dyspnea was observed in 7 (38.8%) patients. The most commonly seen symptom was fever together with dyspnea in patients (Table 1).



**Table 1:** Symptoms of patients

	n	%
Fever and dyspnea	5	27.8
Fever and cough	4	22.2
Fever	3	16.7
Cough	3	16.7
Dyspnea	2	11.1
Fever, cough and myalgia	1	5.6
Total	18	100

The onset of symptoms of patients in the postoperative period was between 1 and 6 days after operation. The time of onset of symptoms for patients receiving medical therapy ranged from 3 to 7 days of hospitalization.

Of the patients, 10 (55.6%) were male, 8 (44.4%) were female. The average age of patients was 59.77±14,6. The oldest patient was 92 and the youngest patient was 39. Chemotherapy and radiotherapy histories were present in 7 (38.9%) patients. 1 (5.6%) patient only had chemotherapy history. 14 out of 18 patients were hospitalized due to malignant diseases and 4 patients owing to benign diseases (Table 2).

**Table 2:** Diagnosis of patients.

	n	%
Cervix cancer	3	16.6
Esophageal cancer	3	16.6
Pancreatic cancer	3	16.6
Colon cancer	2	11.1
Gastrointestinal bleeding	2	11.1
Breast cancer	1	5.6
Liposarcoma	1	5.6
Gastric cancer	1	5.6
Pancreatitis	1	5.6
Perforation	1	5.6
Total	18	100

Covid-19 PCR test was determined as positive in 11 patients followed-up because of malignancy. The test was established as positive in 3 patients being under the observation for non malignancy diseases . Hypertension (3), diabetes (2) and cardiovascular disease (2 ) were the most common comorbidities (Table 3).

**Table 3:** The characteristics of patients.

Characteristic	n=18	%
Treatment		
Surgery	11	61.1
Medical	7	38.9
Comorbidity		
Hypertension	3	16,8
Cardiac	2	11.1
Diabetes	2	11.1
Malignancy		
Yes	14	77.8
No	4	22.2
Age		
<40	1	5.6
40-50	5	27.8
50-65	7	38.8
>65	5	27.8
Sex		
Male	10	55.6
Female	8	44.4
ICU		
Yes	8	44.4
No	10	55.6
Exitus		
Yes	6	33.3
No	12	66.7

ICU: intensive care unit

11 (61.1%) patients had been operated when they were hospitalized. 7 (38.9%) patients were followed up with medical treatment (Table 3). Medical treatment was applied to 2 patients due to their gastrointestinal bleeding, 1 patient owing to necrotizing pancreatitis, 1 patient with pancreas cancer due to abdominal pain. 1 patient was in pre-operative period owing to pancreas cancer and 2 were waiting for their feeding gastrostomy to be opened. Increased FDG involvement compatible with covid-19 was identified in the lungs of the patient with pancreas cancer when PET/CT was taken for pre-operative scanning purposes. While the operations of patients in the pre-operative period were put off, their medical treatments were continued in the pandemia services that they had been transferred.

10 (55.6%) patients were transferred to covid-19 service, remaining 8 (44.4%) were continued to receive treatment by delivering them to ICU. Patients were admitted to ICU because of the progression of organ dysfunction or the need for mechanical ventilation. Over an acute respiratory arrest of a patient who had been transferred and treated in ICU, the patient was intubated in general surgery clinic. 6 patients that had been transported to ICU were died (Table 3). 5 out of 6 patients in this group were followed up owing to malignant causes. The other patient was followed due to gastrointestinal bleeding and 92 years old.

### Discussion

Symptoms related to upper respiratory system were seen in most patients infected with covid-19. Fever, dry cough, weakness are the initial commonly seen symptoms. Symptoms such as increased sputum, headache, hemoptysis, diarrhea, dyspnea can emerge in the forthcoming days of the disease (6). In general surgery clinics, the immunity systems of patients can be reduced with the effect of anesthesia particularly in post operative period. Atelectasis, pulmonary infections, fistulas, intra-abdominal and wound infections can lead to fever in patients with malignancy. Although the so-called virus reveals infection, similar findings such as fever, leukocytosis will also arise (7). In high-risk, post-operative patients particularly, health care providers should pay attention to differential diagnosis of covid-19. In recent studies, thoracic computerized tomography has been implied to play a key role in the initial diagnosis of covid-19 pneumonia (8-9). In addition, similar symptoms of covid-19 patients and those in post-operative period will be beneficial in the differential diagnosis. When CT results of 16 patients were compatible with covid-19 pneumonia, early diagnoses of patients facilitated.

In a recently published study, it was determined that the cancer patients infected with covid-19 needed to be transported to ICU and applied mechanical ventilator 3,5 times more compared to normal population. In addition, cancer patients were shown to have higher risk of contracting covid-19 infection and death rate and develop infection faster compared to those of normal population (10). 83.3% of our patients progressed with mortality had cancer.

Polyclinic services, interventional and surgical procedures must be reorganized during pandemics. Endoscopic procedures are admitted to be hazardous procedures with respect to covid-19 transmission. The short distance between patients and health care providers during the procedure increases the transmission of the disease from asymptomatic patients in particular with aerosolization of liquids in their digestive system and aspiration (11). Upon the announcement of national outbreak by Italy on 11 March 2020, all elective endoscopy procedures were recommended to be delayed by Italian Society of Digestive Endoscopy (SIED) (12). When our hospital was proclaimed to be a pandemia hospital, elective endoscopic procedures were delayed. Due to gastrointestinal system bleeding, medical treatments of our followed-up patients were proceeded. In need of endoscopic procedures by covid-19 or highly suspected patients, they must be performed with the transportation of patients together with personal protective equipment and under necessary precautions in the endoscopy unit. In a study carried out by Ong et al. SARS-Cov-2 was reported to be determined in shoes used at endoscopy unit (13). When required, provision of disposable uniforms and shoes is important in the protection of health care providers and to keep disease under control.

A recent study showed that elective surgeries during the incubation period of covid-19 infection has a high mortality (14). Elective operations were put off in our hospital as it was the same in endoscopic and interventional procedures. Nonetheless, treatment plans of cancer patients and those requiring emergent surgery must be reorganized after they are overviewed again.

All cancer patients will have a higher risk as a susceptible population under covid-19 pandemia. Furthermore, there will be disruptions in the treatment periods of these patients. Elective surgical needs must be delayed to be dealt with under appropriate conditions due to these pandemics. Moreover, malignant surgeries in accordance with the characteristics of tumour can be considered to be put off given the probable ICU need. Neoadjuvant or medical treatment options can be planned. The surgical preparation periods of malignant patients that must be operated will be more favorable to be planned as bedside consultation in this term.

It will be more appropriate that these patients should be regarded as covid-19 positive in terms of their transmission control. Our patient with pancreatic cancer had no symptom other than light cough. Increased  $^{18}\text{F}$  FDG uptake was determined in the lungs of this patient after PET/CT had been taken for scanning purposes in pre-operative preparation term. Covid-19 involvement was verified as a consequence of thorax CT.

However, a distinctive strategy different from other patients in accordance with preventing epidemics and disease control politics during a pandemic must be developed in patients with advanced esophageal tumours whose oral feeding ceased and with an urgent condition such as life threatening perforation that is required to be intervened. The tests relative to covid-19 must be performed to patients immediately. While the results are awaited, precautions must be taken as if these patients are considered to be covid-19 positive. Health care providers and other patients must be protected in the course of the treatment of these patients. The principal measures to be taken for patient rooms, operating rooms, ICU and surgical equipment must not be ignored.

Logistic planning is required for the sake of protecting hospital personnel during the transportation of the patients most likely infected from clinic to ICU. Before contacting with the patient, health providers must pay attention to their personal protective equipment in full. Notably mask, overall, face protection shelter, goggles, bone gloves must be used.

Elevators and transfer passage to be used during this term should be prepared by hospital administration accompanied by security. Owing to increased consumption caused by deficits, taking protective measures becomes difficult during pandemics. Creative solutions must be developed to protect health care personnel and other patients including: to use hand disinfectant in patient rooms, restrict the number of team members entering the patient rooms and reduce nursing procedures requiring personal protective equipment.

Isolation for patients who will be hospitalized in general surgery service due to malignancy during pandemic must be noticed. In the presence of symptoms such as fever, cough; covid-19 must be particularly taken into consideration in the post-operative patients. Essential tests must be performed for diagnosis. In the majority of our cases (88.9%), thorax tomography had given typical image for covid-19 pulmonary findings. While oropharyngeal swab and sputum give slower results for rRT-PCR test SARS-CoV-2, rapid thorax tomography will be directive in the early diagnosis of covid-19. Thus, patient isolation will be ensured in the protection of other patients and hospital personnel in the early period.

## References

- 1- Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res.* 2011;81:85-164. doi: 10.1016/B978-0-12-385885-6.00009-2.
- 2- Jin, Y., Cai, L., Cheng, Z. et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Med Res* 7, 4 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>
- 3- A.G. Gorbalenya, S.C. Baker, R.S. Baric, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* (2020), [10.1038/s41564-020-0695-z](https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z)
- 4- Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 22, World Health Organization (2020)
- 5- X Li, W Wang, X Zhao, et al. Transmission dynamics and evolutionary history of 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020 Feb 6. doi: 10.1002/jmv.25701.
- 6- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet.* 2020 Jan 30;:]. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
- 7- Shikiri T, Takiguchi G, Hasegawa H, et al. Postoperative recurrent laryngeal nerve palsy is associated with pneumonia in minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer [published online ahead of print, 2020 Feb 21]. *Surg Endosc.* 2020;10.1007/s00464-020-07455-1
- 8- Xu X, Yu C, Qu J, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(5):1275–1280. doi:10.1007/s00259-020-04735-9
- 9- Zhong Q, Li Z, Shen X, et al. [\[CT imaging features of patients with different clinical types of coronavirus disease 2019 \(COVID-19\)\].](https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6) *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020 May 25;49(1)
- 10- Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai Q, Lu W, Liang H, Li S, He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020 Mar;21(3):335-337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
- 11- Repici A, Maselli R, Colombo M, et al. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of endoscopy should know [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. *Gastrointest Endosc.* 2020;S0016-5107(20)30245-5. doi:10.1016/j.gie.2020.03.019.
- 12- Società Italiana di Endoscopia Digestiva SIED. Aggiornamento 1 emergenza CORCONAVIRUS <http://www.sied.it/n-013-del-12-marzo-2020> (date accessed 19/03/2020).
- 13- Razai MS, Doerholt K, Ladhani S, Oakeshott P. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a guide for UK GPs [published correction appears in *BMJ.* 2020 Mar 11;368:m989]. *BMJ.* 2020;368:m800. Published 2020 Mar 5. doi:10.1136/bmj.m800
- 14- Lei S, Jiang F, Su W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine* 2020;9:41

## *Examination of Oncological Results of Laparoscopic and Open Surgical Method in Rectosigmoid Tumors*

### *Rektosigmoid Tümörlerde Laparoskopik ve Açık Cerrahi Yöntemin Onkolojik Sonuçlarının İncelenmesi*

#### **Öz**

**Amaç:** Kolorektal kanser cerrahisinde minimal invaziv teknik kullanımı oldukça yaygınlaşmış olup bizim bu çalışmadaki amacımız en sık görülen lokalizasyon olan rektosigmoid bölge tümörlerinde laparoskopik ve açık yöntemin onkolojik sonuçlarının karşılaştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** 2015-2019 yılları arasında rektosigmoid tümör nedeniyle tek merkezde opere edilen hasta dosyaları taranarak çalışmaya dahil edildi. Laparoskopik ve açık olarak yapılan vakalar 2 ayrı gruba ayrılmıştır. Çalışmada ameliyatın yöntemi, çıkartılan tümörün boyutu, çıkartılan lenf nodu sayısı, hastanın takip süresi, TNM evresi, şayet gelişmişse komplikasyon, nüks gibi durumları kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 71 hasta dahil edilmiş olup 28'i (%39,4) laparoskopik, 43'ü (%60,6) açık yöntemle opere edilmiştir. Açık opere olanların takip süresi 14,7±9,23 ay bulunurken, laparoskopik yöntemle ameliyat olanların takip süresi ise 19,46±9,41 ay olarak saptanmıştır (p=0,04). Çıkartılan lenf nodu sayılarına bakıldığında ise açık grupta 17,23±4,46, laparoskopik grupta 14,21±3,55 lenf nodu çıkartılmıştır (p=0,001). Açık gruptaki 43 vakanın 7'sinde (%16,2) nüks gözlenirken, laparoskopik gruptaki 28 vakanın 2'sinde (%7,6) nüks gözlenmiştir (p=0,008).

**Sonuç:** Laparoskopik olarak tecrübeli olan cerrahi ekiplerce rektosigmoid bölge tümörlerinin cerrahisinde laparoskopik yöntemin onkolojik açıdan açık yöntem ile benzer sonuçlar verdiğini ve güvenle kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Açık cerrahi, laparoskopik cerrahi, onkolojik sonuçlar

#### **Abstract**

**Introduction:** The use of minimal invasive technique in colorectal cancer surgery has become widespread and our aim in this study is to compare the oncologic results of laparoscopic and open methods in rectosigmoid region tumors which is the most common localization.

**Materials and Method:** Patients who were operated for rectosigmoid tumor in a single center between 2015-2019 were included in the study by scanning their files. Laparoscopic and open surgery cases were divided into two groups. The method of surgery, the size of the tumor removed, the number of lymph nodes removed, the follow-up period of the patient, the stage of TNM, complications if developed and recurrences were recorded.

Erkan KARACAN\*0000-0001-8081-5944

Eyüp Murat YILMAZ\*\*0000-0002-0808-5067

Murat DEMİR\*\*0000-0003-3097-1441

Buse YILDIZ\*\*0000-0003-4839-3424

Ahmet Ender DEMİRKIRAN\*\*0000-0002-2106-9731

\* Aydın Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Aydın,

\*\* Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilimdalı, Aydın,

Yazışma Adresi: Erkan KARACAN

Aydın Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, AYDIN

e-mail: erkan8806@gmail.com

Geliş Tarihi: 27/01/2021

Kabul Tarihi:01/03/2021

**Results:** A total of 71 patients were included in the study and 28 (39.4%) were operated by laparoscopic and 43 (60.6%) were operated by open method. The follow-up period was  $14.7 \pm 9.23$  months for the open operated and  $19.46 \pm 9.41$  months for the ones operated with laparoscopic method ( $p = 0.04$ ). When looking at the removed lymph node numbers, while it is  $14.21 \pm 3.55$  in the laparoscopic group,  $17.23 \pm 4.46$  in the open surgery group. ( $p = 0.001$ ). While recurrence was observed in 7 (16.2%) of 43 cases in the open surgery group, recurrence was observed in 2 (7.6%) of 28 cases in the laparoscopic group ( $p = 0.008$ ).

**Conclusion:** We believe that laparoscopic method gives similar results with the oncologically open method and can be used safely in the surgery of rectosigmoid region tumors by laparoscopy experienced surgical teams.

**Keywords:** Laparoscopic surgery, open surgery, oncologic outcomes

## Introduction

Rectosigmoid region cancer is a common type of cancer worldwide and is observed 2 or 3 times more frequently in men than in women(1). Although minimal invasive techniques and laparoscopic methods were first reported in 1991, nowadays, they have become a frequently used and popular method in the surgical treatment of colorectal cancer(2). The short-term results are presented in the literature showing laparoscopic surgical procedure have many advantages over open surgery method such as quality of life, length of hospital stay, return to daily work and cosmetic advantages(3-5). However, oncological principles, careful performing of tumor, mesorectum and mesocolic excision are the one of the most important principles and there are very few publications about laparoscopic and open surgery that can show their supremacy against each other by comparing them(6). The aim of this study was to compare the oncological effects of laparoscopic and open surgical methods in rectosigmoid region tumors and to share our experience with the literature.

## Materials and Methods

Patients who were operated for rectosigmoid tumor in a single center between 2015-2019 were included in the study by scanning their files. Laparoscopic and open surgery cases were divided into two groups. The cases that started laparoscopic then transitioned to open surgery were excluded from the study. The cases which were not malignant in pathology result and which were performed urgently were excluded from the study.

In addition to demographic data, the method of surgery, the size of the tumor removed, the number of lymph nodes removed, the patient's follow-up period, the stage of TNM (tumor, node, metastasis), complications if developed, recurrence and metastasis were recorded and the two groups were compared statistically.

Permission was taken from Local Ethics Committee for this study (Date: 27/09/2019, Ethics No: 59387). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

## Statistical Analysis

SPSS 25 (IBM Corp. in the review of data Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) statistical package program was used to evaluate the data. Variables were expressed using mean  $\pm$  standard deviation, percentage and frequency values. The variables were evaluated after checking the prerequisites for normality, homogeneity of variance (Shapiro Wilk and Levene Test). While performing the data analysis, for comparison of two groups Independent 2 groups t test (Student's t test) was used and Mann Whitney-U test was used when the prerequisites cannot be provided. Categorical data were analyzed by Fisher's Exact test and Chi-Square test. In cases where the expected frequencies are less than 20%, the evaluation was performed with "Monte Carlo Simulation method" because these frequencies must be included in the analysis.  $p < 0.05$  and  $p = 0.01$  values were accepted as the significance level of the tests.

## Results

A total of 71 patients were included in the study and 40 (56.3%) were male and 31 (43.7%) were female. While 28 (39.4%) of the cases were operated by laparoscopic method, 43 (60.6%) were operated by open surgery method. The mean age of those who underwent laparoscopic surgery was  $67.14 \pm 11.97$  years, while the mean age of open operated patients was  $63.72 \pm 11.46$  years. The mean follow-up period was  $14.7 \pm 9.23$  months for the open operated and  $19.46 \pm 9.41$  months for the ones operated with laparoscopic method ( $p = 0.04$ ). The tumor size was  $3.69 \pm 1.39$  cm in the open surgery group and  $2.96 \pm 1.58$  cm in the laparoscopic group ( $p = 0.04$ ). When looking at the removed lymph node numbers, while it is  $14.21 \pm 3.55$  in the laparoscopic group,  $17.23 \pm 4.46$  lymph nodes were removed in the open surgery group ( $p = 0.001$ ). While the mean length of hospital stay was  $5.51 \pm 1.83$  days in the open surgery group,  $7.32 \pm 4.5$  days in the laparoscopic group ( $p = 0.049$ ) (Table 1).

**Table 1:** Oncological data and watch times

	Laparoscopic	Open	P
	n=28	n=43	
Age	67.14±11.97	63.72±11.46	0.230
Watch Time (month)	19.46±9.41	14.7±9.23	0.040
Tumor size (cm)	2.96±1.58	3.69±1.39	0.040
Lymphnode	14.21±3.55	17.23±4.46	0.001
Hospitalization (day)	7.32±4.5	5.51±1.83	0.049
n: number of patients			

In the study, no statistically significant difference was found between laparoscopic and open surgery group in TNM classification and staging. Also, no statistically significant difference was observed in complications developed in both groups' surgeries. While recurrence was observed in 7 (16.2%) of 43 cases in the open surgery group, recurrence was observed in 2 (7.6%) of 28 cases in the laparoscopic group ( $p=0.008$ ) (Table 2).

**Table 2.** Stage, complication and recurrence

			Laparoscopic	Open	Total	P
Gender	Male	N	14	26	40	0.385
		%	35.0%	65.0%	100.0%	
	Female	N	14	17	31	
		%	45.2%	54.8%	100.0%	
Local	Rectum	N	10	12	22	0.487
		%	45.5%	54.5%	100.0%	
	Sigmoid	n	18	31	49	
		%	36.7%	63.3%	100.0%	
T	1	n	8	10	18	0.253
		%	44.4%	55.6%	100.0%	
	2	n	12	11	23	
		%	52.2%	47.8%	100.0%	
	3	n	6	14	20	
		%	30.0%	70.0%	100.0%	
	4	n	2	8	10	
		%	20.0%	80.0%	100.0%	
N	0	n	17	26	43	0.755
		%	39.5%	60.5%	100.0%	
	1	n	8	10	18	
		%	44.4%	55.6%	100.0%	
	2	n	3	7	10	
		%	30.0%	70.0%	100.0%	
Stage	1	n	11	14	25	0.779
		%	44.0%	56.0%	100.0%	
	2	n	6	12	18	
		%	33.3%	66.7%	100.0%	
	3	n	11	17	28	
		%	39.3%	60.7%	100.0%	
Complication	No	n	23	33	56	0.586
		%	41.1%	58.9%	100.0%	
	Yes	n	5	10	15	
		%	33.3%	66.7%	100.0%	
Recurrence	No	n	26	36	62	0.008**
		%	41.9%	58.1%	100.0%	
	Yes	n	2	7	9	
		%	22.2%	77.8%	100.0%	
Total	n	28	43	71		
	%	39.4%	60.6%	100.0%		

n: number of patients, T: Primary Tumor, N: Regional lymph nodes,

## Discussion

Colorectal cancers are the third most common type of cancers in the world and their incidence is increasing every year(7). The definitive treatment of colorectal cancer surgery is, as known, surgery and the use of laparoscopic method is increasing today(2). Although laparoscopic colectomy is accepted as an effective treatment with good quality of life, there are few studies and different assertions about whether or not mesorectal excision can be performed safely by laparoscopic method, especially in narrow areas such as pelvic reflection(8, 9). In this study, we planned to investigate the oncological outcomes of rectosigmoid region tumors and compared the patient groups performed by the same surgical team. Most of the studies in the literature are early stage studies and they report positive results of laparoscopic surgery on the quality of life(5). In their study, Nishikawa et al. (10) said there was no significant difference between the oncologic results in laparoscopic and open colorectal surgical procedures, but there was a possibility of open surgical region dissection in the pelvic region, especially in rectal cancer surgery. A large scale Japanese randomized controlled trial reported that the effect of laparoscopic resection on survival in N2 and T4 tumors yielded poor outcomes compared to open surgery(11). In our study, no statistically significant difference was found between the two groups in N2 and T4 tumors, whereas the recurrence rates were determined to be lower in the laparoscopic group than in the open surgery group. While T4 tumor is a relatively contraindication for laparoscopy, we think that this may be due to which surgical method is more conveniently performed by the surgical team, the conditions of the adjuvant treatment of the postoperative patients(12).

Complete mesocolic action and central vascular ligation have become a standard routine in colorectal surgery in terms of oncological principles(13,14). Kim et al. (15) performed a complete mesocolic excision on patients with colon cancer followed for an average of 36 months, while more lymph nodes were removed in the open group, no significant difference was found between the 2 groups between 3-year surveys and recurrences. In our study, similar to this study, more lymph nodes were removed in the open surgery group.

However, the recurrence rate was 16.2% in the open surgery group, while the recurrence rate was 7.6% in the laparoscopic group. We think that central vascular ligation cannot be performed in laparoscopic cases better than in open surgery cases without gaining more experience in laparoscopic cases and that this method develops as the education curve increases. In our study, although the recurrence rate in laparoscopic cases seems to be lower than in open surgery cases, the study is retrospective and we cannot fully trust this rate since randomization cannot be achieved completely.

In conclusion, laparoscopic surgery has many advantages over open surgery in terms of quality of life, length of hospital stay, postoperative recovery and cosmetic. There are studies in literature that show it provides safe oncologic results in experienced hands since it can be provided comfortable operation in the region above pelvic reflection and adequate mesocolic dissection can be provided(16,17). However, since the pelvic reflection is a narrow study site, it may be difficult to perform central vascular ligation and adequate lymph node dissection by laparoscopic method in tumors in this region. There are few studies comparing the long-term oncologic outcomes of these tumors with laparoscopic and open surgery methods. We believe that laparoscopic method gives similar results with the oncologic open surgery method and can be used safely in the surgery of rectosigmoid region tumors by the surgical teams experienced in laparoscopy. We recommend performing prospective, randomized controlled studies.

## Study Limitations

One of the biggest limitations of our study is that the study is a retrospective study. Patients could not be randomized according to their stages and patients who did not receive adjuvant therapy in the postoperative period and the adjuvant treatment protocols they received were not completely clear by file scan.



## References

1. Lai SQ, Ju FH, Wang GQ. The clinical epidemiological characteristics of 704 cases of colorectal cancer from 2004–2008. *China Cancer* 2010;19:111–3.
2. Zhou XY, Zhang JL, Wang ZK. Comparative study of laparoscopic and open surgery for colorectal cancer: Short-term results. *J Laparosc Surg* 2016;17:199–203.
3. Van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, et al. Colorectal cancer Laparoscopic or Open Resection II(COLOR II) Study Group. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:210–8.
4. Kang SB, Park JW, Jeong SY, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvantchemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:637–45
5. Yılmaz EM, Cartı EB, Kandemir A. Our experience of laparoscopic colorectal surgery: short term outcomes. *Turk J Colorectal Dis* 2016;26:108-12
6. Heald RJ, Ryal RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1:1479–82
7. Ding Z, Wang Z, Huang S,Zhong S, Lin S.Comparison of laparoscopic vs. opensurgeryforrectalcancer. *MolClinOncol*. 2017; 6: 170–6
8. Dural AC, Keskin M, Balik E, et al.The role of thelaparoscopy on circumferentialresectionmarginpositivity in patientswithrectalcancer: Long-termoutcomes at a singlehigh-volumeinstitution. *SurgLaparoscEndoscPercutanTech* 2015; 25: 129-37
9. Lujan J, Valero G, Hernandez Q, Sanchez A, Frutos MD, Parrilla P. Randomizedclinicaltrialcomparinglaparoscopicandopensurgery in patientswithrectalcancer. *Br J Surg*. 2009;96:982–9. doi: 10.1002/bjs.6662
10. [Nishikawa T](#), [Nozawa H](#), [Kawai K](#), et al.Shortand longterm outcomes of minimally invasive versus open multivisceral resectionfor locally advanced colorectal cancer. *DisColon Rectum*. 2019;62:40-6.
11. Kitano S, Inomata M, Mizusawa J, et al. Survivaloutcomesfollowinglaparoscopicversusopen D3 dissectionforstage II or III coloncancer (JCOG0404): a phase 3, randomisedcontrolledtrial. *LancetGastroenterol Hepatol* 2017;2:261–8.
12. Schwander O, Thomas H,Schiedeck K, Bruch HP. Advanced-age indicationorcontraindicationforlaparoscopiccolorectalsurgery ?[Diseases of theColon&Rectum](#)1999; 42: 356–62
13. [Negoi I](#), [Hostiuc S](#), [Negoi RI](#), [BeuranM](#).Laparoscopic vs open complete mesocolic excision withcentralvascularligationforcoloncancer: A systematicreviewand meta-analysis. [World J GastrointestOncol](#)2017; 9:475-91.
14. West NP, Kobayashi H, Takahashi K, et al. Understandingoptimalcoloniccancersurgery: comparison of Japanese D3 resectionandEuropeancompletemesocolicexcisionwithcentral vascularligation. *J Clin Oncol* 2012;30:1763–9
15. [Kim IY](#), [Kim BR](#), [Choi EH](#), [Kim YW](#).Short-termandoncologicoutcomes of laparoscopic and open complete mesocolic excision andcentralligation. [Int J Surg](#). 2016 ;27:151-7
16. Cirocchi R, Cesare Campanile F, Di Saverio S,et al.Laparoscopicversus open colectomy forobstructing right coloncancer: A systematicreviewand meta-analysis. [J ViscSurg](#). 2017 ;154:387-99.
17. [Zhou S](#), [Zhu H](#), [Li Z](#), [Ying X](#), [Xu M](#).Safety of laparoscopicresectionforcolorectalcancer in patientswithlivercirrhosis: A retrospectivecohortstudy. *Int J Surg* 2018;55:110-6.

## *Enterobius Vermicularis in the Etiopathogenesis of Acute Appendicitis*

### *Enterebius Vermikularisin Akut Apandisit Etiyopatogenezindeki Yeri*

Haluk TÜMER\*0000 0002 0383 3353

Merih ALTIOK \*\*0000 0002 1840 7947

\*Seyhan Government Hospital, Department of  
General Surgery, İstanbul, Turkey

\*\*Cukurova University, Faculty of Medicine,  
Department of Surgical Oncology, Adana, Turkey

Yazışma Adresi: Merih ALTIOK

Cukurova University Faculty of Medicine Department  
of Surgical Oncology

ADANA/TURKEY

E mail: [merihaltio@gmail.com](mailto:merihaltio@gmail.com)

#### Öz

**Amaç:** Akut apandisit en sık akut cerrahi batin nedenidir. Akut apandisit ayırıcı tanısında meckel divertikülü, gastroenterit ve ektopik gebelik dahil birçok hastalık bulunmaktadır. Enterobius vermikularis (EV) nematod grubu bir parazittir. İnsan bilinen tek doğal konakçısıdır. Tüm dünyada insanlarda en sık karşılaşılan ve semptom veren parazittir. EV apendektomi spesmenlerinde nadir de olsa karşılaşılmaktadır. Akut apandisit etiyo patogenezinde EV rolünün değerlendirilmesini amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** 2010 ocak-2020 eylül tarihleri arasında kliniğimizde akut apandisit nedeni ile ameliyat edilen hastaların dosyaları elektronik ortamda retrospektif olarak incelendi. Apendiks lümeninde EV tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

**Bulgular:** Akut apandisit nedeni ile ameliyat edilen 4767 hastanın verilerine ulaşıldı. Patolojik inceleme sonucunda 13 hastada apendiks lümeninde EV tespit edildi. Demografik bilgiler; ortalama yaş 32,3 ( $\pm 7.95$ )yıl, 9 hasta kadın, 4 hasta erkek, 10 hasta açık cerrahi, 3 hasta laparoskopik cerrahi ile ameliyat edildiği tespit edildi.

**Sonuç:** Akut apandisit ayırıcı tanısında EV düşünülmelidir. Akut apandisit ile EV birlikteliğinde ek görüntüleme yöntemleri ve alvarado skorlama sistemleri ile tanı desteklenmelidir. Elde edilecek bilgiler ile medikal olarak tedavi edilebilecek hastalara gereksiz cerrahi uygulamaların önüne geçilebilir. EV akut apandisit nedeni olabileceği unutulmamalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Akut apandisit, Alvarado skorlama sistemi, Enterbius vermikularis,

#### Abstract

**Objective:** Acute appendicitis is the most common cause of acute surgical abdomen. In the differential diagnosis of acute appendicitis, the reare many diseases including meckel diverticulum, gastroenteritis and ectopic pregnancy. Enterobiusvermicularis (EV) is a parasite of thenematodegroup. Human is the only known natural host. It is the most common and symptomatic parasite in humans allover the world. It is rarely encountered in EV appendectomy specimens. We aimed to evaluate the role of EV in the etiopathogenesis of acute appendicitis.

Geliş Tarihi: 27/01/2021

Kabul Tarihi:01/03/2021

**Material and Method:** The files of patients who were operated for acute appendicitis in our clinic between January 2010 and September 2020 were retrospectively analyzed electronically. Patients with EV in the lumen of the appendix were included in the study

**Results:** The data of 4767 patients who were operated for acute appendicitis were accessed. As a result of the pathological examination, EV was detected in the lumen of the appendix in 13 patients. Demographic information; The average age was 32,3 (sd+/- 7.95)years, 9 patients were female, 4 patients were male, 10 patients were open surgery, 3 patients were operated by laparoscopic surgery.

**Conclusion:** EV should be considered in the differential diagnosis of acute appendicitis. Diagnosis should be supported with additional imaging methods and alvarado scoring systems in association with acute appendicitis. With the information to be obtained, unnecessary surgical procedures can be avoided for patients who can be treated medically. It should be kept in mind that EV can cause acute appendicitis.

**Keywords:** Acute appendicitis, Alvarado scoring system, Enterbius vermicularis

## Giriş

Akut apandisit en sık akut cerrahi batın nedenidir. Akut apandisit etiyopatogenezinden apandiks duvarındaki enflamasyona sekonder lümenal obstrüksiyon veya lümenin fekaloid ve lenf nodu hiperplazisi ile tıkanması sorumlu tutulmaktadır(1,2). Akut apandisit ayırıcı tanısında meckel divertikülü, gastroenterit, ürolithiasis, üriner sistem enfeksiyonu, pelvik inflamatuvar hastalıklar ve ektopik gebelik dahil birçok hastalık bulunmaktadır. Doğru apandisit tanı oranlarını arttırmak ve gereksiz apendektomi oranları azaltma amacı ile alvarado puanlama sistemi geliştirilmiştir. Puanlama sisteminde klinik bulgular, anamnez ve laboratuvar bulgularına göre değerlendirme yapılmaktadır. Elde edilen skora göre algoritmada farklı önerilerde bulunmaktadır. Enterobius vermikularis (EV) nematod grubu bir parazittir. İnsan bilinen tek doğal konakçısıdır(2,3). Tüm dünyada insanlarda en sık karşılaşılan ve semptom veren parazittir(3,4).Parazit, yumurtası ile enfekte gıdaların yenmesi ve suların içilmesi ile bulaşmaktadır.

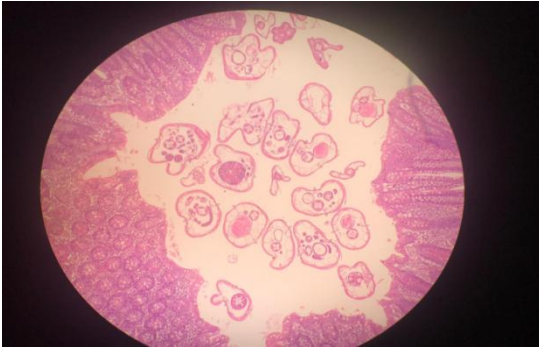
Yumurtalar mide de çatlar ve olgulaşma süreci gastrointestinal sistemde(GİS) tamamlanır. Çekuma ulaştıklarında yaklaşık boyları 1 cm civarındadır(2). Yaşam siklusunda yumurtadan olgun parazit formuna dönüşüm yaklaşık 2-4 hafta sürmektedir(5). Olgun parazitlerin esas yaşam alanı çekumdur. Buradaki çiftleşme sonrasında dişi EV sıklıkla geceleri yumurtlamak için anal bölgeye göç eder. Genellikle asemptomatik olmakla birlikte bulgu veren vakalarda klasik şikayet geceleri olan anal kaşıntıdır. Enfekte kişilerde iştahsızlık, bulantı, karın ağrısı, kilo kaybı ve gece ağzından salya akması olabilecek diğer belirtilerdir. Apendektomi spesmeninde EV tespit edilmesi nadir bir bulgudur. Spesmende tespit edilen EV'in apandisit etiyopatogenezinde rolü tartışmalıdır. Tüm dünyada ortalama %4 civarında apendektomi spesmeninde EV tespit edilmektedir(6,7). EV'in akut apandisite neden olduğunu bildiren yayınlar olduğu gibi insidental saptanıp etiyopatogenezde etkili olmadığını bildiren çalışmalarda bulunmaktadır (2,8,9,10,11).EV akut apandisite neden olduğunu savunan görüş parazitin apendiks duvarında gerçek bir enflamasyona neden olup sonrasında lümeninde tıkanık ile sürecin geliştiğini belirtmektedirler (1,2,12). EV barsak duvarında submukozal alana migrasyon ve buna bağlı gelişen granülasyon dokusunun lümenal tıkanıklık yapması iddia edilmektedir. Bir diğer teori ise lümenin EV ve yumurtalar ile obstrüksiyonudur(13). Karşıt görüşü savunan yayınlarda apendektomi sonrasında lümeninde EV tespit edilen vakaların %apendiks duvarında hiçbir enflamasyon kanıtı olmadığı ve parazitin tesadüfi saptandığı belirtilmektedir(14). Akut apandisit ön tanısı ile ameliyat edilen ve patoloji spesmeninde enterobius vermikularis saptanan vakaların klinik, laboratuvar, radyolojik ve patolojik bulguları değerlendirilip alvarado skalası eşliğinde akut apandisit nedeni olup olmadığı ile ilgili değerlendirme yapmayı amaçladık.

## Yöntem

2010 ocak-2020 eylül tarihleri arasında kliniğimizde akut apandisit nedeni ile ameliyat edilen hastaların dosyaları elektronik ortamda retrospektif olarak incelendi. Patolojik incelemede Apendiks lümeninde EV tespit edilen hastalar belirlendi. Bu hastalarda demografik özellikler, alvarado puanları, laboratuvar parametreleri ve histopatolojik bulgular değerlendirildi. Elde edilen verilerin analizi SPSS 21 versiyonu kullanılarak yapıldı.

## Bulgular

Akut apandisit nedeni ile ameliyat edilen 4767 hastanın verilerine ulaşıldı. Patolojik inceleme sonucunda 13 hastada apendiks lümeninde EV tespit edildi.(Resim 1)



**Resim 1:** Apendiks lümeninde çok sayıda enterobacteriaceae, Hematoksilen-eosin, x40

Demografik bilgiler; ortalama yaş 32,3(±7.95) yıl, 9 hasta kadın, 4 hasta erkek idi.(Tablo1) Alvarado skalasında 3 hasta (5-6) puan, 8 hasta (7-8) puan, 2 hastada (9-10) puan olduğu belirlendi. Wbc ortalama değeri 12.996 (±3096) idi. Histopatolojik olarak apandisit ile uyumlu olmayan 3 hastadan 1 tanesinde eosinofili (%7,69) görüldü. Diğer iki hastada ve histopatolojik olarak apandisit ile uyumlu 10 hastada eosinofili tespit edilmedi.(Tablo2) 10 hasta açık cerrahi, 3 hasta laparoskopik cerrahi ile ameliyat edildiği tespit edildi. Hastalarda laparoskopik cerrahiden açığa dönüş olmadı. 1 hastada perforasyon izlendi. Apendiks çapı ortalama 8.4mm(sd+/-1,85) idi. 3 hastanın (%23) histopatolojik incelemelerine göre akut apandisit ile uyumlu olmadığı belirlendi. Akut apandisit ile uyumlu olan hastaların % 38'de(5 hastada) lümeninde sadece EV, % 38'de (5 hastada) lenfoid hiperplazi ile EV, %24 (3hastada) fekaloid ile EV vardı. Lümeninde sadece EV olan hastaların histolojik olarak akut apandisit tanı doğruluğu %80(4/5 hasta) idi. Akut apandisit ile uyumlu olmayan hastaların Alvarado puanları 5-6 aralığında olduğu belirlendi.

**Tablo 1: Demografik bilgiler ve klinikopatolojik özellikler**

Akut Apendisit etiolojisi	
Fekaloid	ve 4739
Lendoidhipreplazi	15
Malignite	13
EV	
EV sıklığı	%0.272 (13/4767)
Kadın /Erkek oranı	9/4
Ortalama Yaş	32,3 (±7.95)
Apendiks çapı	8,4 (±1.85)
Laparoskopik/ Açık cerrahi	3/10
Apendiks Lümenal İçerik	
İzole EV	5(%38)
EV+Lenfoid hiperplazi	5(%38)
EV+ Fekaloid	3(%24)

**Tablo 2: Laboratuvar bulgusu/histopatolojik bulgu**

	Histopatoloji Apandisit uyumlu Ortalama	Histopatoloji: Apandisit değil Ortalama
WBC	12.643(±3096)	14.176(±2057)
Eosinofil	348 (±285)	790(±668)

**Tablo 3: Apendiks lümenal içerik ve tanı doğruluğu**

Histopatolojik Doğru Tanılı Hasta Sayısı	Doğru Tanı %
İzole EV 4 n=5	%80
EV ve Lenfoid Hiperplazi 4 n=5	%80
EV ve Fekaloid 2 n=3	%66

### Tartışma

Akut apandisit nedeni ile yapılan apendektomi genel cerrahi kliniklerinde en sık yapılan acil ameliyattır. İnsanların yaklaşık % 6'sının yaşamları boyunca akut apandisit geçireceği tahmin edilmektedir; bu nedenle erken tanı ve müdahaleye yönelik çok fazla çaba harcanmıştır (15,16). İştahsızlık, bulantı, kusma, ateş ve sağ alt karın bölgesinde ağrı klinik bulgularıdır. Lümeninde tıkanmaya neden olan fekaloid, lenfoid hiperplazi, meyve tohumları ve nadiren parazitler inflamatuvar süreci başlatmaktadır(17).

Akut apandisitte geç tanı yüksek morbidite ve bazen de mortalite ile ilişkilidir. Erken teşhis ve acil cerrahi müdahale, akut apandisitinin başarılı bir şekilde yönetilmesinin en önemli adımıdır. Bununla birlikte, komplikasyonlardan kaçınmak için kolay cerrahi kararı vermek yüksek negatif apendektomi oranlarına yol açabilir(18,19). Tanıda şüphede kalınan durumlarda klinik muayeneye ek olarak ultrason taraması veya bilgisayarlı tomografi taraması gibi tanısal görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmalıdır. Literatürde %20-40'a kadar negatif apendektomi oranı bildirilmiştir. Bazı yazarlar perforasyon ve sonucunda morbidite mortaliteye karşı erken cerrahi müdahale savunulmakta olup yaklaşık % 15-20 negatif apendektomi oranları kabul edilmektedir(20). Akut apandisit teşhisi için birçok skorlama sistemi değerlendirilmiştir, ancak bunların çoğu karmaşıktır ve acil durumlarda uygulanabilir değildir(21). Alvarado skorlama sisteminin akut apandisit tanısını desteklemek için kolay, basit ve ucuz bir tanı aracı olduğu son çalışmalar tarafından gösterilmiştir(21).

EV yaşam döngüsü için insan zorunlu konaktır. Oral yolla alınan yumurtalar midede açılır. Terminal ileuma kadar olgunlaşma süreci tamamlanır. Erkek ve dişi EV sıklıkla terminal ileumda çiftleşirler. Dişiler özellikle nokturnal ritimle parianal bölgeye yumurtalarını bırakmak için hareket ederler(2,22). Özellikle ılıman bölgelerde olmakla birlikte tüm dünyada insanda en sık görülen parazittir(2,23).

Tüm dünyada apendektomi spesmeninde EV tespit edilme oranları %0,2-41 arasında verilmektedir. Yapılan bir metaanalizde bu oran %2,9 bulunmuştur(6). Amerikada bu oran %2 den az iken Afrikada %8 civarında bulunmuştur. Çalışmamızda apendektomi spesmeni içerisinde bu oranı %0,27 olarak bulduk. Çalışmamızda literatürde belirtilen değerlerden çok daha düşük bir oranda EV bulunan spesmen gözlemledik. Son yıllarda tarama programları, sanitasyon koşullarında düzelme, sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi veya atlanan histopatolojik değerlendirmeler bu oranda etkili olabilir.

İlhan ve arkadaşları çalışmalarında akut apandisit ön tanısı ile ameliyat edilen, apendiks lümeninde EV tespit ettikleri hastaların negatif apendektomi oranını %52,7(% 25-85,7) olarak belirtmişlerdir(10). Çalışmamızda 3 (%23) hastada histopatolojik incelemeye göre apendiks normal olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların alvarado puanları 5-6 bandında idi. Histopatolojik olarak apandisit ile uyumlu olan grupta 8 hasta 7-8 puan bandında, 2 hasta 9-10 bandında idi. Akut apandisit nedeni ile tetkik edilen ve EV tespit edilen hastalarda alvarado skorlamasından faydalanılabileceğini göstermektedir.

Fleming ve arkadaşları akut apandisit açısından şüphede kalınan, ameliyat öncesi EV tespit edilen hastalarda apendiks lümeninin EV ve neden olduğu enflamasyona bağlı kolik vasıfta ağrısının akut apandisitten ayırımında lökosit sayısının normal olması, eosinofili varlığı ve başvuru anında normal nötrofil sayısı ile ayrılabilceğini belirtmektedir(24). Çalışmamızda bu değerler incelendiğinde negatif apendektomi yapılan 3 hastanın 2'sinde eosinofilinin olmadığı ve bu hastaların 3'ün de lökosit yüksekliği olduğu görülmüştür. Özellikle kadınlarda apendikte EV'e daha sık rastlanmaktadır. Apandisit ayırıcı tanısı jinekopatolojiler nedeni ile daha zor yapılmakta ve jinekopatolojik hastalıklarda lökositozu neden olabileceğinden dolayı negatif apendektomi ayırımında yanlış yorumlanabileceği unutulmamalıdır. Yine çalışmamızda histopatolojik negatif ve pozitif apendektomili hastalarda Eosinofili sayısında anlamlı bir yükseklik belirlemedik.

EV'in akut apandisit etiyojisinde rolü olduğunu belirten yayınlarda mukozada yarattığı inflamasyon, lümenal tıkanıklık ve neden olduğu lenf nodu hiperplazisine dikkat çekilmektedir.

Hastalarımızın %38.4 'de (5 hasta) apendiks lümeninde fekaloid ve/veya lenf nodu hiperplazisi tespit edilmemiştir.

Lümeninde sadece EV gözlenen bu 5 hastanın %80'inde histopatolojik olarak akut apandisit ile uyumlu bulundu. Bu hastaların Alvarado skalasına göre ameliyat öncesi skorları ortalama 7.75 idi. EV mukozaya içerisine migrasyonu, ülserasyon ve perforasyona neden olabileceği bildirilmiştir (25).

Vakalarımızın histopatolojik incelemesinde 1 hastada perforasyon tespit edilmiş olup hiçbir hastada apendiks mukozasında invaziv EV tespit edilmemiştir. Apendiksi perforasyon olan hastalarda mortalite ve morbidite oranları artmaktadır bu nedenle alvarado puanı yüksek ve radyolojik olarak apendiks duvar kalınlığı-çapı artmış olan hastalarda EV tespit edilse dahi cerrahi tedavi yapılması doğru olacaktır.

Da Silva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada apendiks lümeninde EV ve Lenfoid hiperplazi birlikteliğinin ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (11). Çalışmamızda apendiks lümeninde EV ve lenfoid hiperplazi olan hasta sayısı 5 olup %38 ini oluşturmaktadır. Lümenal tıkanıklığa neden olan lenfoid hiperplazinin EV kaynaklı olduğu düşünülmüştür.

EV apandisit dışında üriner sistem enfeksiyonu, kronik karın ağrısı, salpenjit ve pelvik abseye neden olabileceği bilinmektedir(7,10). Apendektomi sonrası GİS ve diğer dokulardaki enfeksiyonu tedavi etmek için antihelmantik tedavi verilmesi önerilmektedir. Ayrıca bu hastalarla birlikte yaşayan aile bireylerin ve yakın temasta olan kişilerin medikal tedavi verilmesi gerekmektedir(6). Çalışmamızdaki hastalarda klinik bulgu, radyolojik ve laboratuvar değerlendirmelerinde GİS dışında farklı bir odakta EV tespit edilmemiştir. Literatürde farklı farmakolojik rejimler uygulanabileceği bildirilse de tüm hastalara albendazol tedavisi verilmiştir.

## **Sonuç**

Akut apandisit ön tanısı ile değerlendirilen hastalarda paraziter enfeksiyonlar ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. EV tanılı hastaların anamnezinde kronik vasıfta, kolik tarz ağrı alvarado puanı 6 ve daha az, radyolojik değerlendirmede akut apandisit bulguları yok ise yakın klinik takip ve antihelmantik tedavi ile izlenebilir. Toplum sosyoekonomik düzey artışı ve hijyen önlemleri ile EV enfekte bireyler azaltılıp, olası akut apandisit vakaları önlenebilir.

**Kaynaklar**

1. Aydin O. Incidental parasitic infestations in surgically removed appendices: a retrospective analysis. *Diagn Pathol* 2007;2:16.
2. Panidis S, Paramythiotis D, Panagiotou D, et al. Acute appendicitis secondary to *Enterobius vermicularis* infection in a middle-aged man: a case report. *J Med Case Rep* 2011;5:559.
3. Salim N, Schindler T, Abdul U, et al. Entero-biasis and strongyloidiasis and associated co-infections and morbidity markers in infants, preschool- and school-aged children from rural coastal Tanzania: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2014;14:644
4. Gunawardena NK, Chandrasena TN, de Silva NR. Prevalence of enterobiasis among primary school children in Ragama, Sri Lanka. *Ceylon Med J*. 2013;58(3):106–10.
5. Friesen J, Bergmann C, Neuber R, et al. Detection of *Enterobius vermicularis* in greater Berlin, 2007–2017: seasonality and increased frequency of detection. *Europ J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019; 38(4):719–23. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03495-1> PMID: 3071222
6. Taghipour A, Olfatifar M, Javanmard E, Norouzi M, Mirjalali H, Zali MR: The neglected role of *Enterobius vermicularis* in appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020, 15:e0232143. [10.1371/journal.pone.0232143](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232143)
7. Ariyathenam AV, Nachimuthu S, Tang TY, Courtney ED, Harris SA, Harris AM: *Enterobius vermicularis* infestation of the appendix and management at the time of laparoscopic appendectomy: case series and literature review. *Int J Surg*. 2010, 8:466-469. [10.1016/j.ijssu.2010.06.007](https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2010.06.007)
8. Hamdona SM, Lubbad AM, Al-Hindi AI. Histopathological study of *Enterobius vermicularis* among appendicitis patients in Gaza strip, Palestine. *J Parasit Dis*. 2016;40(1):176–83.
9. Altun E, Avci V, Azatcam M: Parasitic infestation in appendicitis. A retrospective analysis of 660 patients and brief literature review. *Saudi Med J*. 2017, 38:314-318.
10. İlhan E, Senlikci A, Kizanoğlu H, et al.: Do intestinal parasitic infestations in patients with clinically acute appendicitis increase the rate of negative laparotomy? Analysis of 3863 cases from Turkey. *Prz Gastroenterol*. 2013, 8:366-369. [10.5114/pg.2013.39919](https://doi.org/10.5114/pg.2013.39919)
11. da Silva DF, da Silva RJ, da Silva MG, Sartorelli AC, Rodrigues MA: Parasitic infection of the appendix as a cause of acute appendicitis. *Parasitol Res*. 2007, 102:99-102. [10.1007/s00436-007-0735-0](https://doi.org/10.1007/s00436-007-0735-0)
12. Sodergren MH, Jethwa P, Wilkinson S, Kerwat R. Presenting features of *Enterobius vermicularis* in the vermiform appendix. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(4):457–61.
13. Williams D, Dixon M. Sex, *Enterobius vermicularis* and the appendix. *British J Surg*. 1988; 75 (12):1225–6.
14. Lala S, Upadhyay V. *Enterobius vermicularis* and its role in paediatric appendicitis: protection or predisposition? *ANZ J Surg*. 2016;86(9):717–9.
15. Cuschieri A. In: *Essential surgical practice*. 3. Cuschieri A, Giles GR, Mossa AR, editor. London: Butterworth-Heinemann; 1995. The small intestine and vermiform appendix; pp. 1325–8
16. Jaffe B&BD. In: The Appendix. Brunicaudi FEiC, editor. *Schwartz's Principles of Surgery New York: Mc-Graw Hill Companies Inc*; 2005; 1128-29.
17. Arca MJ, Gates RL, Groner JI, Hammond S, Caniano DA. Clinical manifestations of appendiceal infestation in children: an institutional experience and a review of the literature. *Surg Int* 2004; 20: 372-5.
18. Dado G, Anania G, Bacarani U, Marcotti E, Donini A, Risaliti A. Application of a clinical score for the diagnosis of acute appendicitis in childhood. *J Pediatr Surg*. 2000;11:1320–2. doi: 10.1053/jpsu.2000.9316
19. Paulson Eal. Clinical Practice. Suspected Appendicitis. *N E J M*. 2003;11:236–242.
20. Kalan M, Talbot D, Cunliffe WJ, Rich AJ. Evaluation of the modified Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis: a prospective study. *Ann R Coll Surg*. 1994;11:418–9.
21. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg*. 1986;11:557–65. doi: 10.1016/S0196-0644(86)80993-3.
22. Zouari M, Louati H, Abid I, et al.: *Enterobius vermicularis*: a cause of abdominal pain mimicking acute appendicitis in children. A retrospective cohort study. *Arch Iran Med*. 2018, 21:67-72.
23. Enterobiasis, in: second ed., in: R. Guerrant, D.H. Walker, P.F. Weller (Eds.), *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*, vol 2, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2006, p. 1248.
24. C.A. Fleming a, D.E. Kearney, P. Moriarty, H.P. Redmond, E.J. Andrews *International Journal of Surgery Volume 18*, 2015; 154-158
25. Pehlivanoglu B, Doganavsargil B, Sezak M, Nalbantoglu I, Korkmaz M. Gastrointestinal Parasitosis: Histopathological Insights to Rare but Intriguing Lesions of the Gastrointestinal Tract. *Turk Patoloji Derg* 2016;32:82-90.

## *Clinical Outcomes of Patients Presenting with Pulmonary Embolism Pulmoner Emboli ile Başvuran Hastaların Klinik Sonuçları*

Nuri KÖSE\* [0000-0001-8658-2598](tel:0000-0001-8658-2598)

Tarık YILDIRIM\*\* [0000-0002-6314-7371](tel:0000-0002-6314-7371)

Eyüp AVCI\*\* [0000-0002-7790-8450](tel:0000-0002-7790-8450)

\*Department of Cardiology, Private Yücelen Hospital,  
Muğla, Turkey

\*\*Department of Cardiology, Balıkesir University  
Faculty of Medicine, Balıkesir, Turkey

**Adres for Correspondence:** Nuri KÖSE

Private Yücelen Hospital, Menteşe/Muğla, Turkey

e-mail: [drnurikose@hotmail.com](mailto:drnurikose@hotmail.com)

### **Abstract**

**Objective:** Acute pulmonary embolism is closely associated with severe morbidity and mortality. Treatment guidelines recommend taking rapid action and application of thrombolytic treatment in selected cases. The aim of this study is to evaluate the outcomes of thrombolytic treatment among our cases in accordance with the guidelines.

**Materials and Methods:** The clinical and demographic characteristics, concomitant diseases, predisposing factors, and treatment outcomes of 26 patients whom were diagnosed with pulmonary embolism and treated with 2 hours of infusion of 100 mg alteplase at diagnosis in our clinic between 2011 and 2015 were retrospectively evaluated.

**Results:** Data from 26 patients (M/F: 8/18) with a mean age of 65.8±17.1 years (30-86 years) and mean symptom duration of 58.9±72.4 hours (2-288 hours) were included in the analyses. Most frequent symptom and concomitant disease were shortness of breath (96.2%) and systemic hypertension (57.7%), respectively. Deep venous thrombosis was the predominant risk factor (69.2%). Pulmonary embolism was most frequently found in bilateral pulmonary arteries (42.3%). Mean pulmonary arterial systolic pressures before and after treatment were 54.5±5.9 (45-70) mmHg and 26.2±2.1 (22-30) mmHg, respectively. Two patients had minor hemorrhage after thrombolytic application, and all patient survived 1 year after treatment.

**Conclusion:** Most important factors for prognosis in pulmonary embolism are fast and accurate diagnosis, and appropriate treatment. Thrombolytic treatment can be administered safely and efficiently in selected cases with pulmonary embolism, and provides fast and significant clinical improvement in these patients.

**Keywords:** Pulmonary embolism, thrombolytic treatment, alteplase, trombolitik tedavi, alteplaz

## Öz

**Amaç:** Akut pulmoner emboli yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir.

Tedavi klavuzları seçilmiş hastalarda trombolitik tedavi düşünülmesini ve tedavide hızlı davranılmasını önerir. Bu çalışmanın amacı pulmoner emboli hastalarında uyguladığımız trombolitik tedavilerin sonuçlarını kılavuzlar ışığında değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimizde 2011 ile 2015 tarihleri arasında, pulmoner emboli tanısı konulan ve alteplaz 100mg dozunda 2 saat intravenöz infüzyon ile trombolitik tedavi uygulanan 26 hastanın klinik ve demografik bulguları, eşlik eden hastalıkları, predispozan faktörleri ve tedavi sonuçları değerlendirildi.

**Bulgular:** Analize dahil edilen 26 hastanın (E/K:8/18) ortalama yaşı of 65.8±17.1 yıl (30-86 yıl) ve ortalama semptom süresi 58.9±72.4 saat (2-288 saat) idi. En sık görülen semptom nefes darlığı (% 96,2) ve en sık eşlik eden hastalık sistemik arteriyal hipertansiyon (% 57,7) idi. Derin ven trombozu dominant risk faktörü idi (% 69,2). Pulmoner emboli en sık bilateral pulmoner arterlerde saptandı (% 42,3). Pulmoner arter sistolik basınçları tedavi öncesi ortalama 54.5±5.9 (45-70) mmHg ve tedavi sonrası ortalama 26.2±2.1 (22-30) mmHg idi. İki hastada trombolitik tedavi sonrası minör kanama saptandı ve tüm hastalar tedaviden 1 yıl sonra sağ kaldı.

**Sonuç:** Pulmoner embolide prognozu etkileyen en önemli faktörler doğru ve hızlı tanı konulması ve uygun tedavinin uygulanmasıdır. Pulmoner embolide seçilmiş olgularda trombolitik tedavi yüksek başarı oranı ile uygulanabilir ve hastaların klinik durumunda erken ve belirgin düzelmeye sağlar.

**Anahtar Kelimeler:** Pulmoner emboli trombolitik tedavi, alteplaz

## Introduction

Today, pulmonary embolism (PE) is still an important cause of morbidity and mortality. It can be seen in a wide spectrum ranging from spontaneous detection in small vessels to advanced cardiologic shock. The diagnosis of PE can be missed in many cases, but it can be completely treated once diagnosed. Current evidence suggests that about 5 to 10% of in-hospital mortality is associated with PE (1, 2). The mortality rate in untreated PE is about 30%, whereas 8% among treated cases (3).

The anticoagulant treatment is considered as the standard approach, because it prevents formation of new thrombus, as well as recovering already formed thrombus by triggering endogenous fibrinolytic activity. On the other hand, thrombolytic treatment (TT) actively lysis the thrombi. Rapid lysis of the thrombus enables early recovery of the pulmonary perfusion, maintaining the hemodynamic stabilization, gas exchange, and prevention of the right ventricle functions. Early initiation of the TT in PE can also decrease the long-term risk for developing permanent pulmonary hypertension by decreasing the thrombus burden. Mortality and morbidity are significantly decreased among PE cases who receive TT in acute phases (4).

Based on this background, this study aimed to evaluate the outcomes of TT in cases with PE to reveal the effectiveness of this treatment in this clinical condition that has a significant mortality and morbidity burden.

## Materials and Methods

### Patients and Study Design

A total of 108 patients were hospitalized with a diagnosis of PE between 2011 and 2015. The clinical probability of PTE using two different models (Wells and Wicki) twenty-six of the patients were classified as high risk or moderate-high risk, and included in this study. All cases were administered TT with alteplase (tPA). The study was conducted as a retrospective chart review.

High risk was characterized by a systolic arterial pressure <90 mmHg or a drop in systolic arterial pressure of at least 40 mm Hg for at least 15 minutes, or shock, or presence of a right atrial thrombus accompanying a PE. Moderate-high risk was defined as a class III-V PE severity index (PESI) or a simplified PESI (sPESI)>1, right cardiac failure in echocardiography and increased cardiac troponin-T levels.

### Treatment Protocol

Routine biochemistry, complete blood count, activated partial thrombin time (aPTT), international normalization ratio (INR), arterial blood gas analyses, troponin T and plasma D-dimer levels were analyzed, and electrocardiography and bedside echocardiography were performed for all cases. Contrast-enhanced chest computerized tomography (CT) and/or lower extremity venous Doppler ultrasonography (USG) were performed based on the clinical profile of the patients.

The TT was administered at the coronary intensive care unit. A 100 mg of tPA was administered as 2 hours of infusion via peripheral intravenous access. Patients also received intravenous infusion of unfractionated heparin at 18 U/kg/hour after an 80 U/kg bolus dose on the first day. aPTT assessments every 6 hours during first 24 hours, and every 24 hours afterwards were performed and heparin dose was adjusted to maintain an aPTT level between 60 to 80 seconds. Warfarin was added to the treatment after the first day. Heparin treatment and combination regimen was continued for at least 5 days. When an INR level >2 was maintained for 2 consecutive days, heparin was stopped and recent warfarin dose was continued for at least 3 months in all patients without any underlying condition, for at least 1 year in patients with deep venous thrombosis or recurrent PE, and for much longer periods, e.g. lifetime, in patients with more severe underlying clinical conditions such as malignancy, etc..

The heart rates and systemic blood pressure levels, respiration rates, and oxygen saturations were monitored at 24<sup>th</sup>-72<sup>nd</sup> hours, 5<sup>th</sup>-7<sup>th</sup> days, and 1<sup>st</sup>-3<sup>rd</sup> months. Also, heart dimensions, left ventricle ejection fraction, and pulmonary arterial pressure levels were evaluated by transthoracic echocardiography at pretreatment period and posttreatment 24<sup>th</sup>-72<sup>nd</sup> hour, 5<sup>th</sup>-7<sup>th</sup> day, and 1<sup>st</sup>-3<sup>rd</sup> month assessments.



### Statistical Analysis

Descriptive statistics were presented as mean and standard deviation for numerical variables, and frequency and percent for categorical variables. Comparisons between numerical variables between dependent groups were done using Friedman test. A p value lower than 0.05 was considered to be statistically significant. SPSS 21 (IBM Inc., NY, USA) was used for the analyses.

### Results

A total of 26 patients (M/F: 8/18; 30.8% / 69.2%) were included in the study. Mean age of the patients were 62.1±21.1 years for males, and 67.2±15.7 years for females (p=0.819). Youngest and oldest male and female patients were aged 30 and 85, and 40 and 86, respectively. Nine patients were PESI Class-III (34.6%), 5 were Class-IV (19.2%), and 12 were Class-V (46.2%). Mean sPESI was 2.42. Thrombolytic treatment was initiated at the first 24 hours after PE in 9 patients (34.6%), between 24-74 hours in 12 patients (46.2%), and between 3-14 days in 5 patients (19.2%). General characteristics of PE cases are shown in the (Table 1).

**Table 1.** General characteristics of the pulmonary embolism cases

	Mean±SD / n (%)
Age (year)	65.8±17.1
Gender	
<i>Male</i>	8 (30.8)
<i>Female</i>	18 (69.2)
Weight (kg)	83.0±10.9
Height (cm)	168.2±6.1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.6±4.0
Risk group	
<i>High risk</i>	10 (38.5)
<i>Moderate-high risk</i>	16 (61.5)
PESI class	
<i>Class III</i>	9 (34.6)
<i>Class IV</i>	5 (19.2)
<i>Class V</i>	12 (46.2)
sPESI	2.4±0.6
Thrombolytic treatment	
<i>24 hours</i>	9 (34.6)
<i>24-72 hours</i>	12 (46.2)
<i>3-14 days</i>	5 (19.2)
Minor bleeding	2 (7.7)
Duration of hospitalization (day)	7.0±1.1

Eighteen patients (69.2%) had deep venous thrombosis as a predisposing factor for PE. Fifteen patients (57.7%) had systemic hypertension, 3 patients (11.5%) had surgical operation in more than 3 weeks prior to PE, 1 patient coronary by-pass operation, and two patients knee operation. Due to recurrent pulmonary embolism genetic testing was made one patient. This patient had gene mutation (3.8%), which was documented as hereditary thrombophilia, prothrombin C20210A mutation and protein C and S deficiency.

The presenting symptoms were dyspnea in 25 patients (96.2%), chest pain in 13 patients (50%), palpitation and syncope in 10 patients (38.5%). The electrocardiographic assessments revealed S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub> pattern in 21 patients (80.8%), ST segment changes in 19 patients (73.1%), T wave inversion (V1-4) in 18 patients (69.2%), atrial fibrillation in 2 patients (7.6%), and sinus tachycardia in 16 patients (61.5%). Using bedside echocardiography right atrial thrombus were seen in 6 patients (23%). Right atrium thrombus were found to be mobile in 5 of these 6 patients and one patient had atrial fibrillation. Contrast enhanced chest CT imaging revealed that 8 patients (30.7%) had right, 7 patients (26.6%) had left, 11 patients (42.3%) had bilateral pulmonary arterial embolism, and 6 patients (23.1%) had right atrial thrombus along with pulmonary artery embolism. Lower extremity venous Doppler USG assessments revealed that 9 patients had right DVT (34.6%), 6 patients had left DVT (23.0%), and 3 patients had bilateral DVT (11.5%). DVT were not detected in the patients with atrial fibrillation. Baseline clinical characteristics of the patients were summarized in (Table 2).

**Table 2.** Baseline clinical characteristics of the patients

	n(%)
Comorbidities and risk factors	
Deep venous thrombosis	18 (69.2)
Systemic hypertension	15 (57.7)
Diabetes mellitus	4 (15.4)
Coronary artery disease	3 (11.5)
Immobilization	3 (11.5)
Surgery	3 (11.5)
Prior PE	3 (11.5)
Gene mutation	1 (3.8)
Provoked PE / Unprovoked PE	10 (38.5) / 16 (61.5)
Symptoms	
Dyspnea	25 (96.2)
Chest pain	13 (50)
Palpitation	10 (38.5)
Syncope	10 (38.5)
Cyanosis	9 (34.6)
Cough	8 (30.8)
Signs of DVT	7 (26.9)
Unilateral leg pain	2 (7.7)
Homans	1 (3.8)
Electrocardiographic findings	
S <sub>1</sub> Q <sub>3</sub> T <sub>3</sub> pattern	21 (80.8)
ST segment changes	19 (73.1)
T wave inversion (V1-4)	18 (69.2)
Sinus tachycardia	16 (61.5)
Contrast-enhanced chest CT signs	
Right pulmonary artery embolism	8 (30.7)
Left pulmonary artery embolism	7 (26.9)
Bilateral main pulmonary artery embolism	11 (42.3)
Right atrial thrombus	6 (23.1)
Lower extremity venous Doppler USG	
Right deep venous thrombosis	9 (34.6)
Left deep venous thrombosis	6 (23.0)
Bilateral deep venous thrombosis	3 (11.5)
Normal findings	8 (30.7)

The vital signs of the patients at the pre-treatment and post-treatment follow-ups were presented in (Table 3). Accordingly, the mean pre-treatment values of systemic arterial pressure were 100±17.3 / 67.2±10.4 mmHg, heart rate was 106.4±15.1 bpm, respiratory rate was 32.3±3.8 /minute, and oxygen saturation % was 85.8±2.7, which improved to 110±13.4 / 69.5±6.8 mmHg, 86.4±7.4 bpm, 22.4±1.4 /minute, and 93±1.3 % at the 24<sup>th</sup>-72<sup>nd</sup> hours post-treatment period, respectively. The improvements were statistically significant, and remained at the 5<sup>th</sup>-7<sup>th</sup> days, and stayed stable during the follow-ups.

Table 3. Vital signs at pre- and post-treatment assessments

	Pre-treatment	24 <sup>th</sup> - 72 <sup>nd</sup> hours	5 <sup>th</sup> - 7 <sup>th</sup> days	1 <sup>st</sup> month	3 <sup>rd</sup> month	p
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
Systolic arterial pressure (mm Hg)	100±17.3	110.1±13.4	118.1±9	121.5±6.1	123.8±4.8	<0.001
Diastolic arterial pressure (mm Hg)	67.2±10.4	69.5±6.8	71.2±3.3	71.9±4	73.5±5.4	0.011
Heart rate (bpm)	106.4±15.1	86.4±7.4	76.7±6	70.9±5.3	71.5±4.8	<0.001
Respiratory rate (per minute)	32.3±3.8	22.4±1.4	19.5±1.6	17.1±1.9	16.8±0.8	<0.001
Oxygen saturation (%)	85.8±2.7	93±1.3	95±1.4	95.9±1.4	96±1.5	<0.001

The echocardiographic assessments during the treatment period and post-treatment follow-ups were summarized in (Table 4). All patients had right heart failure and dilatation, right ventricle free wall hypokinesia, interventricular septum flattening, and paradox motion. Maximum and minimum pre-treatment pulmonary artery pressures were 70 mmHg and 45 mmHg, respectively. Pre-treatment left ventricle ejection fraction was over 50% in all patients. The mean end-diastolic right ventricle diameter, right atrium diameter, systolic pulmonary artery pressure, and left ventricle ejection fraction values were all improved significantly at the 24<sup>th</sup>-72<sup>nd</sup> hour assessments (p<0.05 for all). The improvements were remained during the post-treatment follow ups.

Table 4. Echocardiographic measurements

	Pre-treatment	24 <sup>th</sup> - 72 <sup>nd</sup> hours	1 <sup>st</sup> month	3 <sup>rd</sup> month
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD
Left ventricle ejection fraction (%)	52±2.1	56.9±2.9	59.7±1.8	62.5±4.6
Right ventricle end-diastolic diameter (apical four chamber)) (mm)	45.2±3.7	38.7±3	36.1±1.8	35.5±2.2
Right atrium diameter (apical four chamber) (mm)	46.5±3	40.2±2.9	36.5±3.8	36.5±3.3
Systolic pulmonary arterial pressure (mmHg)	54.5±5.9	33±3.6	28.1±2.2	26.2±2.1

Ten patients (38.5%) were at high-risk group, and 16 patients (61.5%) were at moderate-risk group according to their PE types. We performed thrombolysis to all our study participants. Alteplase treatment was applied successfully to all patients. The thrombus was completely lysed in 24<sup>th</sup> hour echocardiographic assessments in 6 patients with right atrial thrombus. One of those patients had syncope at supine position at the 60<sup>th</sup> minute of the treatment, which was thought to be associated with migration of lysed thrombus fragment into the pulmonary artery. Follow-up echocardiography revealed that the thrombus was completely lost in the right atrium, and the hemodynamics remained stable during hospital stay. Another patient, who had PE following a long duration trip, was admitted to the hospital in cardiopulmonary arrest condition, and TT was administered when the patient was intubated after a successful resuscitation. This patient has also completed the TT without any complications. Mean duration of hospitalization was 7.0±1.1 days in the study population. Minor bleeding, as a TT complication, was seen in 2 patients (7.7%). One of these patients had a cardiac catheterization by femoral access three days prior to TT, and had ecchymosis from inguinal to popliteal areas, which was associated with a 2 g/dL decrease in blood hemoglobin levels that resolved spontaneously without a need for transfusion. Other patient had ecchymosis at the left forearm vascular access area, which was also resolved spontaneously. None of the patients had one-year mortality.

Discussion

Complete or partial obstruction of pulmonary arterial flow in PE cases results with acute but reversible right ventricular insufficiency. The goal of treatment is rapid regaining of the obstructed pulmonary arterial flow, and prevention of early recurrence. Thrombolytic treatment should also be administered along with anticoagulant and supportive treatment in selected PE cases. Possible favorable effects of TT include hemodynamic stabilization, rapid improvement of symptoms, and prevention of PE complications. Today, there is still controversy about which PE cases should receive TT. Fibrinolytic treatment is recommended for high-risk PE cases, nevertheless it is not so clear for the patients with moderate PE risk (3, 5).

Acute high-risk PE cases have systemic hypotension or cardiogenic shock in addition to their general symptoms (6). The shock and hypotension are the most important indicators of the early mortality in acute PE (7). The TT is undoubtedly indicated as the first-step treatment in these patients unless contraindicated. It must be kept in mind that this group of patients should receive TT immediately, since the stable PE cases at admission can rapidly become decompensated, which can progress rapidly to hemodynamic deterioration and mortality.

The moderate-risk PE refers to cases without systemic hypotension but with right ventricle dysfunction and/or myocardial necrosis. Administration of TT to a selected subgroup of acute moderate-risk PE cases might be lifesaving. The mortality risk in these patients is increased, and they will gain benefit from the TT (8). This group of patients comprise about 40% of all PE cases, thus, achieving even a small mortality reduction should correspond to a significant benefit in mortality of all PE cases (3).

The non-randomized Management Strategy and Prognosis of Pulmonary Embolism Registry (MAP-PET) study was conducted in Germany with participation of 24 centers and 1001 patients, and showed that TT is effective to prevent recurrence in cases with PE and isolated right ventricle dysfunction, and also reported that mortality risk was increased if right ventricle functions were deteriorated during 15-month follow-up period (9). Subsequent analyses were also conducted to compare the efficiency of thrombolytics and heparin among 719 normotensive patients with right ventricular dysfunction (169 TT following heparin, 550 heparin only), which revealed that 30-days mortality and recurrence was significantly higher, but bleeding was significantly lower in patients who received heparin only. This study is the first that reported a survival benefit with TT in cases without shock (10).

Another study by Meneveau et al. evaluated the indicators for in-hospital clinical progress and long-term mortality in 249 cases with proven PE who received TT. Accordingly, initial right ventricle dysfunction was found to be resolved in 80% of the patients 48 hours after the TT. The presence of septal paradox movement after the treatment was identified as an independent predictor for poor in-hospital clinical progress. This study also revealed that early recovery of right ventricle functions might be an indicator for the efficiency of the TT (11).

The Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) study has evaluated the effects of TT on long-term prognosis in patients with PE and right ventricle dysfunction or troponin positivity. During the seven days of follow-up, TT was found to have benefit for hemodynamic deterioration but not for reduction of mortality, also had increased risk of extracranial major bleeding and intracranial bleeding. About 70% of the patients (709 of 1006) were randomized in 28 centers, and followed-up for 2 years. Long-term survival was evaluated in 353 of 359 patients in TT arm, and 343 of 350 patients in placebo arm.

The mortality rates during a median 37.8 months of follow-up were 20.3% and 18% in TT and placebo arms, respectively. The dyspnea or functional disability among survivors was present in 36% of TT arm, and 30.1% of placebo arm. Echocardiographic assessments revealed that there was no difference regarding pulmonary hypertension and right ventricle functional failure between two arms. The chronic thromboembolic pulmonary hypertension rates were 2.1% and 3.2% in TT and placebo arms, respectively. According to these findings, one-third of moderate-risk PE patients have permanent functional disability, but chronic thromboembolic pulmonary hypertension is rare. The TT was found to have no benefit for long-term prognosis and functional disability (12). The PEITHO study revealed that long-term poor outcomes were mostly associated with the comorbid or underlying diseases, thus early initiation of TT is not able to prevent late outcomes, and this emphasizes the importance of close monitoring and rigorous follow-up of these patients regardless of the initial treatment approach selected.

The PE accompanies in 97% of the cases with right atrial thrombus, and the mortality rate was reported to be above 44% (13). The optimal treatment in PE patients with right heart thrombus is controversial. The European Cardiology Society and The American College of Chest Physicians guidelines considered these patients to have high-risk irrespective of hemodynamic stability, and immediate treatment is recommended for these patients (14, 15). The treatment options in PE cases with right atrial thrombus include TT, surgical removal, heparin only, or combination of these modalities. Another recent treatment option is catheter-directed thrombolytic treatment, namely EKOS, which uses ultrasound-facilitated catheter-directed thrombolysis. Nevertheless, this technique requires expertise, and can only be administered in certain centers. Apart from EKOS, regarding conventional methods for PE treatment, numerous studies reported that TT is more advantageous due to lower mortality risk (16). In a recent study by Nasrin et al., mortality rates associated with no therapy, anticoagulation therapy, surgical embolectomy, and thrombolysis were reported as 100%, 28.6%, 23.8% and 11.3 %, respectively in patients with right heart thrombo-emboli(17). Fragmentation of the thrombus after TT may result with embolization, but this generally not triggers severe hemodynamic consequences (18). In our study, six patients had right atrial thrombus that accompanies the PE. All these cases were treated successfully with TT. We suggest that TT should be the first-line treatment approach based on the clinical assessments in this patient group. Nevertheless, particularly for the intraatrial masses >60 mm, surgical removal or EKOS might be considered for the treatment keeping the pros and cons in mind (19).

Each PE patient should be evaluated individually for risks and benefits of TT. The thrombolytic medications in the treatment of PE include urokinase, streptokinase, alteplase, tenecteplase, and reteplase.

Primary mechanism of all thrombolytic agents is to convert the plasminogen to its active form of plasmin, which then destructs the fibrine and lyses the thrombus. Theoretically, the fibrin-specific agents like tenecteplase, reteplase, and alteplase affects the circulating procoagulant factors less and affects the fibrin-bound plasminogen more, and this is associated with reduced bleeding complication. Alteplase is the most commonly used fibrinolytic medication in PE, since it is specific to fibrin, and can be administered in a short time. The US Food and Drug Administration approved the 2-hour infusion of 100 mg dose of Alteplase in PE. Highest beneficial effects are observed in the first 48 hours of treatment, but this can be elongated up to 14 days (20, 21). The first 12-24 hours is critical for TT in acute myocardial infarct cases, but the first 2-weeks period is important for treatment benefit in PE cases. In our study, the symptom duration was between 2 to 288 hours in patients. The TT was administered successfully in patients with early and late admission.

The major complications of the TT is bleeding, allergic reactions, embolism, and stroke. Bleedings are most commonly seen in vascular access areas. Gastrointestinal, retroperitoneal and intracranial bleedings may also be seen. Intracranial hemorrhages are the most important cases among these. The intracranial hemorrhage risk with TT is about 1.2-3% (22, 23). In our study, none of the patients had major bleeding, but 2 patients had minor bleeding whom were completed the follow-ups without any problem. Nevertheless, the risk of bleeding, particularly the intracranial bleeding, should always be kept in mind when deciding to administer a TT treatment in these patients.

#### **Limitations**

The cases were retrospectively evaluated from the records of a cardiology department in a private practice health center. The patients with PE that treated in other departments of the center were not included due to unavailability of the records. This resulted with respectively low number of patients. The most important limitations of this study are the sample size and the retrospective design.

#### **Conclusion**

Each patient with PE should be evaluated individually and should be classified according to their risk group, for successful administration of TT if indicated. When all PE cases are considered, TT should be administered to the ones with high-risk, right atrial thrombus, moderate-high risk group, and deteriorated hemodynamics during follow-ups. Appropriate patient management with thrombolytic and/or anticoagulant treatment will significantly decrease the mortality and morbidity risk.

#### **Ethics**

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Balikesir University Ethics Committee of the Faculty of Medicine (approval number:2019/104).

**Informed Consent:** Participants signed the written informed consent form.

**Peer-review:** Externally and internally peerreviewed.

**Authorship Contributions:** Concept: N.K.,T.Y.,E.A, Design: N.K.,T.Y.,E.A, Supervision: N.K.,T.Y.,E.A., Fundings: N.K.,T.Y., Data Collection or Processing: N.K.,T.Y., Analysis or Interpretation: N.K.,T.Y.,E.A., Materials: N.K.,T.Y., Literature Search: N.K.,E.A, Writing: N.K., Critical review:N.K.,T.Y.,E.A.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

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

## References

1. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, et al. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. *Chest* 2010;138(6):1432-40.
2. Fanikos J, Piazza G, Zayaruzny M, Goldhaber SZ. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2009;102(4):688-93.
3. Bělohávek J, Dytrch V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol*. 2013 Spring;18(2):129-38.
4. Arcasoy SM, Kreit JW. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a comprehensive review of current evidence. *Chest*. 1999 ;115(6):1695-707.
5. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: [Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology \(ESC\)](#), *Eur Heart J*. 2014 ;35(43):3033-69.
6. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2005 ;112(2):e28-32.
7. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*. 1997 ;30(5):1165-71.
8. Fongler BT, Brady WJ. Fibrinolytic therapy in pulmonary embolism: an evidence-based treatment algorithm. *Am J Emerg Med*. 2009 ;27(1):84-95.
9. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. [Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry](#). *Circulation*. 1997 ;96(3):882-8.
10. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. [Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion](#). *Lancet*. 1993 ;341(8844):507-11.
11. Meneveau N, Ming LP, Séronde MF, et al. [In-hospital and long-term outcome after sub-massive and massive pulmonary embolism submitted to thrombolytic therapy](#). *Eur Heart J*. 2003 ;24(15):1447-54.
12. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, et al. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2017 ;69(12):1536-44.
13. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A, Rossi E, Goldhaber S. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(12): 2245-51.
14. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29(18): 2276-315.
15. [Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ](#). Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edn). *Chest* 2008; 133(6 Suppl): 454-545.
16. Huang SL, Chien CH, Chang YC. A floating thrombus of the right ventricle in severe massive pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2008; 26(9): 1071. e1-2.
17. Nasrin S, Cader FA, Salahuddin, Nazrin T, Shafi MJ. Pulmonary embolism with floating right atrial thrombus successfully treated with streptokinase: a case report. *BMC Res Notes*. 2016 Jul 28;9(1):371.
18. Cracowski JL, Tremel F, Baguet JP, Mallion JM. Thrombolysis of mobile right atrial thrombi following severe pulmonary embolism. *Clin Cardiol* 1999; 22(2): 151-4.
19. Shokr M, Kaur R, Belgrave K, et al. Ultrasound Assisted Catheter Directed Thrombolysis in the Management of a Right Atrial Thrombus: A New Weapon in the Armamentarium? *Case Reports in Cardiology*. 2016;2016:1-5.
20. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;80(2):184-8.
21. Ly B, Arnesen H, Eie H, Hol R. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand* 1978;203(6):465-70.
22. [Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee](#). Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014 Jan 21;129(3):e28-e292.
23. [Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M](#). Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999 ;353(9162):1386-9.

## Göğüs Ağrısı Olan Olguda Troponin I İnterferansının Değerlendirilmesi

### Evaluation of Troponin-I Interference in a Patient With Chest Pain

Sevim KAHRAMAN YAMAN\* 0000 0003 3185 9275

Hüseyin YAMAN \*\* 0000 0003 4440 3912

Hatice BOZKURT YAVUZ \*\*\* 0000 0003 0468 2486

Serap KANT \* 0000 0002 8429 5269

\* T. C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Trabzon, Türkiye

\*\* Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon, Türkiye

\*\*\* Şebinkarahisar Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Giresun, Türkiye

Yazışma Adresi: Hatice BOZKURT YAVUZ

Şebinkarahisar Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Giresun

e-mail adresi: [haticebozkurtyavuz@gmail.com](mailto:haticebozkurtyavuz@gmail.com)

#### Öz

Akut miyokardinfarktüsü (AMI) dünyada morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir. Kardiyak troponinler tanıda anahtar rol oynar ancak bazı interferanslar hatalı yüksek sonuçlara neden olabilir. 22 yaşında göğüs ağrısı ve çarpıntı şikayeti ile acile başvuran kadın hasta, kardiyak Troponin-I (cTnI) değerinin 250 ng/L gelmesi üzerine anjiyografi yapıldı ancak bir damar oklüzyonuna rastlanmadı. Miyokardit tedavisi düzenlenen hastanın cTnI değeri tedaviye rağmen düşmedi. Hastanın numunesi interferans yönünden incelendi. Heterofil antikor blokan tüp (HBT) kullanıldığında sonucu değişmedi ancak aynı numunede troponin T sonucunun 3,69 ng/L olduğu görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Troponin, interferans, miyokard infarktüsü

#### Abstract

Acute myocardial infarction (AMI) is the most common cause of morbidity and mortality in the world. Cardiac troponins play a key role in diagnosis, but some interferences may cause erroneously high results. A 22-year-old woman was admitted to the emergency department with chest pain and palpitations. An angiography was performed after cardiac Troponin-I (cTnI) was 250 ng/L, but no vascular occlusion was observed. The cTnI value of the patient who was treated for myocarditis did not decrease despite the treatment. The sample of the patient was examined for interference. The result did not change when using a heterophile antibody blocking tube, but the same sample showed that the troponin T result was 3.69 ng/L.

**Keywords:** Troponin, interference, myocardial infarction

#### Giriş

Akut miyokard infarktüsü (AMI) dünyada morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir. Kardiyak biyobelirteçler kardiyak hasarı gösterir ve AMI'nın tanısında temel rol oynar. Başlıca kullanılan kardiyak biyobelirteçler kardiyak troponin-I (cTnI) ve kardiyak troponin-T'dir (cTnT). cTn analizi mevcut değilse en iyi alternatif kütle Kreatin Kinaz -MB (CKMB) ölçümüdür (1). Kardiyak troponinler genellikle immunoassay yöntemiyle analiz edilmektedir. İmmünoassay yöntemlerinde pek çok interferans tanımlanmıştır.

Geliş Tarihi: 02/09/2020

Kabul Tarihi: 24/11/2020

En sık rastlanan interferanslar, ölçülmek istenen analitle çapraz reaksiyon veren maddeler, heterofil antikorlar, otoantikolar olarak sıralanabilir (2). Çapraz reaksiyon veren maddeler genellikle kit prospektüslerinde belirtilir. Heterofil antikor kaynaklı interferansların giderilmesi için heterofil antikor bloke edici tüp (heterophile antibody blocking tube -HBT, Scantibodies Laboratory) gibi ticari tüpler bulunmaktadır. İnterferanslar nedeniyle ortaya çıkan yüksek sonuçlar gereksiz girişimsel işlemlere neden olmaktadır.

Olgu sunumu: 22 yaşında kadın hasta göğüs ağrısı ve çarpıntı şikayeti ile acile başvurdu. EKG çekildi, cTnI ve kütle CK-MB testleri istendi. Belirgin EKG değişikliği yoktu. CK-MB sonucu 1.5 ng/mL (referans aralığı 0.6-6.3 ng/mL) olan hastanın Troponin-I sonucunun 250 ng/L (referans aralığı <40ng/L) gelmesi üzerine Kardiyolojiye danışıldı. Kardiyoloji kliniği tarafından tam kan sayımı, tiroit fonksiyon testleri, cTnI ve kütle CK-MB, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) testleri istendi. TSH, Serbest T4 ve Serbest T3 testleri referans aralıkta bulundu. Tam kan sayımında (Beckman Coulter DXH-800) hafif dereceli anemi bulguları mevcuttu, bunun dışında bir özellik yoktu. CRP sonucu 17 mg/L (referans aralığı<5mg/L), ESH sonucu 17 mm/saat (referans aralığı <20 mm/saat) olarak raporlandı. Kardiyoloji tarafından istenen CK-MB sonucunun 1.1 ng/mL, cTnI sonucunun 250 ng/L gelmesi üzerine hasta kardiyoloji servisine yatırıldı. Troponin yüksekliğini açıklayacak ek bir sonuç yoktu. Hastanın kreatinin değeri 0.7 mg/dL idi. CKD-EPI formülü ile hesaplanan eGFR değeri 123 mL/dakika/1.73m<sup>2</sup> olduğu görüldü. Hastaya anjiyografi planlandı. Operasyon öncesi rutinlerinde hastanın seroloji testleri negatifti. PT, aPTT, INR değerleri normaldi. Demir testinin sonucu 24 µg/dL (referans aralığı 60-180 µg/dL) olarak bulundu, bunun haricinde biyokimya testlerinde özellik yoktu. Hastaya anjiyografi yapıldı ve herhangi bir vasküler oklüzyona rastlanmadı. Devam eden göğüs ağrısı ve yüksek seyreden cTnI (240 ve 250 ng/L) nedeniyle miyokardit olabileceği düşünüldü ve tedavisi planlanarak taburcu edildi. Hasta 1 hafta sonra kontrole geldiğinde cTnI sonucunun 249 ng/L olduğu görüldü. Tedaviye rağmen gerilemeyen cTnI sonuçları nedeniyle laboratuvar konsültasyonu istendi. Yapılan değerlendirmede hastanın kanında heterofil antikor olabileceği düşünüldü.

Hasta ile iletişime geçilerek onamı alındı ve interferansa neden olabilecek durumlar sorgulandı. Yakın zamanda bilinen hayvan teması ve ilaç kullanımı yoktu.Öncelikli olarak farklı bir sistemde cTnI ölçümü denenmesine karar verildi fakat hastaya kısa sürede sonuç vermeye yardımcı olacak cTnI ölçümü yapan bir merkez bulunmamaktaydı. Mevcut numune 2 ayrı tüpe bölündü. İlk tüpteki numune Heterofil antikor blokan tüpe aktarılarak aynı otoanalizörde tekrar çalışıldı (BeckmanCoulter DXI-600, Access TnI reaktifi). Numunenin diğer kısmı, uygun koşullarda başka bir laboratuvara gönderilerek farklı bir kardiyak troponin türü olan yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin-T (hs-cTnT) (Roche Cobas-e411, Elecsys hsTnT reaktifi) analizi gerçekleştirildi.

Sonuçlar: Beckman Coulter Access cTnI reaktifi ile 249 ng/L olarak ölçülen numune HBT ile analiz edildiğinde sonuç 270 ng/L olarak bulundu. Aynı numunede hiçbir ön işlem yapılmaksızın ölçülen hs-cTnT sonucunun ise 3,69 ng/L olduğu görüldü.

Tartışma: Kardiyak troponin değerlerinin böbrek yetmezliği gibi kronik hastalığı olan hastalarda yüksek olabileceği bilinmektedir (3). Ancak, hastanın böbrek yetmezliği dahil bilinen bir komorbiditesi yoktu. Bu nedenle yanlış pozitif troponin sonucuna neden olabilecek diğer interferanslar değerlendirildi.Prealitik hataları ortadan kaldırmak için örnekler incelendi. Gözlenebilir hemoliz yoktu. Serum numunesi ile çalışılan kardiyak testlerinde mikro fibrin iplikçiklere bağlı olarak hatalı yüksek sonuçlar görülebilir (4). Ancak hastanemizde kardiyak numuneleri serumda değil heparinli plazmada ölçülmektedir ve BD lithium heparin-separatörlü (barricor) tüp kullanılmaktadır.Numune HBT ile çalıştırıldığında cTnI interferansı dışlanamadı. Bu vakada da görüldüğü gibi HBT tüpleri tüm interferanslarda etkin değildir. İmmunkomplekslere ve makromoleküllere bağlı interferanslar için laboratuvarında mevcutsa polietilen glikol çözeltisi de kullanılabilir. Aynı parametreyi farklı bir sistemle analiz etmek en sık kullanılan yöntemlerden biridir.Biz bu vakada farklı bir sistemle cTnI analizi gerçekleştiremedik. Laboratuvar ihalelerinin il bazında yapılması nedeniyle, il içinde farklı sistemler bulmak her zaman mümkün olmayabilir. Bu nedenle interferans düşünüldüğünde, alternatif parametreler akla gelmelidir. hs-cTnT sonucu normal düzeyde olması cTnI ölçümlerinin bilinmeyen bir interferans nedeniyle yanlış pozitif olduğunu gösterir.

İnterferanslar nedeniyle kardiyak troponinlerde yanlış pozitif bulunan sonuçlar, gereksiz girişimsel prosedürlere, farklı tedavilere ve hastanede kalış süresinde uzamaya neden olur. Bu hasta için aynı cihaz ve reaktifleri kullanan başka hastanede cTnI ölçümü yapıldığında ölçüm sonucu interferansa bağlı olarak yine yüksek ölçülecektir. Bu nedenle sonuçların değerlendirilmesi sırasında hastaların bilinen interferans açısından sorgulamalarını öneriyoruz. Bu sorunun, hastaya yöneltilen doğru sorularla, alerji sorgusu gibi rutin bir prosedür haline getirilebileceğine inanıyoruz.

Sonuç ve öneriler: Bu vakada hastanın göğüs ağrısının olması, klinisyen introponin sonucundan şüphe duymasını engellemiştir.

Sonuç olarak anjiyografi gibi riskli bir işlem gerçekleştirilmiştir.

Devam eden ve düzeyi değişmeyen yüksek Troponin-I sonuçlarını açıklayacak bir sebep olmaması nedeniyle klinisyen laboratuvarla iletişime geçmiştir. Hastanın kliniği ile uyumlu olmayan sonuçlarda laboratuvar ile temasa geçmek gereksiz girişimlerin önüne geçmek açısından önemlidir. Literatürde HBT ile değişen troponin sonuçlarına dair olgu sunumları mevcuttur (5). Ancak bu olgu, troponin sonucunun HBT tüpü ile değişmemiş olması yönüyle kıymetli bir olgudur. Böyle durumlarda hastalık tanısına yardımcı olacak farklı parametrelerin çalışılması veya aynı parametrenin farklı sistemlerle çalışılması bir çözüm olabilir.



## Kaynaklar

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. *Third Universal Definition of Myocardial Infarction ESC/ACCF/AHA/WHF EXPERT CONSENSUS DOCUMENT, Circulation* Volume 126, Issue 16, 16 October 2012, Pages 2020-2035.
2. Ward G, Simpson A, LBoscato L, Hickman PE. *The investigation of interferences in immunoassay, Clinical Biochemistry, Volume 50, Issue 18, December 2017, Pages 1306-1311.*
3. Khan IA, Wattanasuwan N, Mehta NJ, Tun A, Singh N, et al. *Prognostic value of serum cardiac troponinI in ambulatory patients with chronic renal failure undergoing long-term hemodialysis:a two-year outcome analysis. JACC. 2001 Oct;38(4):991-8.*
4. *Cardiac Markers, second press, edited Alan H. B. Wu, Springer Science & Business Media, 2003, New York.*
5. Franeková J, Bláha M, Bělohoubek J, Kotrbatá M, Peter Sečník P, et al. *A Clinical and Laboratory Approach Used to Elucidate Discordant Results of High-Sensitivity TroponinT and TroponinI. Clin Chim Acta. 2015 Jun 15;446:128-31.*

## *İzotretinoin ile Tedavi Edilen Morbihan Hastalığı Olgusu*

### *A Case of Morbihan Disease Treated with Isotretinoin*

Sinan ÖZÇELİK\* 0000-0003-2115-276X

Rana BAŞARA\* 0000-0003-3230-3383

Fatma Arzu KILIÇ\* 0000-0003-2983-065X

Banu LEBE\*\* 0000-0003-2520-2664

\* Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

\*\* Patoloji Anabilim Dalı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi:Sinan ÖZÇELİK

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

E-posta: [sinozc@gmail.com](mailto:sinozc@gmail.com)

#### Öz

Morbihan hastalığı, yüzde persistan eritem ve solid ödemle karakterize görülen bir hastalıktır. Klinik olarak yüzün üçte iki üst bölümünü tutar ve çoğunlukla asemptomatiktir. Hastalığın histopatolojik bulguları spesifik değildir. Hastalığın ayırıcı tanısında Melkersson-Rosenthal sendromu, sistemik lupus eritematozus, dermatomyozit, sarkoidoz, skleromiksödem, kronik aktinik dermatit, lenfoma ve anjioödem gibi hastalıklar yer alır. İlk olarak 1957 yılında bildirilmiş olan Morbihan hastalığıyla ilgili literatürde az sayıda olgu bildirilmiştir. Biz de tek başına oral izotretinoin 60 mg/gün ile tedavi ettiğimiz bir Morbihan hastalığı olgusunu sunuyoruz. Başka nedenlerle açıklanamayan fasyal eritem ve ödemli hastalarda Morbihan hastalığı akla gelmelidir. Hastalığın tedavisinde sistemik izotretinoin etkili bir seçenek olarak kullanılabilir. Hastalığın patogenezi ve izotretinoinin etkinliği açısından ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Morbihan hastalığı, eritem, ödem, izotretinoin

#### Abstract

Morbihan disease is a rare disease characterized by persistent erythema and solid edema. Clinically it involves two-thirds of the upper face and is mostly asymptomatic. Histopathologic findings of the disease are not specific. The differential diagnosis of the disease includes Melkersson-Rosenthal syndrome, systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, sarcoidosis, scleromyxedema, chronic actinic dermatitis, lymphoma and angioedema. A small number of cases have been reported in the literature about Morbihan disease, which was first reported in 1957. We present a case of Morbihan disease treated with oral isotretinoin 60 mg/day alone. Morbihan disease should be considered in patients with facial erythema and edema that can not be explained due to other reasons. Systemic isotretinoin can be used as an effective therapeutic option of Morbihan disease. Further studies are needed on the pathogenesis of the disease and isotretinoin's effectiveness in the disease.

**Keywords:** Morbihan disease, erythema, edema, isotretinoin

Geliş Tarihi:

Kabul Tarihi:

## Giriş

Morbihan hastalığı, yüzde eritem ve ödem ile karakterize bir hastalıktır. Solid fasyal ödem olarak da bilinen bu hastalık özellikle alın, glabella, göz kapakları, burun ve yanaklarda gode bırakmayan ödem ve persistan eritemle seyreden bir hastalıktır. Morbihan hastalığının etyolojisi ve tedavisi belirsizliğini korumakla birlikte bazı yazarlar tarafından vasküler dilatasyon ve inflamasyonla seyreden rekürren rosacea ataklarının son dönem komplikasyonu olduğu düşünülmektedir(1). Morbihan hastalığı ile ilgili literatürde az sayıda olgu bildirilmiştir. Biz de nadir görülmesi nedeniyle izotretinoin ile tedavi ettiğimiz Morbihan hastalığı olgusunu sunuyoruz. Hastadan yayın için yazılı onam alınmıştır.

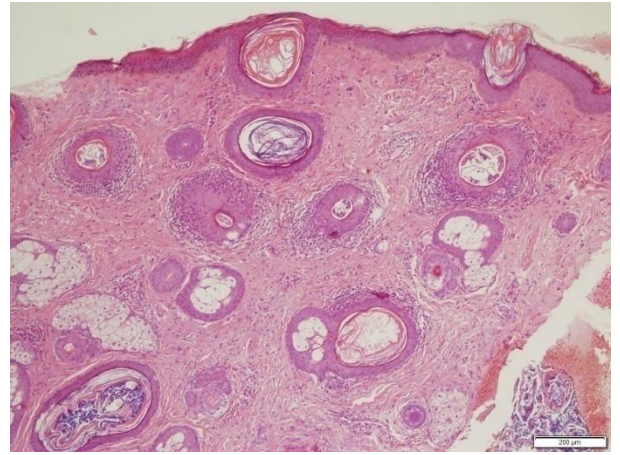
## Olgu

Kırk iki yaşında erkek hasta üç aydır olduğu öğrenilen alında ve her iki göz kapağında şişlik yakınması ile polikliniğimize başvurdu. Ağrı ve kaşıntı yakınması olmadığı öğrenilen hastanın öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Yakın geçmişte ve düzenli olarak herhangi bir ilaç kullanmadığı, akne hikayesi olmadığı öğrenilen hastanın dermatolojik muayenesinde; alın, glabella, bilateral göz kapakları ile yanakların bir kısmında soluk eritemli, ödemli plakları vardı (**Resim 1**).



**Resim 1.** Yüzün üst üçte ikisinde eritemli ödemli plaklar

Hastanın fizik muayenesi normaldi. Palpabl lenf nodu saptanmadı. Tam kan sayımı ve rutin biyokimya teknikleri, akciğer grafisi, serum ve idrar immunfiksasyon elektroforezi, protein elektroforezi normaldi. Derideki lezyondan gönderilen doku örneğinin histopatolojik incelemesinde; “epidermiste ortokeratoz, retelerde düzleşme ve foliküler tıkaç oluşumları, kıl foliküllerinin lümenlerinde çok sayıda demodeks, dermiste folikül infundibulum epitelini de tutan perifoliküler lenfositik hücre infiltrasyonu” saptandı (**Resim 2**).



**Resim 2.** Demodektik follikülit ve perifollikülit (orijinal büyütme x10i hematoksilin&eozen)

Klinik ve histopatolojik bulgularla Morbihan hastalığı tanısı konularak sistemik metronidazol ve doksisisiklin tedavileri başlandı. Üç ayın sonunda bu tedavilere yanıt vermeyen olguya sistemik izotretinoin 20 mg/gün dozu ile başlandı. İlaç dozu 60 mg/gün olacak şekilde aşamalı (10 mg/ay) olarak arttırıldı. İlk klinik yanıt, dozun 50 mg/gün olduğu 4. ayda başladığı gözlemlendi. Olgu, altı aydır tedavi altında olup klinik iyileşme gözlemlendi (**Resim 3**). Şu ana kadar dudak kuruluğu dışında yan etki görülmeyen olgu halen kliniğimizde takip altındadır.



**Resim 3.** Tedavinin 6. ayında lezyonlarda gerileme

### Tartışma

Morbihan hastalığı ilk olarak 1957 yılında Fransız dermatolog Robert Degos tarafından tanımlanmış olup ismini ilk olgunun bildirildiği Fransa'nın kuzey batısındaki Morbihan bölgesinden almaktadır(1, 2). Morbihan hastalığı, “*rosaceous lymphedema*”, “*solid persistent facial edema*” veya “*morbus Morbihan*” gibi birçok isimle anılmaktadır(1, 3). Hakkında çok az bilgiye sahip olduğumuz Morbihan hastalığı çoğunlukla beyaz ırkta görülmektedir(3). Her iki cinsiyeti de etkilediği bilinen hastalık, siyah ırkta ve Hintli bir olguda da bildirilmiştir(3-5).

Morbihan hastalığı klinik olarak yüzün üçte iki üst bölümünde (alın, glabella, göz kapakları, burun ve yanaklar) persistan eritem ve solid ödem ile karakterizedir. Çoğunlukla asemptomatik seyreden bu ödem hastalığın erken evrelerinde gode bırakan özellikte olabilir. Ancak tekrarlayan inflamasyondan kaynaklanan fibrotik endürasyonun, hastalığın tipik gode bırakmayan, solid ödeme yol açtığına inanılmaktadır(1).

Fasyal eritem spesifik görünümde olmayıp belirsizdir, ayrı yamalar veya tek bir plak olarak görülebilir. Bazı olgularda telenjektazi, papül ve püstül de gözlenebilmektedir(2). Bizim olgumuzda bu bulgular olmaksızın tek başına eritem ve solid ödem mevcuttu.

Etyolojisi tam olarak bilinmeyen hastalık, bazı yazarlar tarafından aknenin bir komplikasyonu ya da rosaseanın son dönem komplikasyonu veya varyantı, bazı yazarlar tarafından ise lenfatik damarlardaki anormalliğe bağlı gelişen bir hastalık olarak ifade edilmektedir(1, 6-8).

Her ne kadar hastalığın patogenezi anlaşılamamış olsa da en çok iddia edilen görüş hastalığın vasküler dilatasyon ve inflamasyon ataklarıyla seyreden rosaseanın etkisiyle ortaya çıktığı görüşüdür(1). Bu görüşe göre; inflamatuvar mediatörler ile birlikte kronik inflamasyonun doku yeniden yapılanmasına, kan ve lenfatik damarlarda yapısal hasara neden olduğu iddia edilmektedir(9, 10). Bu damarlardaki hasarın özellikle lenfatik göllenme ve bozulmuş lenfatik drenaj gelişimine daha duyarlı ve rosasea alevlenmelerini sık yaşayan kişilerde geliştiği ifade edilmektedir(1).

Histopatolojisi hakkında sınırlı bilgilere sahip olunan hastalığın histopatolojik bulguları non-spesifik değişiklikler göstermektedir. Histopatolojik bulgular arasında dermal ödem, perivasküler ve periadneksiyel lenfohistiyositik infiltrasyon, perifoliküler fibrozis, dilate kan damarları, bazen granülom ve nadiren artmış mast hücreleri yer alabilmektedir(3). Ek olarak sebace gland hiperplazisi, akne veya rosasea ile birlikte olan hastalarda gözlenebilmektedir(8).

Hastalığın ayırıcı tanısında Melkersson-Rosenthal sendromu, sistemik lupus eritematozus, dermatomyozit, sarkoidoz, superior vena cava sendromu, kronik aktinik dermatit, skleromiksödem, kutanöz leishmaniasis, lenfoma, anjiödem gibi hastalıklar yer almaktadır (**Tablo 1**)(6).

Tablo 1. Morbihan hastalığı ayırıcı tanısı

	Klinik özellikler	Laboratuvar bulguları	Histopatolojik bulgular (deri)	Görüntüleme
<b>Melkersson-Rosenthal Sendromu</b>	Periferikfasyal paralizi, fasyal ödem, fissürlü dil	Normal	Dermiste ödem, lenfosit, plazma hücreleri, histiyositlerden oluşan perivaskülerinflamatuvarinfiltrasyon, epiteloid hücre toplulukları, tüberküloidgranulomlar, izole multinükleer dev hücreler	Normal
<b>Sistemik lupuseritematozus</b>	Malareritem, diskoid plak, fotosensitivite, oral ülser	Anemi, lökopeni, trombositopeni, ANA pozitifliği, anti-dsDNA pozitifliği	Hiperkeratoz, epidermal atrofi, bazal tabakada vakuoler değişiklik, üst dermiste ödem ve lenfositik inflamatuvar infiltrasyon, lupus band test pozitifliği	Tutulmuş olduğu organa özgü görüntüleme; Akciğer grafisi, BT (serozit, pnömoni), MRG (vaskulit, strok), ekokardiyografi (endokardit, myokardit)
<b>Kronik aktinik dermatit</b>	Yüz, saçlı deri, boyun, göğüs ön yüzü, ön kolda persistanekzematöz plaklar	Fotoryamaveya yama testi	Akantoz, spongioz, dermisteperivaskülerlenfositikinfiltasyon	Normal
<b>Dermatomiyozit</b>	Heliotrop döküntü, yüzde eritem ve ödem, Gottronpapülleri, tırnak kıvrımında değişiklikler, ellerde hiperkeratoz, fissür, kalsinolitik dermatit, pannikülit, alopesi	Serum kreatinkinaz, aldolaz, LDH, ALT yüksekliği, ANA pozitifliği, anti-Jo-1 antikor, anti-Mi-2 antikor anti SRP, anti-p155/140 antikor pozitiflikleri	Hiperkeratoz, epidermalatrofi, bazal tabakada vakuoler değişiklik, süperfisyal lenfositikinfiltasyon, bazal membranda kalınlaşma, dermistemüsün birikimi	Kas tutulumu açısından elektromiyografi, ultrasonografi, MRG ve biyopsi
<b>Sarkoidoz</b>	Baş-boyun, gövde, ekstremitelerdemakulopapüller, plaklar, nodüller, lupuspernio, skatris, eritemanodosum, eritemamultiforme...	Anerjikppd testi, serum amiloid A, çözünür IL-2R, lizozim, ACE, 1,25-dihidroksi vitD, ALP ve glikoprotein KL-6 düzeyleri, hiperkalsemi, hiperkalsemi üri	Non-kazeifiye granülom yapısı	Akciğer grafisi, BT, HRCT, tüm vücut florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET)
<b>Superior vena cava sendromu</b>	Nefes darlığı, öksürük, anormal görme, ses kısıklığı, yüzde ödem ve eritem, boyun ve kollarda ödem, boyun ve torasikvenlerde dolgunluk...	Biyolojik tümör belirteçleri (AFP, HCG, CEA)	Normal	Akciğer grafisi, BT, üst ekstremitenografi, bronkoskopi, mediastinoskopi, iyot sintigrafisi (tiroid tümörü?), endobronşiyalultrasonografi k biyopsi
<b>Olgumuz</b>	Yüzde persistaneritemli, ödemli plak	Normal	Ortokeratoz, retelerde düzleşme, foliküler tıkaçlar, demodeks, perifolikülerlenfositikinfiltasyon	Normal

Ayrıca barbütirat(11), klorpromazin(12), diltiazem(13) ve hatta izotretonine(14) bağlı geliştiği belirtilen Morbihan hastalığına benzer faysal ödem olguları bildirilmiştir. Subjektif yakınması olmayan olgumuzda; herhangi bir ilaç kullanımının olmaması,bağ dokusu hastalıklarına ait yakınma, muayene bulguları ve laboratuvar belirteçlerinin olmaması, serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezi ve protein elektroforezinin normal olması, patolojik lenf nodunun saptanmaması ve histopatolojik inceleme ile ayırıcı tanıdaki diğer nedenler ekarte edilerek Morbihan hastalığı tanısına ulaşılmıştır.

Literatüre bakıldığında Morbihan hastalığının tedavisinde talidomid, klofazimin, oral antibiyotikler, kortikosteroidler (lokal veya sistemik), antihistaminikler, izotretinoin gibi ilaçlar ile CO<sub>2</sub> lazer, Botulinum toksin, komplet dekonjestif tedavi, cerrahi tedavi (blefaroplasti, lenfatik drenaj ameliyatları) gibi çeşitli tedavilerin tek başına veya kombine kullanıldığı görülmektedir(3, 15, 16). Bu tedaviler içinde; sıklık sırasıyla antibiyotiklerin, kortikosteroidlerin ve izotretinoinin kullanıldığı görülmektedir. Seksen dokuz olgunun incelendiği sistematik bir derlemede tedavi gören olguların çoğunda semptomlarda iyileşme görülmüş olup bu iyileşmenin çoğunlukla parsiyel düzeyde kaldığı, olguların çoğunda Morbihan hastalığının kronik ve stabil doğasını yansıtan bir nüks ya da ilerleme olmadığı belirtilmiştir(3). Aynı derlemede daha uzun süreli antibiyotik tedavisi tedaviye yanıt düzeyi ile ilişkili olarak saptanmış olup tetrasiklin grubu antibiyotiklerin Morbihan hastalığında en az 4 ila 6 ay kullanılabileceği ifade edilmiştir(3). Benzer şekilde Okuba ve ark., yaptığı vaka serisinde hastaların beş ay ve üzeri doksisisiklin ile başarılı bir şekilde tedavi edildiklerini bildirmektedir(17).

Morbihan hastalığında sistemik izotretinoin tedavisi ile ilgili literatürde az sayıda yayın olup farklı tedavilerin verildiği 89 olgunun incelendiği derlemede izotretinoin dozu ve süresi ile tedaviye yanıt arasında ilişkili saptanmamıştır(3). Literatürdeki olgu raporlarına bakıldığında; izotretinoin kullanımı ile ilgili genel olarak doz aralığının 10 ila 50 mg/gün arasında olduğu, bazı raporlarda izotretinoin 0,5 mg/kg/gün ve ketotifen birlikte kullanımının etkili olduğu, bazı raporlarda ise izotretinoinin hastaların %15-20'sinde etkisiz olduğu belirtilmektedir(1, 8, 18).Morbihan hastalığında izotretinoin kullanımı ile ilgili en büyük vaka serisine bakıldığında; izotretinoinin ortalama günlük toplam dozunun 60 mg ve ortalama tedavi süresinin 10 ila 24 ay olduğu ve esas klinik yanıtın 6 ay sonrasında gerçekleştiği görülmektedir(1). Yine aynı vaka serisinde, izotretinoinin etkin tedavi dozunun, yüksek doz gerektiren daha ağır hastalarda vücut ağırlığına bağlı olduğu ifade edilmiştir(1).Tek başına oral izotretinoin 60 mg/gün tedavisi ile takip ettiğimiz olgumuzda klinik olarak gerileme gözlemledik. Başka nedenlerle açıklanamayan faysal eritem ve ödemli hastalarda Morbihan hastalığının akla gelmesi gerektiğini, tedavisinde sistemik izotretinoinin etkili bir seçenek olduğunu, ancak hastalığın patogenezi ve izotretinoinin hastalıktaki etki mekanizması açısından ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

## Kaynaklar

1. Smith LA, Cohen DE. Successful Long-term Use of Oral Isotretinoin for the Management of Morbihan Disease: A Case Series Report and Review of the Literature. *Archives of Dermatology* 2012; 148(12): 1395-1398.
2. Gorin I, Gaitz J, Chevrier C, Lessana-Leibowitch M, Fortier P, Escande JJDpPAJDdP. Maladie du morbihan: essais thérapeutiques. 1991; 111.
3. Boparai RS, Levin AM, Lelli GJ, Jr. Morbihan Disease Treatment: Two Case Reports and a Systematic Literature Review. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery* 2019; 35(2): 126-132.
4. Carney JW. Solid edema of face. *Arch Dermatol* 1966; 94(5): 664-666.
5. Mahajan PM. Solid facial edema as a complication of acne vulgaris. *Cutis* 1998; 61(4): 215-216.
6. Connelly MG, Winkelmann RK. Solid facial edema as a complication of acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1985; 121(1): 87-90.
7. Scerri L, Saihan EM. Persistent facial swelling in a patient with rosacea. *Rosacea lymphedema. Arch Dermatol* 1995; 131(9): 1071, 1074.
8. Jungfer B, Jansen T, Przybilla B, Plewig G. Solid persistent facial edema of acne: successful treatment with isotretinoin and ketotifen. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 1993; 187(1): 34-37.
9. Morales-Burgos A, Alvarez Del Manzano G, Sanchez JL, Cruz CL. Persistent eyelid swelling in a patient with rosacea. *Puerto Rico health sciences journal* 2009; 28(1): 80-82.
10. Wohlrab J, Lueftl M, Marsch WC. Persistent erythema and edema of the midthird and upper aspect of the face (morbus morbihan): evidence of hidden immunologic contact urticaria and impaired lymphatic drainage. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005; 52(4): 595-602.
11. Sidi E, Arouete J. [Elephantiasis of the eyelids: case for diagnosis. Role of barbiturates?]. *Bulletin de la Societe francaise de dermatologie et de syphiligraphie* 1966; 73(2): 131-132.
12. Witz L, Shapiro MS, Shenkman L. Chlorpromazine induced fluid retention masquerading as idiopathic oedema. *British medical journal (Clinical research ed)* 1987; 294(6575): 807-808.
13. Friedland S, Kaplan S, Lahav M, Shapiro A. Proptosis and periorbital edema due to diltiazem treatment. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 1993; 111(8): 1027-1028.
14. Patel GK, Chowdhury MM, Clark SM, Knight AG. Localised facial swelling associated with isotretinoin. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 1999; 199(2): 196.
15. Bechara FG, Jansen T, Losch R, Altmeyer P, Hoffmann K. Morbihan's disease: treatment with CO2 laser blepharoplasty. *The Journal of dermatology* 2004; 31(2): 113-115.
16. Park KY, Hyun MY, Jeong SY, Kim BJ, Kim MN, Hong CK. Botulinum toxin for the treatment of refractory erythema and flushing of rosacea. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2015; 230(4): 299-301.
17. Okubo A, Takahashi K, Akasaka T, Amano H. Four cases of Morbihan disease successfully treated with doxycycline. *The Journal of dermatology* 2017; 44(6): 713-716.
18. Veraldi S, Persico MC, Francia C. Morbihan syndrome. *Indian dermatology online journal* 2013; 4(2): 122-124.

## *Mitoepigenetik ve Nörodejeneratif Hastalıklardaki Rolü*

### *Mitoepigenetics and its Role in Neurodegenerative Diseases*

Ayşegül DEMİRTAŞ\* 0000-0002-6490-0169

Tuba GÖKDOĞAN EDGÜNLÜ\* 00000-0002-9300-9324

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi  
Biyoloji AD.

**Yazışma Adresi:** Tuba Gökdoğan EDGÜNLÜ

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi  
Biyoloji AD.

E-mail: tedgunlu@gmail.com

#### Öz

Mitoepigenetik, mitokondri organeli içerisinde meydana gelen epigenetik mekanizmalardır. Mitoepigenetik düzenlemeler; mitokondriyal DNA (mtDNA) metilasyonu/hidroksimetilasyonu, mitokondriyal nükleoid modifikasyonları, mitokondriyal RNA (mtRNA) modifikasyonları ve nükleer DNA'dan (nDNA) ve mtDNA'dan köken alan kodlanmayan RNA'ların (ncRNA) modülasyonları olarak sınıflandırılmaktadır. Mitoepigenetik değişikliklerin, mitokondriyal disfonksiyona etki ettiği ve birçok hastalığa zemin oluşturduğu düşünülmektedir. Burada, mitoepigenetik değişikliklerin belirli nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki etkileri mevcut bilgiler ışığında derlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Mitoepigenetik, mitokondri, nörodejeneratif hastalıklar

#### Abstract

Mitoepigenetic is epigenetic mechanisms that occur within the mitochondrial organelle. Mitoepigenetic regulations are mitochondrial DNA (mtDNA) methylation / hydroxymethylation, mitochondrial nucleoid modifications, mitochondrial RNA (mtRNA) modifications, and modulation of non-coding RNAs (ncRNA) originating from nuclear DNA (nDNA) and mtDNA. Mitoepigenetic changes are thought to affect mitochondrial dysfunction and underlie many diseases. Here, the effects of mitoepigenetic changes on certain neurodegenerative diseases are reviewed in the light of available information.

**Keywords:** Mitoepigenetics, mitochondria, neurodegenerative diseases

#### Giriş

Mitokondri, oksidatif fosforilasyonun gerçekleştiği ve böylelikle hücre için gerekli enerjinin (ATP) sağlandığı organeldir. Hücredeki homeostazda da görev almasından dolayı 'hücresinin güç merkezi' olarak bilinmektedir. Mitokondrinin prokaryot bir canlı iken füzyon sonucu, ökaryot organizmalarla birleşerek evrimsel sürecin de etkisiyle bir organel formuna dönüştüğü öne sürülmektedir. Bu hipotez 'Endosimbiyoz Teorisi' olarak adlandırılmaktadır (1).

Mitokondriye ait DNA yapısı halkasal bir özellik göstermektedir. İnsan mitokondriyal DNA (mtDNA) 16.569 bp uzunluğunda olup, 2 rRNA, 22 tRNA ve 13 proteini kodlayan (oksidatif fosforilasyondaki yapılarda görevli) gen bulundurmaktadır (2). MtDNA yüksek düzeyde guanin içeren ağır zincir (Heavy strand) ve yüksek düzeyde sitozin içeren hafif zincirden (Light strand) oluşmaktadır.

**Geliş Tarihi:**

**Kabul Tarihi:**



Her iki zincir D-Loop bölgesi içerir. H zincirinde yer alan replikasyon orijini ( $O_H$ ), her iki zincirde bulunan genlerin transkripsiyonu için gerekli olan HSP (heavy strand promotor) ve LSP (light strand promotor) bu bölgede yer alır. L zincirindeki replikasyon orijini ( $O_L$ ), tRNA'ların sentezlendiği bir gen bölgesinin içerisinde yer alır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, genomik DNA'dan kodlandığı bilinen kodlanmayan RNA'lar (ncRNA) ile benzer şekilde mtDNA üzerinde de ncRNA' lar bulunduğunu ortaya çıkarmıştır (3).

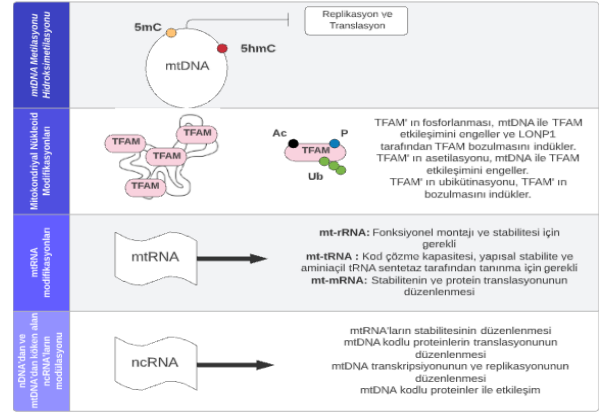
## 1. Epigenetik

Epigenetik, genomik sekansta değişiklik meydana gelmeden, gen ekspresyonunda ortaya çıkan farklılıklar olarak tanımlanabilir. Kalıtsal değişikliklerdir ve hücrede replikasyon, transkripsiyon, DNA hasar onarımı ve hücre homeostazi gibi mekanizmalarda çok kritik bir öneme sahiptir (4). Epigenetik mekanizma genel olarak 3 farklı düzenleyici yöntemle oluşturulmaktadır; Bunlar, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlanmayan RNA'lar olarak tanımlanmaktadır (5). DNA metilasyonu, DNA metiltransferazlar (DNMT'ler) tarafından düzenlenmektedir. Bu enzimler S-Adenosilmetiyonin (SAM) molekülünden bir metil grubunu DNA üzerine transfer ederler. Bu transfer DNA üzerinde yer alan metilasyona yüksek yatkınlık gösteren sitozin kalıntılarına gerçekleştirilir. DNA metilasyonu sonucunda hücre içerisindeki gen ekspresyonunda değişiklikler meydana gelmektedir (6). DNA, histon ve histon olmayan proteinler tarafından paketlenmiş bir durumdadır. Histon kuyrukları üzerinde meydana gelen modifikasyonlar, kromatin yeniden modellenmesine neden olarak öökromatin ve heterokromatin yapıların oluşmasını sağlar (7). Histon asetiltransferazlar (HAT'lar) histonlardaki lizin kalıntılarına asetil gruplarını eklerler. Histon deasetilazlar (HDAC'lar) ise HAT' lar tarafından eklenen asetil gruplarının çıkarılmasında görevlidirler. Ayrıca histon kuyrukları lizin ve arjinin kalıntılarında metillenerek de modifikasyona neden olurlar (8). DNA'dan transkripte edilen RNA'ların yalnızca %1-2' si proteine dönüşmektedir. Diğer transkriptler ise ncRNA' lardır. Bu ncRNA'lar; imprinting, transkripsiyon, translyasyon, proliferasyon, kromatin modifikasyonu, hücre farklılaşması gibi birçok biyolojik süreçte önemli rollere sahiptir. Uzun kodlanmayan RNA'lar (lncRNA), mikro RNA'lar (miRNA), küçük müdahaleci RNA'lar (siRNA), piwi etkileşimli RNA'lar (piRNA), promotor ile ilişkili RNA'lar (PAR) ve güçlendirici RNA'lar (eRNA) kodlanmayan RNA gruplarından bazılarıdır (9).

## 2. Mitoepigenetik

Son yıllarda yapılan çalışmalar mitokondri içerisinde de bir epigenetik mekanizmanın var olduğunu ortaya koymuştur. Buna mitoepigenetik adı verilmiştir. Bu mekanizmanın hücre içerisinde düzenleyici bir etkiye sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır.

Mitoepigenetik için dört tip modifikasyon belirlenmiştir (Şekil 1): Bunlar, mtDNA metilasyonu/hidroksimetilasyonu, mitokondriyal nükleoid modifikasyonları, mtRNA modifikasyonları ve nDNA'dan ve mtDNA'dan köken alan ncRNA'ların modülasyonları olarak tanımlanmıştır (10).



Şekil 1. Mitoepigenetik modifikasyon çeşitleri

### mtDNA Metilasyonu / Hidroksimetilasyonu

mtDNA'da meydana gelen metilasyon nDNA'dan köken alan DNMT1 enzimi tarafından gerçekleştirilmektedir. Genomik DNA'dan sentezlenen DNMT1, translyasyon başlangıç bölgesinin yukarısında bulunan mitokondriye hedefleme sekansları sayesinde mitokondriye taşınarak, nDNA'da olduğu gibi sitozin ve adenin nükleotidlerini metillediği belirtilmiştir (11). Metilasyon için gerekli olan SAM molekülü, SAMC (SAM taşıyıcısı) tarafından mitokondri içerisine taşınır. Mitokondri içerisinde SAM molekülü üretimi gerçekleşmediği için bu taşınma süreci kritik bir öneme sahiptir (12). Hidroksimetilasyon, metilasyon için bir ara adım olarak düşünülmektedir. Bu sürecin genomik DNA'da *Ten-Eleven Translocase*'ler (TET) tarafından yönetildiği bilinmekte olup, mtDNA'da nasıl gerçekleştiği hala bilinmemektedir (13). İnsan mtDNA'sı düşük oranda CpG adası içermektedir (14). Transkripsiyondan sorumlu olan HSP1, HSP2, LSP ve mitokondriyal transkripsiyon faktörü A (TFAM) bağlanma bölgelerinde CpG adaları gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda bu bölgelerde yer alan CpG adalarının metilasyonunun, TFAM' ın DNA'ya bağlanmasında ve transkripsiyon aktivitesi üzerinde bir etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (15). Yapılan son çalışmalar TET1 ve TET2 enzimlerinin mitokondri içerisinde varlığını göstermiştir (16). Yapılan güncel çalışmalarda, mtDNA'nın D-Loop bölgesindeki hipometilasyonun, ALS, Alzheimer ve Parkinson hastalıklarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (17,18).

### Mitokondriyal nükleoid modifikasyonları

Mitokondri içerisinde histonların bulunmamasından dolayı uzun bir süre mtDNA'nın paketlenmediği düşünölmekteydi. Ancak, son yıllarda yapılan araştırmalar, mtDNA'nın TFAM proteinleri ile paketlenerek **nükleoid** adı verilen protein-DNA yapısını oluşturduğunu göstermiştir (19). TFAM başlangıçta bir transkripsiyon faktörü olarak keşfedilmiştir. Daha sonraki çalışmalar TFAM' in paketlenme faktörü olarak da görev aldığı tespit edilmiştir (20). TFAM, mtDNA' ya spesifik olmayan bağlanmalar göstererek mtDNA' da bükölmeler meydana getirebilir (21). Bir mtDNA' ya yaklaşık 900 TFAM' in bağlandığı düşünölmektedir (22).

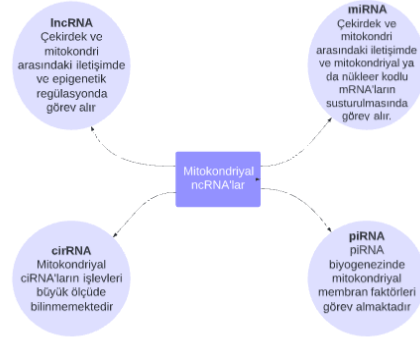
TFAM beş tane paketlenme faktörü kriterini sağlayan tek nükleoidle ilişkili bir protein yapısıdır (23). TFAM proteini yüksek mobilite grubu (HMG) kutusu alanlarına sahiptir (HMG1 ve HMG2). TFAM' in bu alanlarının asetilasyonu ve fosforilasyonu DNA' ya bağlanma etkinliğini değiştirmektedir (24). Ayrıca, TFAM proteininin ubikütinasyon aracılı yıkılması (sitoplazmada) normal olmayan mtDNA transkripsiyonuna ve mitokondrinin disfonksiyonuna neden olmaktadır (25).

### mtRNA Modifikasyonları

mtRNA' lar diğer RNA molekülleri gibi modifikasyona uğrarlar. RNA moleküllerinin çok sayıda RNA modifikasyonuna tabii olduğu bilinmektedir (26). Mt-rRNA, mt-mRNA ve mt-tRNA yapılarında meydana gelen modifikasyonlar, bu moleküllerin stabilitelelerini sağlamak ve normal işlevlerini yerine getirebilmeleri için önemlidir (10).

### Nükleer DNA'dan ve mtDNA'dan köken alan ncRNA'ların modölasyonları

Son yıllarda yapılan çalışmalar, nDNA'dan sentezlenen ncRNA'ların mitokondride de görev aldığı gösterirken, mtDNA' dan sentezlenen ncRNA' ların varlığını da ortaya koymuştur (şekil 2) (10). Nükleusdan kodlanan ncRNA' lar ile mitokondriden kodlanan ncRNA' ların karşılıklı çapraz bir etkileşimde buldukları belirtilmiştir (27). Nükleotid sayısı 200'den daha uzun olan ncRNA'lara *lncRNA*'lar denir. *lncRNA*'lar çeşitli genetik aktivitelelerin epigenetik regölasyonunda görev alırlar (28). mtDNA'dan köken alan bir çok *lncRNA* molekölü vardır; *lncND5*, *lncND6*, *lncCyt b* (29) , *LIPCAR* (long intergenicnon-coding RNA predicting cardiac remodeling) (30) , *SncmtRNA*, *ASncmtRNA*(31), *MDL1* ve *MDL1AS* (32) bugüne kadar tespit edilmiş mitokondriden köken alan *lncRNA*'dır.



**şekil 2.** Mitokondriyal DNA tarafından kodlanan veya mitokondri ile ilişkili olan ncRNA çeşitleri.

miRNA' lar kısa endojen ncRNA türleridir ve mRNA üzerinden translasyon sonrası gen ekspresyonunu düzenlerler (33). Nükleer ya da mitokondriden köken alan ve mitokondri içerisinde işlev gösteren miRNA' lara **mitomiR** adı verilir (34). Seksenden fazla mitomiR tanımlanmıştır (35).

Son yıllarda yeni tanımlanmış ve işlevleri net olarak bilinmeyen **dairesele RNA'lar (cirRNA)**, 3' ve 5' uçlarından kovalent olarak bağlanmış olan ncRNA'lardır. cirRNA'ların miRNA'ların aktivitelelerinin düzenlenmesinde görev aldıkları düşünölmektedir. Bazı cirRNA tiplerinin proteinlere de dönüştüğü öne sürölmektedir (36). Memelilerde bulunan mt-cirRNA'lara ilişkin çok az kanıt bulunmaktadır. Ayrıca, bulunan bir çok mt-cirRNA'nın işlevleri açıklanamamıştır (37,38). Zhao ve ark. (2020) yaptıkları çalışmada, **SCAR** olarak adlandırılan mt-cirRNA'nın ATP sentaz alt birimi b' ye (ATP5B) bağlandığı tespit edilmiştir (39).

Bir başka ncRNA tipi olan piRNA'lar, küçük ncRNA grubundandır. Hala tam anlaşılamamalarına karşın, transpoze elementlerin susturulmasını teşvik ettikleri öne sürölmektedir (40). piRNA biyogenezinde yer alan faktörlerin tam etkileşimleri bilinmemekle birlikte (41) biyogenezin gerçekeşmesi için mitokondriyal membran faktörlerinin bulunması gerektiği bilinmektedir (42).

### Mitoepigenetik ve Nörodejeneratif Hastalıklar

Son yıllarda yapılan çalışmalar, mitoepigenetik değişikliklerin nörodejeneratif hastalıklar üzerinde etkisinin olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson hastalığı (PH) ve Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) hastalığı üzerine bir çok çalışma gerçekeştirilmiştir (Tablo 1) (43).

Whitman ve ark. (2013) , Alzheimer hastalarıyla yaptıkları bir çalışmada, mtDNA 5hmC seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan fark tespit etmemişlerdir (44). Blanch ve ark. (2016) Alzheimer hastalarının entorinal korteksinden elde edilen mtDNA' ların D-Loop bölgesi metilasyonunu analiz etmiş ve AH'larında metilasyon seviyesinin arttığını belirtmişlerdir. Ancak, aynı çalışmada, Alzheimer hastaları ve kontroller arasında mtDNA' da 5hmC içeriğinde farklılık anlamlı düzeyde bulunmamıştır.

Transgenik AH farelerinde, mtDNA D-Loop bölgesindeki metilasyon seviyesinin hastalığın ilerlemesiyle azaldığı görülmüştür (18). 2017 yılında 130 kontrol ve 133 Alzheimer hastasından alınan kan örneklerinden yapılan deney sonucunda ise, karşılaştırılan iki grup arasında mtDNA D-Loop bölgesinde metilasyon seviyesinin, Alzheimer hastalarında azaldığı görülmüştür (45). Stocco ve ark. (2020) Alzheimer hastalarında, tek karbonlu metabolizma (MTHFR, MTRR, MTR ve RFC-1) ve DNA metilasyon reaksiyonları (DNMT1, DNMT3A ve DNMT3B) için gerekli olan genlerdeki polimorfizmlerin D-Loop metilasyon seviyeleri üzerine etkisini araştırmışlardır. Alzheimer hastalarında, hem MTRR 66A>G hem de DNMT3A 448A> G polimorfizmlerinin, D-Loop metilasyon seviyeleri ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gözlenmiştir (46). Blanch ve ark. 'nın (2016), Parkinson ve Alzheimer hastaları üzerinde yaptıkları bir çalışmada, Parkinson hastalarının mtDNA D-Loop bölgelerinin sağlıklı bireylerinki ile karşılaştırılması sonucunda, hasta bireylerde metilasyon seviyelerinin azaldığını göstermiştir. Ayrıca, Alzheimer hastalarının mt-ND1 metilasyon seviyesinde bir azalma gözlenirken, Parkinson hastalarının mt-ND6 metilasyonunda anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Her iki hastalıkta da, bu bölgelerde 5hmC seviyelerinde bir değişiklik saptanmamıştır (18).

Chestnut ve ark. (2011), ALS hastalığı için hem farelerden hem de insanlardan alınan örneklerden çalışmalarını yürütmüşlerdir. Motor nöronları üzerinden gerçekleştirilen çalışmada, ALS hastalığında nöronların apoptozu idare etmek için epigenetik mekanizmayı kullandığı, DNMT seviyelerinin arttığı ve hem çekirdekte hem de mitokondride DNA metilasyonunun arttığı gözlenmiştir (47). Daha sonraki yıllarda yine aynı grup, SOD1 (süperoksit dismutaz 1) geninde mutasyon taşıyan pre-septomatik ALS farelerinde çalışmalar yapmıştır. Farelerin, iskelet kaslarındaki ve omuriliklerindeki hücrelerde, mtDNA metilasyon ve mitokondriyal DNMT3A seviyelerinin arttığı gözlenmiştir. Bu artışın, 16S rRNA gen metilasyonunu arttırdığı ve D-Loop bölgesi metilasyonunu azalttığı öne sürülmüştür (48). Stocco ve ark. (2018) ALS hastalığına neden olan gen mutasyonlarının (SOD1, FUS, TARDBP ve Cporf72) mtDNA D-Loop bölgesi üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Sonuç olarak, sadece SOD1 mutasyonları taşıyan bireylerin mtDNA D-Loop bölgelerinde anlamlı bir hipometilasyon seviyesi gözlenmiştir. Bu sonuç, artan oksidatif strese karşı mtDNA'nın, D-Loop bölgesinin hipometilasyonu yoluyla replikasyonu uyararak, mtDNA kopya sayısını arttırmayı hedeflediği bir mekanizmayı düşündürmüştür (49). 2020 yılında yine aynı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmada, sporadik ALS hastalarında, D-loop metilasyon düzeyleri ve mtDNA kopya sayısı araştırılmıştır. D-Loop metilasyon seviyeleri, kontrollere kıyasla ALS hastalarında önemli oranda daha düşük gözlenmiştir. D-Loop metilasyon seviyeleri ile mtDNA kopya sayısı arasında zıt bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Hem mutant SOD1 geni hastalarının hem de sporadik ALS hastalarının, kontrollere kıyasla daha düşük D-Loop metilasyon seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir (17).

**Tablo 1.** Nörodegeneratif hastalıklar da mtDNA metilasyon araştırmaları (43).

Deneysel Model	Ölçüm Yöntemi	Araştırılan mtDNA Bölgesi	Gözlem	Referans
Farelerin beyin ve omurilik motor nöronları ve ALS hastasının ölüm sonrası insan korteksi	İmmünohistokimya	Global 5-mC seviyeleri	Motor nöronlarda artmış DNMT aktivitesi ve 5-mC seviyeleri tespit edilmiştir.	(47)
ALS farelerinin ve transgenik olmayan farelerin omurilik ve iskelet kasi	Pyrosequencing	D-Loop ve 16S rRNA	G37R ve G93A, SOD1 mutasyonları olan farelerin omurilik ve iskelet kasında 16S rRNA geninin daha yüksek metilasyon seviyeleri ve transgenik olmayan farelere göre, SOD1 vahşi tip farelerde daha düşük metilasyon seviyesi. Transgenik olmayan farelere göre G93A SOD1 mutasyonu olan farelerin omuriliğinde azalmış D-Loopmetilasyonu.	(48)
Geç başlangıçlı AH hastasının ve kontrol deneklerin üst ve orta temporalgirus (SMTG) ve beyinciği	İmmünohistokimya	Global 5-mC seviyeleri	Kontrol deneklerine kıyasla AH hastalarının SMTG mtDNA'sında önemli bir artış saptanmıştır.	(44)
AH ile ilişkili patoloji hastası ve kontrol deneklerinotorina I korteksi, AH fare modelinin serebral korteksi ve PH hastası ve kontrol deneklerin substantianigrası	Pyrosequencing	D-Loop bölgesi, mt-ND1 ve mt-ND6 genlerinin metilasyon ve hidroksimetilasyon seviyeleri	AH ile ilişkili patoloji hastalarında, kontrol deneklerine göre artan D-Loopmetilasyon seviyeleri saptanmıştır. Kontrol deneklerine göre PH hastalarında azalmış D-Loopmetilasyonu bulundu. mt-ND1, AH ile ilişkili hastalarda kontrol örneklerinden daha az metillenmiştir.	(18)
Geç başlangıçlı AD hastası ve eşleşen kontrol periferik kanı	Metilasyona duyarlı yüksek çözünürlüklü eritme	D-Loop bölgesi	AH hastalarında D-Loopmetilasyonunda önemli azalma gözlenmiştir.	(45)
ALS hastası, preseptomatik taşıyıcı ve taşıyıcı olmayan aile üyesi dahil 114 bireyin periferik kanı	Metilasyona duyarlı yüksek çözünürlüklü eritme	D-Loop bölgesi	SOD1 mutasyon taşıyıcıları, D-Loopmetilasyon seviyelerinde önemli bir düşüş gösterdi. D-Loopmetilasyon seviyeleri ile mtDNA kopya sayısı arasındaki ters korelasyon.	(49)

## Sonuç

Mevcut çalışmalar, Alzheimer, Parkinson ve ALS hastalıkları ile mtDNA metilasyonu arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır. Henüz diğer mitoepigenetik modifikasyonlarla bu hastalıkların ilişkisi araştırılmamıştır. Daha önceki çalışmalar nörodegeneratif hastalıkların, mitokondriyal disfonksiyonla olan ilişkisini ortaya koymaktadır. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda mitoepigenetik değişikliklerde yer alan moleküler yapıların, bu hastalıklar için potansiyel biyobelirteçler ve terapötik hedefler olma ihtimali çok yüksektir.

- KAYNAKÇA
- Cavalcante GC, Magalhães L, Ribeiro-Dos-santos Â, Vidal AF. Mitochondrial epigenetics: Non-coding RNAs as a novel layer of complexity. C. 21, International Journal of Molecular Sciences. 2020.
  - El-Hattab AW, Craigen WJ, Scaglia F. Mitochondrial DNA maintenance defects. C. 1863, Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease. 2017.
  - Falkenberg M. Mitochondrial DNA replication in mammalian cells: Overview of the pathway. C. 62, Essays in Biochemistry. 2018.
  - Zhu L, Zhang B, Dai Y, Li H, Xu W. A review: Epigenetic mechanism in ochratoxin a toxicity studies. C. 9, Toxins. 2017.
  - Ghosh S, Zhou Z. Epigenetics of physiological and premature aging. İçinde: Epigenetic Gene Expression and Regulation. 2015.
  - Biswas S, Rao CM. Epigenetic tools (The Writers, The Readers and The Erasers) and their implications in cancer therapy. C. 837, European Journal of Pharmacology. 2018.
  - Han Y, He X. Integrating epigenomics into the understanding of biomedical insight. Bioinform Biol Insights. 2016;10.
  - Audia JE, Campbell RM. Histone modifications and cancer. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016;8(4).
  - Kaikkonen MU, Lam MTY, Glass CK. Non-coding RNAs as regulators of gene expression and epigenetics. C. 90, Cardiovascular Research. 2011.
  - Dong Z, Pu L, Cui H. Mitoeigenetics and Its Emerging Roles in Cancer. C. 8, Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2020.
  - Chen K, Lu P, Beeraka NM, Sukocheva OA, Madhunapantula SR V., Liu J, vd. Mitochondrial mutations and mitoeigenetics: Focus on regulation of oxidative stress-induced responses in breast cancers. Semin Cancer Biol. 2020;
  - Schober FA, Moore D, Atanassov I, Moedas MF, Clemente P, Végvári Á, vd. The one-carbon pool controls mitochondrial energy metabolism via complex I and iron-sulfur clusters. Sci Adv [Internet]. 2021;7(8). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33608280>
  - Stimpfel M, Jancar N, Virant-Klun I. New Challenge: Mitochondrial Epigenetics? C. 14, Stem Cell Reviews and Reports. 2018.
  - Cardon LR, Burge C, Clayton DA, Karlin S. Pervasive CpG suppression in animal mitochondrial genomes. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91(9).
  - Dostal V, Churchill MEA. Cytosine methylation of mitochondrial DNA at CpG sequences impacts transcription factor A DNA binding and transcription. Biochim Biophys Acta - Gene Regul Mech. 2019;1862(5).
  - Bellizzi D, D'aquila P, Scafone T, Giordano M, Riso V, Riccio A, vd. The control region of mitochondrial DNA shows an unusual CpG and non-CpG methylation pattern. DNA Res. 2013;20(6).
  - Stoccoro A, Smith AR, Mosca L, Marocchi A, Gerardi F, Lunetta C, vd. Reduced mitochondrial D-loop methylation levels in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Clin Epigenetics. 2020;12(1).
  - Blanch M, Mosquera JL, Ansoleaga B, Ferrer I, Barrachina M. Altered mitochondrial DNA methylation pattern in Alzheimer disease-related pathology and in Parkinson disease. Am J Pathol. 2016;186(2).
  - Lee SR, Han J. Mitochondrial Nucleoid: Shield and Switch of the Mitochondrial Genome. C. 2017, Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2017.
  - Kaufman BA, Durisic N, Mativetsky JM, Costantino S, Hancock MA, Grutter P, vd. The mitochondrial transcription factor TFAM coordinates the assembly of multiple DNA molecules into nucleoid-like structures. Mol Biol Cell. 2007;18(9).
  - Ngo HB, Kaiser JT, Chan DC. The mitochondrial transcription and packaging factor Tfam imposes a U-turn on mitochondrial DNA. Nat Struct Mol Biol. 2011;18(11).
  - Alam TI, Kanki T, Muta T, Ukaji K, Abe Y, Nakayama H, vd. Human mitochondrial DNA is packaged with TFAM. C. 31, Nucleic Acids Research. 2003.
  - Legros F, Malka F, Frachon P, Lombès A, Rojo M. Organization and dynamics of human mitochondrial DNA. J Cell Sci. 2004;117(13).
  - King GA, Hashemi Shabestari M, Taris KKH, Pandey AK, Venkatesh S, Thilagavathi J, vd. Acetylation and phosphorylation of human TFAM regulate TFAM-DNA interactions via contrasting mechanisms. Nucleic Acids Res. 2018;46(7).
  - Santos JM, Mishra M, Kowluru RA. Posttranslational modification of mitochondrial transcription factor A in impaired mitochondria biogenesis: Implications in diabetic retinopathy and metabolic memory phenomenon. Exp Eye Res. 2014;121.
  - Boccaletto P, MacHnicka MA, Purta E, Pitkowski P, Baginski B, Wirecki TK, vd. MODOMICS: A database of RNA modification pathways. 2017 update. Nucleic Acids Res. 2018;46(D1).
  - Vendramin R, Marine J, Leucci E. Non-coding RNA s: the dark side of nuclear-mitochondrial communication . EMBO J. 2017;36(9).
  - Gomes CPC, Spencer H, Ford KL, Michel LYM, Baker AH, Emanuelli C, vd. The Function and Therapeutic Potential of Long Non-coding RNAs in Cardiovascular Development and Disease. C. 8, Molecular Therapy - Nucleic Acids. 2017.
  - Rackham O, Shearwood AMJ, Mercer TR, Davies SMK, Mattick JS, Filipovska A. Long noncoding RNAs are generated from the mitochondrial genome and regulated by nuclear-encoded proteins. RNA. 2011;17(12).
  - Kumarswamy R, Bauters C, Volkmann I, Maury F, Fetisch J, Holzmann A, vd. Circulating long noncoding RNA, LIPCAR, predicts survival in patients with heart failure. Circ Res. 2014;114(10).
  - Villegas J, Burzio V, Villota C, Landerer E, Martinez R, Santander M, vd. Expression of a novel non-coding mitochondrial RNA in human proliferating cells. Nucleic Acids Res. 2007;35(21).
  - Gao S, Tian X, Chang H, Sun Y, Wu Z, Cheng Z, vd. Two novel lncRNAs discovered in human mitochondrial DNA using PacBio full-length transcriptome data. Mitochondrion. 2018;38.
  - Duarte F V., Palmeira CM, Rolo AP. The emerging role of MitomiRs in the pathophysiology of human disease. İçinde: Advances in Experimental Medicine and Biology. 2015.
  - Bandiera S, Rübeng S, Girard M, Cagnard N, Hanein S, Chrétien D, vd. Nuclear outsourcing of RNA interference components to human mitochondria. PLoS One. 2011;6(6).
  - Jusic A, Devaux Y. Mitochondrial noncoding RNA-regulatory network in cardiovascular disease. C. 115, Basic Research in Cardiology. 2020.
  - Wilusz JE. A 360 degree view of circular RNAs: From biogenesis to functions HHS Public Access. Wiley Interdiscip Rev RNA. 2018;9(4).
  - Gao Y, Wu M, Fan Y, Li S, Lai Z, Huang Y, vd. Identification and characterization of circular RNAs in Qinchuan cattle testis. R Soc Open Sci. 2018;5(7).
  - Zhang J, Zhang X, Li C, Yue L, Ding N, Riordan T, vd. Circular RNA profiling provides insights into their subcellular distribution and molecular characteristics in HepG2 cells. RNA Biol. 2019;16(2).
  - Yan L, Chen YG. One Ring to Rule Them All: Mitochondrial Circular RNAs Control Mitochondrial Function. Cell. 2020;183(1).
  - Ghildiyal M, Zamore PD. Small silencing RNAs: An expanding universe. C. 10, Nature Reviews Genetics. 2009.
  - Ding D, Liu J, Dong K, Melnick AF, Latham KE, Chen C. Mitochondrial membrane-based initial separation of MIWI and MILI functions during pachytene piRNA biogenesis. Nucleic Acids Res. 2019;47(5).
  - Czech B, Hannon GJ. One Loop to Rule Them All: The Ping-Pong Cycle and piRNA-Guided Silencing. C. 41, Trends in Biochemical Sciences. 2016.
  - Coppède F, Stoccoro A. Mitoeigenetics and neurodegenerative diseases. C. 10, Frontiers in Endocrinology. 2019.
  - Bradley-Whitman MA, Lovell MA. Epigenetic changes in the progression of Alzheimer's disease. Mech Ageing Dev. 2013;134(10).
  - Stoccoro A, Siciliano G, Migliore L, Coppède F. Decreased Methylation of the Mitochondrial D-Loop Region in Late-Onset Alzheimer's Disease. J Alzheimer's Dis. 2017;59(2).
  - Stoccoro A, Tannorella P, Migliore L, Coppède F. Polymorphisms of genes required for methionine synthesis and DNA methylation influence mitochondrial DNA methylation. Epigenomics. 2020;12(12).
  - Chestnut BA, Chang Q, Price A, Lesuisse C, Wong M, Martin LJ. Epigenetic regulation of motor neuron cell death through DNA methylation. J Neurosci. 2011;31(46).
  - Wong M, Gertz B, Chestnut BA, Martin LJ. Mitochondrial DNMT3A and DNA methylation in skeletal muscle and CNS of transgenic mouse models of ALS. Front Cell Neurosci. 2013;7(DEC).
  - Stoccoro A, Mosca L, Carnicelli V, Cavallari U, Lunetta C, Marocchi A, vd. Mitochondrial DNA copy number and D-loop region methylation in carriers of amyotrophic lateral sclerosis gene mutations. Epigenomics. 2018;10(11).

**VIRTUAL**  
**CONGRESS**

**ISPP**  
International Society of Pelvi-Perineology

**ALAPP**



The Israeli Society  
of Urogynecology  
and Pelvic Floor



**Societatea Română  
de Uroginecologie**

**PELVIPERINEOLOGY**



## 13<sup>th</sup> ISPP's International Annual Congress on Pelvic Floor Disorders

**May 29-30, 2021**



Participation is free-of-charge, but registration is required.  
For registration please visit

[2021ispp.org](https://2021ispp.org)



**CONGRESS ORGANIZATION**

Serenas International Tourism Congress Organization

Basogretmen cad. Mor Ofiide sk. No:3 Kucukbakkalkoy, Atasehir - ISTANBUL / TURKEY

Tel: +90 (216) 594 58 26 • Fax: +90 (216) 594 57 99 • E-mail: hande.boyacioglu@serenas.com.tr • Web: www.serenas.com.tr