



EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ

MEDICAL JOURNAL OF AEGEAN CLINICS

Cilt /No: 59

Sayı/No: 2

Ağustos/August 2021

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

KLİNİK ÇALIŞMALAR/ CLINICAL TRIALS

- 1. Hiperememis Gravidarumlı Gebelerde Ortalama Trombosit Hacmi , İskemi Modifiye Albümin Seviyelerinin Değişimi ve Tiroid Fonksiyonları ile İlişkisi**
Eren AKBABA ve Ark.
- 2. Risk Factors of the Breast Pain**
Ahmet K BELLİ ve Ark.
- 3. Sezaryen Sonrası Vajinal Doğum Hakkında Kadın Hastalıkları ve Doğum Hekimlerinin Bilgi Düzeyleri ve Görüşleri Sezaryen Sonrası Vajinal Doğum**
Emine ÇELEN ve Ark.
- 4. Primer Apendiks Tümörlerin Klinikopatolojik ve Prognostik Değerlendirilmesi**
Merih ALTIOK ve Ark.
- 5. The Association of Lung Cancer and Type 2 Diabetes Mellitus in COPD Phenotypes: Comparative Study**
Burcu YORMAZ
- 6. Sezaryen Operasyonlarında Spinal Anesteziye Lokal Anesteziklere İlavde Edilen Opioidlerin Postoperatif Ağrı Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması**
Mine AKÖZ ve Ark.
- 7. Evaluation of Health Care Workersexposed to COVID 19 Patients**
Banu KARACA ve Ark.
- 8. Türkiye’de Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Eğitimi: Eğiticilerin Bakış Açısı**
Volkan HANCI ve Ark.
- 9. Evaluation of Inflammation With Plateletcrit, RDW, Sedimentation and CRP in Patients With Restless Legs Syndrome**
Zeynep BAŞTUĞ GÜL ve Ark.
- 10. TNF- α ile Oluşturulan in Vitro İnsan Safen ven Ateroskleroz Modelinde Atorvastatin ve Pitavastatinin Matris Metalloproteinaz 2 Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması**
Deniz ÖZEN ve Ark.
- 11. Meme Kansını Nedeniyle Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi Yapılan Hastalarda Preoperatif Meme Ultrason ve Mamografi ile Aksiller Bölgenin Değerlendirilmesi**
Kürşat YEMEZ ve Ark.
- 12. Üçüncü Basamak Bir Üniversitesi Hastanesine Başvuran Türk Ve Mülteci Gebelerin Toxoplasma Gondii, Rubella Ve Sitomegalovirüs Seropozitifliklerinin Karşılaştırılması**
Sibel MUTLU ve Ark.
- 13. Kollajen Doku Hastalığı ile İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı ile İdiopatik Pulmoner Fibrozisin BT Bulguları Arasındaki Farklar**
Şebnem KARASU ve Ark.
- 14. Yoğun Bakım Ünitesinde Tedavi Alan Olguların Hepatit Seroprevalanslarının Retrospektif Olarak Araştırılması; Tanı ve Tedavi Takibinin Klinik Açısından Değerlendirilmesi**
Bülent ATIK ve Ark.
- 15. Total Abdominal Histerektomi Sonrası Cinsel Fonksiyonlar ve Rezidü Adnekslerin Değerlendirilmesi**
Fedi ERCAN ve Ark.
- 16. Perimenapozal ve Postmenapozal Adneksiyal Kitlelerin Ultrasonografik Bulguları ile Histopatolojik Tipleri Arasındaki İlişki**
Sevil KİREMİTLİ ve Ark.
- 17. The Prevalence of Diaper Rash in Infants Aged 0-24 Months and Affecting Factors in Şanlıurfa**
Hasan KURT ve Ark.
- 18. Septorinoplastide Kullandığımız Otojen Greftlerin Etkinliğinin Retrospektif Analizi**
Bahadır BAYKAL ve Ark.
- 19. The Relationship Between De-Ritis Ratioand SYNTAX Scores in Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction**
Emrah BAYAM ve Ark.
- 20. Suriyeli Sığınmacı ve Türkiye Vatandaşı Gebe Kadınların Primer Sezaryen Oranlarının Karşılaştırılması**
Melike Nur AKIN ve Ark.

OLGU SUNUMLARI/CASE REPORTS

- 1. Obstetrik Cerrahi Sırasında Gelişen Vazovagal Senkop ve Kardiyak Arrest**
Dilek YENİAY ve Ark.
- 2. COVID-19 İntrauterin Fetal Ölümüne Neden Olur mu? Olgu Sunumu**
İbrahim ÖMEROĞLU ve Ark.
- 3. İntrağastrik Balon Tedavisi Sırasında Gebelik Yönetimi Hakkında Olgu Sunumu**
Ecenur VAROL ve Ark.
- 4. Çocuklarda Nadir Bir Nazal Kavite Tümörü: Pyojenik Granülom**
Ramazan YAVUZ 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

Yardımları ve Bilimsel

Araştırmaları Teşvik

Derneği Adına

On behalf of the Society of

Aid to Hospitals of İzmir

and Fostering of Scientific

Investigations

Dr. İlgül BİLGİN

Dernek Başkanı

Chairman of the society

Sorumlu Müdür /Director in charge

Dr. A.Akın SİVASLIOĞLU

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
Prof. Dr. Erdinç KAMER-Tepecik.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))

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) 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 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 sınıandığını 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

MAKALE GÖNDERİM KURALLARIMIZ

- Telif Hakkı Devir Formu tüm yazarlar tarafından imzalanılmalıdır.
- Makalenin tüm yazarları ORCID numaralarını göndermelidir. (Http://orcid.org adresinden ücretsiz olarak ORCID ID edinebilir ve kayıt olabilirsiniz. Dergimizin sayfa düzenine uygun olarak ; Yazının ilk sayfası.)
- Etik Kurul Onayı'nın kendisi (Etik Kurul Onay Belgesi) çalışma ile birlikte gönderilmelidir. Ayrıca çalışmanın başlığı Etik Kurul Belgesi'ndeki ile birebir aynı olmalıdır.
- Dergimizde yayınlanacak makaleler için etik kurul onayının alınması ve çalışmanın materyal-yöntem bölümünde çalışmanın etik kurul onayını aldığına dair bir açıklamanın bulunması zorunludur.

- Olgu sunumlarının dergimizde yayımlanabilmesi için hasta/hastaların onamının alınması ve olgu sunumunun giriş bölümünde 'hastadan/hastalardan onay alındığı'nı ifade eden bir cümle yer almalıdır.
- Makaleniz tek dosyada olmalıdır. Çalışma tasarımı sırası şu şekilde olmalıdır: Türkçe Başlık, İngilizce Başlık, Türkçe Özet ve Türkçe Anahtar Kelimeler, İngilizce Özet ve İngilizce anahtar kelimeler. Tablo/tablolara ve resim/resimler belirtilen yerde olmalıdır.
- Kapak sayfası ekteki örnekte olduğu gibi tasarlanılmalıdır.



EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ
TELİF HAKLARI DEVİR FORMU

Yazının Başlığı: |

Sorumlu Yazarlar:

Yazarların sorumlulukları:

- Yazı(lar) (sözlü veya poster sunum şekilleri hariç) başka hiçbir yerde yayınlanmamış ve şu anda başka bir dergi veya herhangi bir yayıncıda değerlendirme altında olmamalıdır.
- Makalenin yayımlanması ile ilgili diğer yazar onaylarından gönderen yazar sorumludur.
- Belirli bir kurum tarafından desteklenen yazılar için gerekli kurum onayının alınmasından yazarlar sorumludur.
- Yazıların bilimsel ve etik sorumluluğu yazarlara aittir.

Yazar Adı Soyadı _____ İmza _____ Tarih _____

Determinant Role of Magnetic Resonance Imaging in Transition of Clinical Isolated Syndrome to Multiple Sclerosis

Klinik İzole Sendromda Multipl Sklerozda Dönüşümde Manyetik Rezonans Görüntülemenin Belirleyici Rolü

Ali BIGE*0000-0212-4444-0717

* Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Zonguldak

**
.....

.....

Yazışma Adresi: Ali BIGE

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ZONGULDAK

Gsm: 0532.....

e-mail adresi: alibige@gmail.com

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 of Helsinki](http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html) (<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 biostatistics 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) 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

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

OUR ARTICLE SUBMITTING RULES

- Copyright Transfer Form must be signed by all authors.
- All authors of an article must submit their ORCID numbers. (You can obtain and register for an ORCID ID from the website <http://orcid.org> for free of charge. In accordance with the layout of our journal; the author's ORCID ID must be written along with the author names and institution information in the first page of the study.)
- The Ethics Committee Consent itself (Ethics Committee Consent Document) must be sent with the study. Besides, the title of the study must be exactly the same in the Ethics Committee Document.

• The approval of ethics committee is a must for the articles to be published in our journal and a sentence denoting that the study has had ethics committee approval must be present in the material-method section of a study.

• The consent of patient/patients is a must for the case reports to be published in our journal and a sentence denoting that the case report has had 'consent from the patient/patients must be present in the introduction section of the study.



EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ
TELİF HAKLARI DEVİR FORMU

Yazının Başlığı: |

Sorumlu Yazarlar:

Yazarların sorumlulukları:

- Yazı(lar) (sözlü veya poster sunum şekilleri hariç) başka hiçbir yerde yayımlanmamış ve şu anda başka bir dergi veya herhangi bir yayıncıda değerlendirme altında olmamalıdır.
- Makalenin yayımlanması ile ilgili diğer yazar onaylarından gönderen yazar sorumludur.
- Belirli bir kurum tarafından desteklenen yazılar için gerekli kurum onayının alınmasından yazarlar sorumludur.
- Yazıların bilimsel ve etik sorumluluğu yazarlara aittir.

Yazar Adı Soyadı _____ İmza _____ Tarih _____

Determinant Role of Magnetic Resonance Imaging in Transition of Clinical Isolated Syndrome to Multiple Sclerosis

Klinik İzole Sendromda Multipl Sklerozada Dönüşümde Manyetik Rezonans Görüntülemenin Belirleyici Rolü

Ali BİGE*0000-0212-4444-0717

* Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Zonguldak

**
.....

.....

Yazma Adresi: Ali BİGE

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ZONGULDAK

Gsm: 0532.....
e-mail adresi: alibige@gmail.com

KLİNİK ÇALIŞMALAR/CLINICAL TRIALS

1. Hiperemesis Gravidarumlu Gebelerde Ortalama Trombosit Hacmi , İskemik Modifiye Albümin Seviyelerinin Değişimi ve Tiroid Fonksiyonları İle İlişkisi.....	122
<i>Average Thrombocyte Volume, Ischemic Modified Albumin Change Of Levels And Relationship With Thyroid Functions In Pregnancy with Hyperemesis Gravidarum</i>	
Eren AKBABA, Rüya DEVEER, Mert KÜÇÜK, Nigar YILMAZ	
2. Risk Factors of the Breast Pain.....	127
<i>Meme Ağrılarında Risk Faktörleri</i>	
Ahmet K BELLİ, Okay NAZLI	
3. Sezaryen Sonrası Vajinal Doğum Hakkında Kadın Hastalıkları ve Doğum Hekimlerinin Bilgi Düzeyleri ve Görüşleri Sezaryen Sonrası Vajinal Doğum.....	133
<i>Knowledge levels and Opinions of Obstetricians and Gynecologists about Vaginal Birth after Cesarean Vaginal Birth After Cesarean</i>	
Emine ÇELEN, Raziye DESDİCİOĞLU, Elçin İŞLEK SEÇEN, Hüseyin Levent KESKİN, Esmâ SARIKAYA, Özlem MORALOĞLU TEKİN	
4. Primer Apendiks Tümörlerin Klinikopatolojik ve Prognostik Değerlendirilmesi	139
<i>Clinicopathological and Prognostic Evaluation of Primary Appendix Tumors</i>	
Merih ALTIOK, Haluk TÜMER	
5. The Association of Lung Cancer and Type 2 Diabetes Mellitus in COPD Phenotypes: Comparative Study.....	145
<i>KOAH Fenotiplerinde Akciğer Kanseri ve Tip 2 Diyabet Mellitus İlişkisi: Karşılaştırmalı Çalışma</i>	
Burcu YORMAZ	
6. Sezaryen Operasyonlarında Spinal Anesteziye Lokal Anesteziklere İlave Edilen Opioidlerin Postoperatif Ağrı Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması.....	152
<i>Assessment of The Effect of Intrathecal Bupivacaine Combined With Opioids on Postoperative Analgesia in Patients Undergoing Cesarean Section</i>	
Mine AKÖZ, Derya KARASU, Canan YILMAZ, Filiz ATA, Ferit YETİK, Gülsen KORFALI	
7. Evaluation of Health Care Workers exposed to COVID 19 Patients.....	158
<i>COVID-19 Hastaları ile Teması Olan Sağlık Çalışanlarının Değerlendirilmesi</i>	
Banu KARACA, Nurbanu SEZAK, Tuna DEMİRDAL	
8. Türkiye’de Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Eğitimi: Eğiticilerin Bakış Açısı.....	163
<i>Anaesthesiology and Reanimation Education in Turkey: Educators’ Views</i>	
Volkan HANCI, Şule ÖZBİLGİN, Aydın TAŞDÖĞEN, Serhan YURTLU, Bahar KUVAKI BALKAN, Erol GÖKEL	
9. Evaluation of Inflammation With Plateletcrit, RDW, Sedimentation and CRP in Patients With Restless Legs Syndrome.....	170
<i>Huzursuz Bacak Sendrom Hastalarında İnflamasyonun Plateletkrit, RDW, Sedimentasyon ve CRP ile Değerlendirilmesi</i>	
Zeynep BAŞTUĞ GÜL, Rabia Gökçen GÖZÜBATIK ÇELİK	
10. TNF-α ile Oluşturulan in Vitro İnsan Safen ven Ateroskleroz Modelinde Atorvastatin ve Pitavastatinin Matris Metalloproteinaz 2 Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması.....	175
<i>Comparison of the Effect of Atorvastatin and Pitavastatin on Matrix Metalloproteinase 2 in TNF-α Induced in vitro Human Saphenous Vein Atherosclerosis Model</i>	
Deniz ÖZEN, Burak ÖNAL, Merve ALAYLIOĞLU, Duygu GEZEN AK, Erdinç DURSUN, Ahmet Gökhan AKKAN	
11. Meme Karsinomu Nedeniyle Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi Yapılan Hastalarda Preoperatif Meme Ultrason ve Mamografi İle Aksiller Bölgenin Değerlendirilmesi.....	182
<i>Evaluation of the Effectiveness of Preoperative Breast Ultrasound and Mammography to Detect Axillary Lymph Node Metastasis in Patients Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy Due to Breast Carcinoma</i>	
Kürşat YEMEZ, Serkan KARAIŞLI, Gülten SEZGİN BENER, Murat Kemal ATAHAN	
12. Üçüncü Basamak Bir Üniversitesi Hastanesine Başvuran Türk Ve Mülteci Gebelerin Toxoplasma Gondii, Rubella Ve Sitomegalovirüs Seropozitifliklerinin Karşılaştırılması.....	188
<i>Comparison Of Toxoplasma Gondii, Rubella And Cytomegalovirus Seropositivities Of Turkish And Refugee Pregnant Women Presented To A Tertiary University Hospital</i>	
Sibel MUTLU, Şerife YILMAZ, Şeyda ÇALIŞKAN	
13. Kollajen Doku Hastalığı İle İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı İle İdiopatik Pulmoner Fibrozisin BT Bulguları Arasındaki Farklar.....	193
<i>Differences Between CT Findings of Collagen Tissue Disease Associated Interstitial Lung Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis</i>	
Şebnem KARASU, Elif Durak EDİBOĞLU, Muzaffer Onur TURAN, Cesur GÜMÜŞ	
14. Yoğun Bakım Ünitesinde Tedavi Alan Olguların Hepatit Seroprevalanslarının Retrospektif Olarak Araştırılması; Tanı ve Tedavi Takibinin Klinik Açısından Değerlendirilmesi.....	199
<i>Retrospective Investigation of Hepatitis Seroprevalences in Intensive Care Unit Patients; Clinical Evaluation of Diagnosis and Treatment Follow-up</i>	
Bülent ATİK, Aslı AKCAN ATASOY, Remzi ATASOY, Volkan YARAR, Alev ÇETİN DURAN, Tuğba KULA ATIK	
15. Total Abdominal Histerektomi Sonrası Cinsel Fonksiyonlar ve Rezidü Adnekslerin Değerlendirilmesi.....	204
<i>Evaluation of Sexual Functions and Residual Adnexes After Total Abdominal Hysterectomy</i>	
Fedî ERCAN, Özlem EVLİAYOĞLU, Fulya KAYIKÇIOĞLU, Burak KARADAĞ, Ali HABERAL	
16. Perimenopozal ve Postmenopozal Adneksiyal Kitlelerin Ultrasonografik Bulguları İle Histopatolojik Tipleri Arasındaki İlişki.....	210
<i>Relationship Between Ultrasonographic Findings and Histopathological Types of Perimenopausal and Postmenopausal Adnexal Masses</i>	
Sevil KİREMİTLİ, Melike DOĞANAY, Tunay KİREMİTLİ, Ümit Arslan NAYKI	
17. The Prevalence of Diaper Rash in Infants Aged 0-24 Months and Affecting Factors in Şanlıurfa.....	216
<i>Şanlıurfa’da, 0-24 Ay Çocuklarda Pişik Görülme Sıklığı Ve Etkileyen Faktörleri</i>	
Hasan KURT , Selma KAHRAMAN	
18. Septorinoplastide Kullandığımız Otojen Greftlerin Etkinliğinin Retrospektif Analizi.....	222
<i>Retrospective Analysis of the Effectiveness of Autogenous Grafts Used in Septorhinoplasty</i>	
Bahadır BAYKAL, Fatih OĞHAN	
19. The Relationship Between De-Ritis Ratioand SYNTAX Scores in Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction.....	228
<i>Non-St Eleveasyonlu Miyokard İnfarktüstlü Hastalarda De-Ritis Oranı İle SYNTAX Skoru Arasındaki İlişki</i>	
Emrah BAYAM, Ender Özgün ÇAKMAK, Mustafa Ferhat KETEN, Muzaffer KAHYAOĞLU, Regayip ZEHİR	
20. Suriyeli Sığınmacı ve Türkiye Vatandaşı Gebe Kadınların Primer Sezaryen Oranlarının Karşılaştırılması.....	234
<i>Comparison Of Primary Cesarean Rates İn Syrian Refugees and Turkish Pregnant Women</i>	
Melike NUR AKIN, Burak SEZGİN, Burcu KASAP, Ercan SARUHAN	
OLGU SUNUMLARI/CASE REPORTS	
1. Obstetrik Cerrahi Sırasında Gelişen Vazovagal Senkop ve Kardiyak Arrest.....	241
<i>Vazovagal Syncope and Cardiac Arrest During Obstetric Surgery</i>	
Dilek YENİAY, Koray KÜREKÇİ	
2. COVID-19 İntrauterin Fetal Ölüme Neden Olur mu? Olgu Sunumu.....	244
<i>Does COVID-19 Cause Intrauterine Fetal Death? A Case Report</i>	
İbrahim ÖMEROĞLU, Hakan GÖLBAŞI, Atalay EKİN	
3. İntragastrik Balon Tedavisi Sırasında Gebelik Yönetimi Hakkında Olgu Sunumu.....	248
<i>A Case Report About Pregnancy While Intra gastric Balloon Application</i>	
Ecenur VAROL, Sertaç Ata GÜLER, Nihat Zafer UTKAN	
4. Çocuklarda Nadir Bir Nazal Kavite Tümörü: Pyojenik Granülom.....	252
<i>A Rare Nasal Cavity Tumor in Children: Pyogenic Granuloma</i>	
Ramazan YAVUZ	

Hiperemesis Gravidarumlu Gebelerde Ortalama Trombosit Hacmi , İskemi Modifiye Albümin Seviyelerinin Değişimi ve Tiroid Fonksiyonları İle İlişkisi

Average Thrombocyte Volume, Ischemi Modified Albumin Change Of Levels And Relationship With Thyroid Functions In Pregnancy with Hyperemesis Gravidarum

Eren AKBABA* 0000-0002-4724-0779

Rüya DEVEER**0000-0002-4445-8086

Mert KÜÇÜK***0000-0001-3181-407X

Nigar YILMAZ****0000-0001-7108-9135

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

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

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

****Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi BiokimyaAD,Muğla,

Yazışma Adresi: Eren AKBABA

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

e-mail: erenakbaba@gmail.com

Öz

Amaç: Çalışmamızın amacı hiperemesis gravidarumlu gebelerde tiroid fonksiyonları ile ortalama trombosit hacmi ve iskemi modifiye albümin seviyeleri arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Materyal ve Metod: Çalışma grubu olarak Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine gelen veya kadın hastalıkları ve doğum servisine yatırılan 40 Hiperemesis gravidarumlu gebe, benzer gebelik haftasında olan 40 sağlıklı gebe kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Rutin biyokimyasal incelemeler için alınan kan numuneleri üzerinden hormon ve inflamatuvar belirteçlerin değerlendirilmesi yapıldı.

Bulgular:Hiperemesis gravidarum ve kontrol grubu arasında yaş, vücut kitle indeksi, gravida, parite gibi demografik özellikler açısından fark saptanmadı. Hiperemesis gravidarum ve kontrol grubu arasında beyaz küre değerleri, hemoglobin, serum glukoz, üre, kreatinin, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz düzeyleri açısından fark yoktu. Ortalama trombosit hacmi ve tiroid fonksiyon testleri açısından hiperemesis gravidarum ve kontrol grubu arasında fark izlenmezken, serum iskemi modifiye albümin seviyelerinin hiperemesis gravidarum grubunda yüksek olduğu saptandı.

Sonuç: Bilgilerimize göre çalışmamız hiperemesis gravidarumlu gebelerde tiroid fonksiyonları ile ortalama trombosit hacmi ve iskemi modifiye albümin seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda serum iskemi modifiye albümin seviyelerinin hiperemesisli gebelerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu yükseklik ile tiroid fonksiyon testleri ya da ortalama trombosit hacmi arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Hiperemesis gravidarum, ortalama trombosit hacmi, iskemi modifiye albümin, tiroid fonksiyon testleri.

Abstract

Aim: The aim of our study is to investigate the relationship between thyroid functions, mean thrombocyte volume and ischemia-modified albumin levels in pregnant women with hyperemesis gravidarum.

Material and Method: 40 pregnant women with hyperemesis gravidarum who were hospitalized in Muğla Sıtkı Koçman University Medicine Faculty Gynecology and Obstetrics Clinic and 40 healthy pregnant women were included in the study. Hormone and inflammatory markers were evaluated from blood samples taken for routine biochemical examinations.

Results: There was no difference between two groups in terms of age, body mass index, gravidity, parity. There was no difference in Alanine and Aspartate Amino Transferase levels. While there was no difference between two groups in terms of mean platelet volume and thyroid function tests, serum ischemia-modified albumin levels were found to be significantly higher in the hyperemesis gravidarum group.

Conclusion: To our knowledge, this is the first study evaluating and correlating the mean platelet volume, ischemia-modified albumin levels and thyroid function tests in patients with hyperemesis gravidarum. Ischemia-modified albumin levels were found to be increased in patients with hyperemesis gravidarum. However, this increase was not found to be related with thyroid function tests or mean platelet volume.

Keywords: Hyperemesis gravidarum, mean platelet volume, ischemia modified albumin, thyroid function tests.

Giriş

Gebeliklerin %75-80' inde bulantı kusma görülür. Bulantı kusma genellikle ilk trimester ile sınırlı iken hastaların sadece %20'sinde gebelik boyunca devam eder. Hiperemesis gravidarum (HG), gebelikte meydana gelen ciddi dehidratasyon, kas kaybı, elektrolit imbalansı ve ketonüri ile seyreden, bazen hastanede yatarak tedavi gerektirecek kadar besin eksikliğine neden olabilen şiddetli bulantı kusma durumudur(1). Başka bir tanımlamada HG, 16. haftadan önce başlayan, gebelik öncesi kilonun % 5'inin kaybı ile sonuçlanan gebeliğin inatçı bulantı kusması olarak tanımlanır. Hiperemesis gravidaruma bağlı semptomlar 9. gebelik haftasında pik yaparken, 20. gebelik haftasına doğru giderek azalır(2). Nadiren semptomlar doğuma kadar devam eder. HG'li olgular takip eden gebeliklerinde tekrarlama yönünden risk altındadırlar.

Hiperemesis gravidarum patogenezi net olarak aydınlatılamamıştır. Psikosomatik faktörler, östrojen, progesteron, human koryonik gonadotropin(HCG) düzeylerinde artma gibi hormonal değişiklikler, anormal gastrik motilite, beslenme eksikliği, lipid düzeylerindeki değişiklik, genetik faktörler, tirotoksikozis, karaciğer anormallikleri, otonomik sinir sistemi disfonksiyonu, astım, alerji, helikobakter pilori enfeksiyonu ve serotonin düzeyi değişiklikleri patogeneze suçlanan faktörler arasındadır. Patogeneze popüler bir teori de HG'nin trofoblastik aktivite ve HCG üretimi ile ilişkili olduğudur. HCG seviyelerinin yüksek olduğu çoğul gebelikler ve molar gebeliklerde HG'nin daha sık rastlanması bu bulguyu desteklemektedir(3).

Şiddetli kusması olan olgularda özefagusta Mallory-Weiss yırtığı ve özefageal rüptür görülebilir(4). Şiddetli HG semptomu olanlar tedavi edilmediğinde Wernicke ensefalopatisi, santral pontin myelinolizi gibi nörolojik anormallikler görülebilir ve maternal ölüme kadar giden tablolara rastlanılabilir. Bazen aşırı bulantı kusma, gebeliğin elektif terminasyonuna kadar giden maternal komplikasyonlara neden olur. Yapılan bir çalışmada HG gelişen gebeliklerin %15'inin gebeliğin elektif terminasyonu ile sonuçlandığı bildirilmiştir(5). HG sadece anneyi değil bebeği de olumsuz etkileyen bir durumdur. HG ile beraber gebelikte 7 kilodan daha az kilo alınmasının prematürite ve düşük doğum tartılı bebek (SGA) riskini arttırdığı bildirilmiştir (6). Kusmalar teratojenik değildir fakat tedavi edilmeyen elektrolit imbalansı, malnutrisyon ve maternal kilo kaybı teratojeniktir(7). HG'de tedavi seçenekleri diyet, yaşam tarzı değişikliği, vitamin desteği, antiemetikler, hipnoz, akupunktur ve hospitalizasyondur. Tedaviye yanıtız kimi hiperemesis olgularında yapılan endoskopi sonucunda gastrik malignite tespit edilmiştir (8).

Albümin kanda bol miktarda bulunan, 585 aminoasit kalıntısından oluşan ve karaciğerde sentezlenen farklı işlevleri olan bir proteindir. Albümin 6.5 kDa ağırlığında olup yarı ömrü 19-20 gündür. Albümin molekülünün amino ucu (N terminal) özellikle aspartil-alanil-histidil-lizin amino asit dizisi kobalt (Co⁺²), nikel (Ni⁺²), bakır (Cu⁺²) gibi geçişli metal iyonlarının primer bağlanma yeridir(9). Serbest radikal hasarı, enerji bağlı membran harabiyeti, serbest demir ve bakıra maruz kalma, asidoz ve hipoksi gibi durumlarda albüminin N terminal ucu modifiye olarak Co⁺², Ni⁺², Cu⁺² gibi geçişli metalleri bağlama kapasitesi azalır. Albüminin bu modifiye şekli iskemi modifiye albümin (İMA) olarak adlandırılır(10). İskemi modifiye albümin (İMA) spektrofotometrik olarak albümin kobalt bağlama testi (ACB) ile ölçülür. Bu test albüminin kobaltı bağlama kapasitesini ölçer. Serumda kobaltın bilinen miktarı eklenerek bağlanmayan kobalt, ditiotreitol (DTT) ile bağlanarak kolorimetrik olarak ölçülür ve sonuç absorbans ünitesi (ABSU) veya U/mL olarak rapor edilir.

İMA'nın stabilitesi 4 ve 20 °C de 2 saattir ve ölçüm yapılırken dilüsyondan sakınılmalıdır. -20°C de saklandığı zaman değerler stabildir. İMA'nın referans aralığı 52.76 - 116.56 U/mL olarak belirlenmiştir (İMA'nın konsantrasyonu yaş ve cinsiyet ile ilişki göstermez). Patolojik olmayan durumlarda İMA total albüminin % 1-2 si iken iskemik durumlarda bu oran % 6-8 dir. Albüminde 1 g/dL lik bir değişiklik İMA seviyesinde % 2.6 oranında bir değişikliğe yol açmaktadır (10).

Trombositler, hacim, yoğunluk, yaş ve metabolik işlevler bakımından farklılıklar gösteren diskoid hücrelerdir. Sadece hemostazda değil anjiyogenezis, inflamasyon, alerjik reaksiyonlar, dokuların tamir ve yenilenmesinde de önemli rol oynamaktadırlar ve güçlü yangısal yanıt oluşturan araçlar içerirler. Trombosit hacmi kemik iliğinde mega karyositlerden trombosit oluşumu sırasında belirlenir, dolaşımda trombositlerde olgunlaşma olmaz. Bu nedenle yangı, enfeksiyon gibi kemik iliğini uyaran etmenler trombosit hacminde ve sayısında değişikliğe neden olabilir. Kemik iliği uyarılınca trombosit üretimi artar ve ortaya çıkan genç trombositlerin çapı olgun trombositlere göre daha büyüktür. Bu durum ortalama trombosit hacminde(OTH) ve trombosit dağılım aralığında(TDA) artma ile sonuçlanır. Ortalama trombosit hacminde görülen bu değişiklikler sayıca olan değişimden daha önce görülmektedir. Bu nedenle OTH'de görülen değişimin yangının erken dönemde saptanmasında faydalı olabileceği düşünülmüştür. Trombosit hacim değişkenleri yangının saptanmasında, hastalıkların seyrinin, aktif dönemlerinin saptanmasında ve tedavi etkinliğinin belirlenmesinde kullanılabilir (11).

Tiroid bezinde, gebeliğin metabolik gereksinimlerine yanıt olarak bazal metabolizma, iyot alımı, hiperplazi ve artmış damarlanmaya bağlı olarak büyüme ve aktivitesinde artış olmaktadır. Tiroid aktivitesindeki artıştan plasentanın salgıladığı tirotropik maddeler de kısmen sorumlu tutulmaktadır. Bunlar, koryonik tirotropin ve human koryonik gonadotropinin(HCG) tirotropik etkidir. Ancak gebe bir kadın normal TSH, serbest T4 (sT4) ve serbest T3 (sT3) düzeyleri ile ötiroiddir. Gebelikte artan tiroid aktivitesi östrojene yanıt olarak dolaşımdaki tiroksin bağlayıcı globülin(TBG) düzeylerinin anlamlı bir artışı ile karşılaşılır; sonuç olarak tiroid hormonunun bağlı olan kısmının artması ile yeni bir denge oluşur(12).

Materyal ve Yöntem

Çalışma Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (onay tarihi: 17.03.2015, onay numarası: 05/2) onayı alınarak yapıldı ve kişilerden bilgilendirilmiş onam alındı. Ocak 2015 ile Temmuz 2015 tarihleri arasında gebe polikliniğine gelen, 18 - 35 yaşları arasında, hamileliğin ilk üç aylık döneminde HG'e bağlı olarak, medikasyon almayan ve ek hastalığı olmayan hastalar çalışma grubu olarak belirlendi. Kontrol grubu aynı gebelik çağında, sağlıklı, vücut kitle endeksleri benzer olan, bulantısı kusması olmayan kişilerden oluşturuldu.

HG tanısı, aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığında konuldu: (a) 2.25 kg'dan fazla kilo kaybı, (b) rastgele bir idrar örneğinde>80 mg/L ketonüri, (c) replasman gereksinimi duyan hiponatremi veya hipokalemi olanlar, (d) HG nedeniyle obstetrik acil servise iki defadan fazla ziyareti olanlar. Gebeliğin ilk üç ayında iki veya daha fazla açıklanamayan düşüklüğü olan, iskemik kalp rahatsızlıkları, diabetes mellitus, orta veya şiddetli kalp kapak hastalığı, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, tiroid hastalığı, gastrointestinal sistem hastalıkları, karaciğer hastalıkları (transaminaz normalin üst sınırını aşan seviyeler), molar gebelik, mevcut sigara içenler ve çoklu gebeliği olanlar çalışmaya alınmadı. Tüm gebelerin yaşı, boy, kilo, gravida ve pariteleri kaydedildi. Tüm gebelerin gebelik yaşı, sona adet tarihinin başlangıcına ve birinci trimester ultrason muayenesine göre belirlendi. Serum İMA, ortalama trombosit hacmi, tiroid fonksiyon testleri, hemoglobin, hematokrit, beyaz kan hücreleri, açlık kan şekeri, kreatinin, lipid profil, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), üre, sodyum ve potasyum değerleri ölçüldü. Kan örnekleri etilen diamin tetra asetik asit içeren tüplere (BD, Belliver Industrial Estate, Plymouth, Birleşik Krallık) alındı. Deney metotları: Tüm kan örnekleri 1509 g'de 10 dakika boyunca santrifüje tabi tutuldu, serum, -80 °C'de muhafaza edildi. Enzim bağlı immuno sorbent assay (ELISA) kitleri; İnsan İMA'sını ölçmek için kullanıldı. (ELABSCIENCE, Wuhan, Hubei Eyaleti, Çin). Tüm diğer parametreler standart yöntemlerle merkez laboratuvarında çalışıldı.

İstatistiksel analiz, SPSS yazılım paketi (Windows için Sürüm 15.0, SPSS Inc., Chicago, İL, ABD) kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama ±standart deviasyon(SD) veya medyan olarak, kategorik değişkenler yüzdeler olarak sunulmuştur. Oranları karşılaştırmada ki-kare test kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Sürekli değişkenler bağımsız gruplar Students t testi ile karşılaştırıldı. Değişkenlerin normal dağılıma sahip olduğu gruplar Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi "p" değeri ile yorumlanıp, p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

HG ve kontrol grubunun temel özellikleri Tablo-1 de belirtilmiştir. İki grup arasında yaş, parite, gravida, gebelik haftası, önceki abortus sayısı değerleri benzer bulundu.

Tablo1: HG ve kontrol grubunun temel özellikleri

	HG (n=40)	Kontrol (n=40)	P
Yaş (yılı)*	29.7±5.8	28.4 ± 4.7	0.815
Parite**	1(0-3)	1.3(0-4)	0.473
Gravida**	2.4(1-6)	2.5(1-7)	0.419
VKI (kg/m ²) *	25.7±4.4	26.9±4.6	0.447
Gebelik Haftası*	9.2±2.9	8.7±1.9	0.479
Önceki Düşük sayısı* (Abortion)	1.7±0.6	1.5±0.3	0.125

*Veriler ortalama ± SD olarak verilmiştir. **Medyan (min-max) olarak verilmiştir. HG:Hiperezisgravidarum

Serum hemoglobin, hematokrit, beyaz kan hücreleri, trombosit, ortalama trombosit hacmi, açlık kan şekeri, kreatinin, lipid profili, AST,ALT, üre, sodyum, potasyum ve TSH düzeyleri HG ile kontrol grubu arasınada benzer olarak saptandı. Serum İMA değerleri, HG'li gebelerde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (Tablo 2)(p<0.001). İMA ile VKİ, maternal yaş ya da diğer parametreler arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu.

Tablo2: HG ve kontrol grubu laboratuvar değerleri

	HG (n=40)	Kontrol (n=40)	P-value
WBC (3.98-10.04x10 ³ /uL)	8.0±2.1	8.3±2.0	0.294
Hemoglobin (11.2-19.9 g/dL)	12.1±0.9	12.0±1.7	0.634
Hemotocrit (34.1-44.9 %)	36.8±2.2	35.1±2.7	0.358
Trombosit sayısı (180-370 x10 ³ /uL)	228±40	240±43	0.592
Ortalama Trombosit hacmi (6-11 fL)	6.64 ± 0,91	6.582 ± 0,97	0,453
TSH (0.27-4.2 uIU/mL)	1.9±1.4	1.7±1.1	0.221
fT4 (12-22 pmol/L)	15.5± 0.97	14.3± 1,97	0.143
fT3 (3.1-6.8 pmol/L)	4.8±1.3	4.3±1.1	0.574
Üre (16.6-48.5 mg/dL)	19±5	20±5	0.532
Kreatinin (0.4-0.9 mg/dL)	0.64±0.07	0.66±0.05	0.132
AST (0-32 U/L)	17±1	16±2	0.141
ALT (0-33 U/L)	13±6	13±7	0.37
Na (136-145 mmol/L)	135.4±1.3	136.3±1.1	0.092
K (3.5-5.1 mmol/L)	3.72±0.25	3.86±0.25	0.052
İMA (ng/mL)	6.2±0.5	4.3±0.4	<0.001

Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda HG'li hastalarda iskemik modifiye albümin seviyesini sağlıklı gebelere kıyasla daha yüksek saptadık. Daha önceki çalışmalar İMA seviyelerinin oksidatif stresle ve hipoksi ile arttığını göstermektedir (13). Gebeliğin ilk zamanlarında hipoksik intra uterin ortam ve trofoblast invazyonu ile ortaya çıkan oksidatif stres nedeni ile İMA düzeyleri yüksek bulunabilir.HG olgularında oluşan hipoksik intra uterin ortam nedeni ile İMA seviyelerinin daha yüksek olabileceğini düşünmekteyiz.

Papageorghiu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebeliğin ilk trimesterinde ve endovasküler trofoblast invazyonunun defektif olduğu, plasantasyonun kusurlu olduğu olgularda artmış intrauterin hipoksi ve gelişen reperfüzyon ilişkili oksidatif stress nedeni ile serum İMA seviyeleri artmış bulunmuştur(14). Artmış İMA seviyeleri düşük kilolu bebek, preeklampsi, tekrarlayan ilk trimester gebelik kaybı ve abortuslarla ilişkilidir(15). Anormal derecede yüksek intra uterin hipoksi ve ilgili defektif trofoblast gelişimi HG patogeneğinde rol oynayabilir. Halihazırda HG etiyolojisi tam açıklanamadığı için tedavisi ampirik ve suboptimaldir. Hipoksi belirteci olarak değerlendirdiğimiz İMA'nın sonuçlarını yorumlayarak hipoksik ortamı azaltıp, oksidatif stres ve reperfüzyon hasarını önleyerek HG kliniğine katkıda bulunabiliriz.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri sınırlı örneklem büyüklüğü, kesitsel çalışma tasarımı, sonuçların canlı doğum veya diğer fetal sonuçlarla ilişkilendirilmemesi, tek bir İMA değeri elde edilmesidir. Diğer kısıtlayıcı bir husus ise anormal intrauterin hipoksik ortamın HG'nin bir sonucunu yoksa HG'yi oluşturan bir neden mi olduğunun ayırımını net yapılamamış olmasıdır.

Şüpheli olgularda artmış İMA, HG kliniğinin şiddeti, maternal hipoksi hatta miyokard iskemisinin habercisi olabilir.

Gebelikte bir glikoprotein hormon olan HCG artmakta, HCG'nin TSH'a benzer yapısı nedeni ile gestasyonel tirotoksikoz oluşabilmektedir(16). Bizim hasta ve kontrol grubumuz arasında tiroid fonksiyon testleri yönünden fark yoktu.

Platelet boyutunun platelet aktivasyonu ile ilişkisi saptanmamıştır. Fakat ortalama trombosit hacmi trombosit fonksiyonun bir göstergesi olabilir(17). İnflamatuar bir belirteç olarak değerlendirilen ortalama trombosit hacminin yine bir inflammatuar bir süreç olan hiperemesis gravidarumda arttığı bildirilmiştir(18). Ancak bu sonuçla uyumsuz olarak bizim çalışmamızda HG grubu ile sağlıklı gebe grubu arasında ortalama trombosit hacmi açısından istatistiksel fark saptanmadı.

Çalışmamızda serum iskemik modifiye albümin seviyelerinin hiperemesisli gebelerde daha yüksek olduğu,ancak tiroid fonksiyon bozukluğu ya da ortalama trombosit hacmi açısından HG ve kontrol grubu arasında fark olmadığını saptadık. Hiperemesis gravidarumlu hastalarda İMA düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu saptayarak HG etiyolojisinde üzerinde durulan intra uterin hipoksi hipotezine katkıda bulunduğumuzu düşünüyoruz.

Hiperemesis gravidarum olgularında daha fazla hasta sayılı ve fetal prognoz ve sonuçlarında değerlendirildiği çalışmalar etyoloji ve tedaviye daha fazla katkıda bulunulabilir.

Bu çalışmanın finansmanı Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Proje birimi tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Broussard CN, Richter JE. Nauseaandvomiting of pregnancy. *GastroenterolClin North Am.* 1998; 270): 123-51.
2. Jueckstock JK, Kaestner R, Mylonas I. Managinghyperemesisgravidarum: a multimodalchallenge. *BMC Med.* 2010; 8: 46.
3. Poursharif B, Korst LM, Macgibbon KW, Fejzo MS, Romero R, Goodwin TM. Electivepregnancytermination in a largecohort of womenwithhyperemesisgravidarum. *Contraception.* 2007; 76(6): 451-455.
4. Bailit JL. Hyperemesisgravidarium: Epidemiologicfindingsfrom a largecohort. *Am J ObstetGynecol.* 2005; 193(3 Pt I): 811-814.
5. Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Outcomes of pregnanciescomplicatedbyhyperemesisgravidarum. *ObstetGynecol.* 2006; 107: 285-292.
6. Aslan E, Şimşek E, Killçdag E, Bolat F, Nursal TZ, Haydardedeoglu B. Hiperemesisgravidarum ayırıcı tanısında mide kanseri: Olgu sunumu. *J TurkSocObstetGynecol.* 2008; 5(1): 3639.
7. Nelson-Piercy C. Treatment of nauseaandvomiting in pregnancy. Whenshould it be treatedandwhat can be safelytaken? *Drug Saf.* 1998; 19(2): 155-64.
8. Ozerkan K, Küçükkömürcü S, Özdil M, Arslan E, Saraydaroglu Ö. HiperemesisGravidarum ve Mide Kanseri. *Turkiye Klinikleri J GynecolObst .* 2007; 17(3): 224-27.
9. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemiamodifiedalbuminchanges -reviewandclinicalimplications. *ClinChemLabMed* 2011 ;49(2):177-84.
10. Ellidag HY, Bulbuller N, Eren E, Abusoglu S, Akgol E, Cetiner M et al. Ischemiamodifiedalbumin: could it be a newoxidativestressbiomarkerforcolorectal carcinoma.2013;7(6):675-80.
11. Andrews RK, Berndt MC. Plateletphysiologyandthrombosis. *ThrombRes* 2004;1 14: 447-53.
12. Tan JYL, Loh KC, Yeo GSH, Chee YC (2002) Transienthyperthyroidism of hyperemesisgravidarum. *Br J ObstetGynaecol* 109:683-88
13. Sari K, Gencer ZK, Ede H, Gocmen AY, Kantekin Y. Ischemiamodifiedalbumin, brainnatriureticpeptide, andgrowthdifferentiation factor-15 levels in patientswithnasalpolyps. *AurisNasusLarynx.* 2016;43:529-36.
14. Longini M, Perrone S, Kenanidis A, Vezzosi P, Marzocchi B, Petraglia F, et al. Oxidativestress in amnioticfluid of pregnancieswithfetalgrowthretardation. *Pediatr Res.*2004;56:71.
15. Cengiz H, Dagdeviren H, Kanawati A, SuzenÇaypinar S, Yesil A, Ekin M, et al. Ischemia-modifiedalbumin as an oxidativestressbiomarker in earlypregnancyloss. *J MaternFetalNeonatalMed.* 1754-7
16. Tan JYL, Loh KC, Yeo GSH, Chee YC (2002) Transienthyperthyroidism of hyperemesisgravidarum. *Br J ObstetGynaecol* 109:683-88
17. Engin-Ustun Y, Tonguç E, Var T, et al. Vaspinand C-reactive protein levels in hyperemesisgravidarum. *EurRevMedPharmacolSci.* 2013; 17(1): 138-40
18. Kurt RK, Güler A, Silfeler DB, et al. Relation of inflammatorymarkerswithboth presence andseverity of hyperemesisgravidarum. *Ginekol POI.* 2014; 85(8): 589-93

Risk Factors of the Breast Pain

Meme Ağrılarında Risk Faktörleri

Abstract

Introduction: Breast pain is one of the most common complaints including 45-69% of all women. Despite many studies conducted on breast pain, limited number of studies investigated effective factors regarding breast pain. Our aim is to create a model to predict breast pain from the patient history.

Materials and Methods: Women with breast pain and without pain consecutively included into the study between October 2014- February 2017. Detailed patient history was taken, and clinical features were recorded.

Results: 215 (41.7%) had breast pain and 300 were (58.3%) controls. 9 (4.2%) vs 31 (10.3%) ($p < 0.05$) women had personal history of any benign or malignant breast disease; 23 (10.7%) vs 4 (1.3%) ($p < 0.05$) had personal history of any benign or malignant gynecologic disease; 31 (14.4%) vs 8 (2.7%) ($p < 0.05$) had family history of breast cancer; 66 (30.7%) vs 68 (22.7%) ($p < 0.05$) had family history of any malignant disease; 9 (4.2%) vs 37 (12.3%) ($p < 0.05$) had alcohol consumption history; 49 (22.8%) vs 112 (37.3%) had equal or higher than high school degree in their educational background respectively. Personal history of any benign or malignant breast disease ($p < 0.05$) (OR: 3.72; CI: 1.5-9), personal history of any benign or gynecologic disease ($p < 0.001$) family history of breast cancer ($p < 0.001$) were statistically significant.

Discussion: Patient history includes effective factors influencing patient behavior to visit breast clinics. The model may help to identify patients with breast pain in the community so that we can refer them to an appropriate diagnostic and therapeutic management.

Keywords: Pain, breast, gynecology, surgery, risk assessment.

Öz

Amaç: Meme ağrısı %45-69 oranla kadınların en sık şikayetleri arasındadır. Meme ağrısı üzerine hangi faktörlerin etkili olduğuna yönelik sınırlı çalışma bulunmaktadır. Amacımız hasta hikayesinden meme ağrısını tahmin ettirecek bir model oluşturmaktır.

Materyal ve metod: Ekim 2014- Şubat 2017 yılları arasında meme ağrısı şikayeti ile başvuran hastalar ve kontrol grubu ardışık olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Detaylı anamnez ve klinik bulgular kaydedilmiştir.

Sonuçlar: Çalışmada 215 (%41.7) meme ağrısı olan ve 300 (%58.3) kontrol vardı. Sırasıyla 9 (4.2%)'a karşı 31 (10.3%) ($p < 0.05$) hastada kişisel selim ya da malign meme hastalığı; 23 (10.7%)'e karşın 4 (1.3%) ($p < 0.05$) hastada kişisel benign ya da malign jinekolojik hastalık; 31 (14.4%)'e karşın 8 (2.7%) ($p < 0.05$) hastada ailede meme kanseri ; 66 (30.7%)'ya karşın 68 (22.7%) ($p < 0.05$) hastada ailede malign hastalık, 9 (4.2%)'a karşın 37 (12.3%) ($p < 0.05$) hastada alkol hikayesi ve de 49 (22.8%)'a karşın 112 (37.3%) hastada lise veya üstü eğitim hikayesi vardı. Kişisel benign ya da malign hastalık hikayesi, kişisel selim ya da malign jinekolojik hastalık hikayesi ve de ailede meme kanseri hikayesi çok değişkenli lojistik regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Tartışma: Hasta anamnezinde hastaların meme kliniklerine başvurmalarını etkileyen anlamlı değişkenler bulunmaktadır. Elde ettiğimiz model toplumda meme ağrısı olan kadınları daha iyi tanımaya yardımcı olacak ve dolayısı ile daha etkili teşhis ve tedavi metodu uygulanabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Ağrı, meme, jinekoloji, cerrahi, kanser riski.

Ahmet K BELLİ* 0000-0003-1552-5697

Okay NAZLI* 0000-0001-8500-5510

*Department of General Surgery, Mugla Sitki Kocman Medical School, Mugla, Turkey

Yazışma Adresi: Ahmet K BELLİ

Adres: Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi A.D. Kötekli, Menteşe, Muğla, Türkiye

e-mail: ahmetbelli@gmail.com

Geliş Tarihi:02/09/2020

Kabul Tarihi:03/01/2021

Introduction

Breast pain is one of the most common complaints, approximately including 45-69% of all women [1-4]. The risk of underlying breast cancer, however rare, arouses anxiety and many women visits breast or general surgeons, gynecologists, or family practitioners to exclude any unfavorable condition. Cyclical pain, related to menses, and non-cyclical pain, not related to menses are the two types of breast pain. Estrogen, progesterone, and prolactin abnormalities are responsible for cyclical breast pain, and pain is usually bilateral and increases in the luteal phase of the menstruation. It usually reported more common than non-cyclical pain and disappears after menopause [5, 6]. On the other hand non-cyclical breast pain is frequently unilateral and can be associated with underlying benign or rarely malignant diseases like cysts, periductal mastitis, Cooper ligament sensitivity, fat necrosis, neoplasia so on [7-9]. Although there are many studies conducted on breast pain, limited number of studies investigated effective factors regarding breast pain[10]. The aim of this study is to determine whether breast pain can be predicted from the patient history and create a model for better diagnosis.

Material and methods

Study Population and Outcome Variables:

We prospectively registered women who admitted to the breast clinic with breast pain between October 2014- February 2017 after obtaining an ethical approval from the local ethics committee.

Patients' age, gender, pain characteristics, past medical history including any breast and/or gynecologic disease, family history of any cancer, regularity of menses, age of menarche, menopausal status, live birth, abort, pregnancy termination (curettage), breastfeeding, smoking and alcohol history, occupational and educational status were questioned. We included any benign or malignant breast disease into the breast disease history and any gynecological benign or malignant disease history into the gynecological disease history.

We collected any malignant disease developed in the first and/or second-degree relatives into the family history of any malignant disease. Any breast cancer in the first and/or second-degree relatives into the family history of breast cancer.

Occupational and Educational Status

We categorized the patient and control group by their occupational and educational status. Occupational status was defined as occupied or not. Educational status was classified as none, primary school, high school, and university degree.

Forming the Control Group:

We provided a questionnaire with the same variables as questioned to the patient group to women who had no breast pain. We selected people who were attending to patients over the age 16 in the hospital to fill out the questionnaires to create the control group.

Exclusion Criteria:

Patients who were less than the age 16, males, and who did not want to contribute to the study were excluded. Women who had breast pain in the control group were excluded from the study.

Statistical Analysis:

We performed the statistical analysis with IBM SPSS Statistics Data Editor 22.0. Two categorical data was compared with chi-square test. A categorical and scale data was compared with an independent samples t-test if the distribution was normal. We run a non-parametric t-test if the distribution was not normal. In the analysis of educational status, we categorized women whose education was less than high school grade or equal or more than high school grade to perform chi-square test. A univariate logistic regression analysis was firstly performed to find the significant variables and then a multivariate analysis was conducted to make a model for prediction of breast pain.

Results

There were 515 women in the study, 215 (41.7%) had breast pain and 300 were taken (58.3%) as controls. Of the 215 women with breast pain, 44 (20.5 %) had cyclic and 171 (79.5 %) had non-cyclic breast pain. Regarding the breast pain and control group, the mean ages were 37.8 (17-76) and 36.4 (16.-71) ($p>0.05$) and median age at menarche were 13.5 (10-17) vs 13.3 (10-19) ($p< 0.05$). Nine (4.2%) vs 31 (10.3%) ($p< 0.05$) women had personal history of any benign or malignant breast disease; 23 (10.7%) vs 4 (1.3%) ($p< 0.05$) had personal history of any benign or malignant gynecologic disease; 31 (14.4%) vs 8 (2.7%) ($p< 0.05$) had family history of breast cancer; 66 (30.7%) vs 68 (22.7%) ($p< 0.05$) had family history of any malignant disease; 9 (4.2%) vs 37 (12.3%) ($p< 0.05$) had alcohol consumption history; 49 (22.8%) vs 112 (37.3%) had equal or higher than university degree in their educational background respectively (table-1).

Table-1: Clinical Features of the Patients with Breast Pain and Control Group

Clinical Features/Patients	Breast Pain Group (n=215) n (%) / median (min-max)	Control Group (n=300) n (%) / median (min-max)	p
Age	37.8 (17-76)	36.4 (16-71)	0.15
Gender	215 (100%)	300 (100%)	
Pain Type Cyclic Non-cyclic	44 (20.5 %) 171 (79.5 %)	N/A	
Personal History of Any Malignant Disease	5 (2.3%)	5 (1.7%)	0.74
Personal History of Any Breast Disease	9 (4.2%)	31 (10.3%)	0.01
Personal History of Any Gynecologic Disease	23 (10.7%)	4 (1.3%)	<0.001
Family History of Breast Cancer	31 (14.4%)	8 (2.7%)	<0.001
Family History of Any Malignant Disease	66 (30.7%)	68 (22.7%)	0.04
Menstruation Regular Irregular	166(77.2%) 49 (22.8%)	234(78%) 66 (22%)	0.83
Median Age at Menarche	13.5 (10-17)	13.3 (10-19)	0.052
Menapausal Status Premenapausal Postmenapausal	174 (80.9%) 41 (19.1%)	231 (77%) 69 (23%)	0.28
Live Birth History	168 (78.1%)	193 (64.3%)	
Abortion History	33 (15.3%)	49 (16.3%)	0.76
Pregnancy Termination (Curettage) History	49 (22.8%)	56 (18.7%)	0.25
Breast Feeding History	156 (72.6%)	184 (61.3%)	0.008
Smoking History	49 (22.8%)	67 (22.3%)	0.9
Alcohol History	9 (4.2%)	37 (12.3%)	0.001
Occupational History Housewife Occupied	136(63.3%) 79 (36.7%)	160 (14.4%)	<0.001
Educational Background None Primary School High School University	5 (2.3%) 124 (57.7%) 37 (17.2%) 49 (22.8%)	1 (0.3%) 113 (37.7%) 74 (24.7%) 112 (37.3%)	<0.001

Chi-square test, non-parametric independent samples t-test, and Mann-Whitney U test. N/A:Not Applicable

Women with breast pain divided into cyclic and non-cyclic breast pain and variables were compared separately with the controls. Personal history of any breast disease, personal history of any gynecological disease, family history of breast cancer, live birth, breastfeeding, and alcohol history, and educational status were the statistically significant variables ($p < 0.05$) in both groups like in the whole breast pain group (table-2).

Table-2: Clinical Features of the patients with cyclic and non-cyclic breast pain compared to the control group

Clinical Features/Patients	Cyclic Breast Pain (n=44; 20.5%) / median (min-max)	p	Non-Cyclic Breast Pain (n=171; 79.5%) / median (min-max)	p	Control Group (n=300) n (%) / median (min-max)
Age	39.5 (21-54)	0.23	37 (17-76)	0.24	36.4 (16-71)
Personal History of Any Malignant Disease	0 (0%)	0.39	5 (2.9%)	0.51	5 (1.7%)
Personal History of Any Breast Disease	0 (0%)	0.02	9(5.3%)	0.06	31 (10.3%)
Personal History of Any Gynecologic Disease	4 (9.1%)	0.001	19 (11.1%)	<0.001	4 (1.3%)
Family History of Breast Cancer	6 (13.6%)	0.04	25 (14.6%)	<0.001	8 (2.7%)
Family History of Any Malignant Disease	12 (27.3%)	0.5	54(31.1%)	0.03	68 (22.7%)
Menstruation Regular Irregular	33 (75%) 11 (25%)	0.66	38(22.2%) 133(77.8%)	0.95	234(78%) 66 (22%)
Median Age at Menarche	14 (10-17)	0.07	13 (10-17)	0.12	13.3 (10-19)
Menapausal Status Premenapausal Postmenapausal	44 (100%) -	N/A	171(100%) -	N/A	231 (77%) 69 (23%)
Live Birth History	35(79.5%)	0.046	133(77.8%)	0.002	193 (64.3%)
Abortion History	8 (18.2%)	0.76	25(14.6%)	0.62	49 (16.3%)
Pregnancy Termination (Curettage) History	13 (29.5%)	0.09	36 (21.1%)	0.53	56 (18.7%)
Breast Feeding History	34 (77.2%)	0.04	122(71.3%)	0.03	184 (61.3%)
Smoking History	8 (18.2%)	0.53	41 (24%)	0.68	67 (22.3%)
Alcohol History	0 (0%)	0.008	9 (5.3%)	0.01	37 (12.3%)
Occupational Status Housewife Occupied	23 (52.3%) 21 (47.7%)	0.48	113(66.1%) 58(33.9%)	<0.001	160 (14.4%)
Educational Background None Primary School High School University	1 (2.3%) 23 (52.3%) 9 (20.5 %) 11 (25 %)	0.04	4 (2.3%) 101(59.1%) 28(16.4%) 38(22.2%)	<0.001	1 (0.3%) 113(37.7%) 74 (24.7%) 112(37.3%)

Chi-square test, non-parametric independent samples t-test, and Mann-Whitney U test. N/A:Not Applicable

We run a multivariate logistic regression analysis to create a model to predict breast pain. Personal history of any breast disease ($p < 0.05$) (OR: 3.72; CI: 1.5-9), personal history of any gynecologic disease ($p < 0.001$) (OR: 0.08; CI: 0.02-0.31), family history of breast cancer ($p < 0.001$) (OR: 0.14; CI: 0.06-0.36) were statistically significant (table-3).

Table-3: Univariate and multivariate analysis of the variables

Variables	Univariate analysis p	Multivariate analysis p	Odds Ratio (95% CI)	β
Age	0.22			
Personal History of Any Malignant Disease	0.59			
Personal History of Any Breast Disease	0.01	0.004	3.72 (1.5-9)	1.31
Personal History of Any Gynecologic Disease	<0.001	<0.001	0.08 (0.02-0.31)	-2.5
Family History of Breast Cancer	0.04	<0.001	0.14 (0.06-0.36)	-1.9
Family History of Any Malignant Disease	<0.001	0.72	1.09 (0.66-1.8)	0.09
Menstruation	0.83			
Age at Menarche	0.052	0.19	1.09 (0.95-1.26)	0.09
Menopausal Status	0.28			
Live Birth History	0.001	0.43	0.68 (0.26-1.77)	-0.38
Abortion History	0.76			
Pregnancy Terminations (Curettage)	0.25			
Breast Feeding Status	0.008	0.58	1.28 (0.53-3.08)	0.24
Smoking history	0.9			
Alcohol history	0.002	0.13	1.89 (0.83-4.31)	0.64
Occupational status	<0.001	0.31	1.3 (0.78-2.18)	0.26
Educational Status	<0.001	0.66	1.6 (0.97-2.65)	-0.38

Discussion

We investigated effective factors to predict breast pain and found that personal history of any breast disease, acted as a protective factor, on the other hand gynecologic disease or family history of breast cancer served as provoking factors for breast pain. Personal history of any malignant disease was not associated with breast pain. The reason that personal history of any breast disease served as a protective factor may be related to reassurance of the patients. Because these patients previously visited a physician and had breast examinations, breast imaging, or even breast biopsy.

The feeling of having breast cancer may be climaxed when the pain emerges so that it may rise patients' anxiety level and they visit breast clinics for further investigation. When doctors see patients with breast pain, they firstly focus on excluding the breast cancer. Therefore, personal history of any breast disease may indicate that the patients were reassured. We did not include the number of previous breast imaging methods into the design of our study because we had not realized the effect of this variable on breast pain. When we finalized our paper, and run the model prospectively on new patients, we realized that presence of previous breast imaging acts as a protective factor. However, further studies are needed to clarify this topic.

Personal history of gynecologic disease and family history of breast cancer were other significant risk factors for breast pain. Women with gynecologic disease history or family history of breast cancer might also have deep concern to have breast cancer so that any true breast pain or chest wall pain might increase their level of anxiety. Therefore, we assume that they visited breast clinics or other physicians more often than women without breast pain.

In the univariate analysis, we found that family history of any malignant disease, live birth, abortion, breast feeding, and alcohol history, occupational and educational status also had significant relation with breast pain. However, these factors may sit on the same pathway so that they were not significant in the multivariate logistic regression analysis. For example, we expect that women with higher educational status are less married or not occupied, have fewer living births or breast-feeding history, or use more alcohol.

Limited number of studies in the literature reported risk factors that may be associated with breast pain. Balci et al [10] indicated that marital status, parity, breast feeding history, family history of breast cancer were related to breast pain. Yilmaz et al [11] studied how much coffee, tea, and cigarette consumption and gynecologic history were effective on breast pain and reported that there was no difference between the breast pain and control group. While Eryilmaz et al [12] were investigating the relation between breast pain and quality of life, they represented that 16% of patients with breast pain had high school or university degree, 77% had stressful life, 13% had regular physical activity, and 23% were using fitting bra. Scurr et al [2] reported that women with advanced age, larger breast cup size, and do less exercise had more breast pain. Influence of exercise on breast pain was investigated by a randomized clinical trial and it reported that women who underwent an exercise program had less breast pain than controls [13]. Barros et al [14] questioned the effect of "explanation and reassurance" to resolve breast pain and they reported that it was successful in 70.2-85% of the patients and recommended that nonpharmacological treatment should be the first option in the treatment of breast pain.

Many women with breast pain have considerable concern for developing breast cancer. Patient history and physical examination is the critical step to perform further laboratory work. In case of a normal physical exam for women who are under the age of breast cancer screening, no study showed any benefit of breast imaging [15]. The risk of having breast cancer for women with breast pain has not been widely studied since 1984. A case control study performed on French women reported that the relative risk of breast cancer in women with cyclic breast pain was 2.12 comparing to women without the disease after adjusting the risk factors [16].

Another study carried on premenopausal breast cancer patients and controls showed women with cyclic breast pain had 1.35 to 3.32 times increased risk of breast cancer [17]. However, modern technology has more accurate breast imaging techniques so that physicians can diagnose high risk lesions for breast cancer nowadays better than the time that breast pain and cancer relation studies were studied.

The limitations of our study are the following: We could not calculate the influence of previous breast imaging, which might have positive influence on the outcome. Moreover, we did not carry out any test to scale stress or anxiety level of the patients, which might also be an effective variable to predict breast pain.

Conclusion: We found that patient history, including personal history of any breast or gynecologic disease or family history of breast cancer, were the effective factors influencing patient behavior to visit breast clinics.

The concern of having breast cancer in women with breast pain seems to be the leading cause to visit breast clinics. We tested our model prospectively in women who presented with a complaint other than breast pain and observed that the model correctly works for the prediction of breast pain. Our future project is to improve and validate this model in a prospective manner with adding a questionnaire for stress or anxiety levels along with calculating the effect of previous breast imaging. Therefore, this model may help to identify patients with breast pain in the community so that we can refer them to an appropriate diagnostic and therapeutic management.

Acknowledgements: We would like to thank Hulya Ozkan, Inan Ozdemir, Gizem S. Demir, and Ugurcan Suner for their technical help.

References

- [1] Masood S, Ader DN, Shriver L. Update on clinical and research issues in cyclical mastalgia. *The Breast Journal*. 1998;4:25-32.
- [2] Scurr J, Hedger W, Morris P, Brown N. The prevalence, severity, and impact of breast pain in the general population. *The Breast Journal*. 2014;20:508-13.
- [3] Ader DN, Browne MW. Prevalence and impact of cyclic mastalgia in a United States clinic-based sample. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1997;177:126-32.
- [4] Leinster S, Whitehouse G, Walsh P. Cyclical mastalgia: clinical and mammographic observations in a screened population. *British Journal of Surgery*. 1987;74:220-2.
- [5] Balleyguier C, Arfi-Rouche J, Haddag L, Canale S, Delalogue S, Dromain C. Breast pain and imaging. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2015;96:1009-16.
- [6] Wang D, Fentiman I. Epidemiology and endocrinology of benign breast disease. *Breast Cancer Research and Treatment*. 1985;6:5-36.
- [7] Kataria K, Dhar A, Srivastava A, Kumar S, Goyal A. A systematic review of current understanding and management of mastalgia. *THE INDIAN JOURNAL of SURGERY*. 2014;76:217-22.
- [8] Preece P, Mansel R, Bolton P, Hughes L, Baum M, Gravelle I. Clinical syndromes of mastalgia. *The Lancet*. 1976;308:670-3.
- [9] Maddox P, Harrison B, Mansel R, Hughes L. Non-cyclical mastalgia: An improved classification and treatment. *British Journal of Surgery*. 1989;76:901-4.
- [10] Balci N, Kantekin V, Sunay D. Mastalji, anksiyete ve ilişkili faktörler: Vaka-kontrol çalışması. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*. 2013;17:8-12.
- [11] Yılmaz EM, Celik S, Arslan H, Deger D. Relation between Mastalgia and Anxiety in a Region with High Frequency of Posttraumatic Stress Disorder. *Journal Of Breast Health*. 2015;11:72-5.
- [12] Yılmaz MA. The Interaction of Mastalgia with Depression and Quality of Life in Turkish Women. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2014;5.
- [13] Genç A, Çelebi MM, Çelik SU, Atman ED, Kocaay AF, Zergeroğlu AM, et al. The effects of exercise on mastalgia. *The Physician and SportsMedicine*. 2017;45:17-21.
- [14] Barros ACS, Mottola J, Ruiz CA, Borges MN, Pinotti JA. Reassurance in the treatment of mastalgia. *The Breast Journal*. 1999;5:162-5.
- [15] Mansel RE. Management of Breast Pain. In: Jay R. Harris MEL, Monica Morrow, C. Kent Osborne, editor. *Diseases of the Breast*. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 52-7.
- [16] Plu-Bureau G, Thalabard J, Sitruk-Ware R, Asselain B, Mauvais-Jarvis P. Cyclical mastalgia as a marker of breast cancer susceptibility: results of a case-control study among French women. *British Journal of Cancer*. 1992;65:945.
- [17] Goodwin PJ, DeBoer G, Clark RM, Catton P, Redwood S, Hood N, et al. Cyclical mastopathy and premenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Research and Treatment*. 1995;33:63-73.

Sezaryen Sonrası Vajinal Doğum Hakkında Kadın Hastalıkları ve Doğum Hekimlerinin Bilgi Düzeyleri ve Görüşleri

Sezaryen Sonrası Vajinal Doğum

Knowledge levels and Opinions of Obstetricians and Gynecologists about Vaginal Birth after Cesarean

Vaginal Birth After Cesarean

Emine ÇELEN*0000-0002-2035-5031
Raziye DESDİCİOĞLU**0000-0002-5190-5083
Elçin İŞLEK SEÇEN*0000-0002-0892-8589
Hüseyin Levent KESKİN*** 0000-0002-2268-3821
Esmâ SARIKAYA**0000-0002-8522-7364
Özlem MORALOĞLU TEKİN***0000-0001-8167-3837

* Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi

** Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Ankara Şehir Hastanesi

*** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir
Hastanesi

Yazışma Adresi: Raziye DESDİCİOĞLU
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Ankara Şehir Hastanesi
E-mail: raziyedesdicioglu@gmail.com

Öz

Amaç: Sezaryen sonrası vajinal doğum (SSVD) hakkında Kadın Hastalıkları ve Doğum hekimlerinin bakış açılarını ve bilgi düzeylerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Araştırmamızda Ankara Şehir Hastanesi bünyesinde, Kadın hastalıkları ve Doğum Hastanesi'nde görev yapan, gönüllü 1 yıl ve üzerinde ihtisas süresi olan asistan ve uzman hekimlere anket formumuzdaki sorular yöneltildi. Hekimlere demografik verilerin dışında 6 soru soruldu. Formumuzda avantajları içeren dört madde ve riskleri içeren üç maddenin yanı sıra hekimin SSVD hakkındaki düşüncesi, SSVD tecrübesi olup olmadığı, hastalarına önerip önermeyeceği soruldu.

Bulgular: Araştırmamıza 157'si asistan hekim ve 60'ı uzman hekim olmak üzere 217 hekim katıldı. Hekimlerin yaşları 24-52 (ort; 30,66±5.70) ve ortalama mesleki tecrübe süresi 1-25 yıl olarak tespit edildi. Araştırmaya katılanların 168 (%77,4) si kadın, 49 (%22,6) si erkek idi. "SSVD olabilir mi?" sorusuna 200 (%99,2) hekim evet cevabı verirken, 10 (%4,6) kişi hayır ve 5(%4,2) kişi bilmiyorum cevabını verdi. Avantajlardan en fazla cevaplananı 194 (%89,4) kişi ile "tekrar abdominal cerrahi olmaması" cevabı idi. Rüptür riskinin ise 208 (%95,9) cevap ile en çok bilgi sahibi olunan risk olduğu görüldü. Hekimlere sorulan, "Hastalarınıza SSVD önerir misiniz?" sorusuna 96 kişi (%44,2) "kararsızım" cevabı verirken, 92 hekim (%42,4) "önermem" ve 29 hekim (%13,4) "öneririm" cevabı verdi. Kararsız olan ve önermem cevabı veren hekimlere "En büyük çekinceniz nedir?" açık uçlu sorusu yöneltildi. Bu soruya 179 hekimin (%82,48) "medikolegal kaygılar" cevabını verdiği görüldü.

Sonuç: Anket sonuçlarımızın gösterdiği bulgulara dayanarak medikolegal endişeler nedeniyle kadın doğum hekimlerinin yarıdan fazlasının SSVD konusunda ikna olmadığı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler; Kadın hastalıkları ve doğum hekimliği, Sezaryen, Sezaryen sonrası vajinal doğum

Abstract

Aim: We aimed to assess the viewpoints and information levels of gynecologists and obstetricians about vaginal birth after cesarean (VBAC).

Material and method: Questions on a survey form were directed to assistant and specialist clinicians employed in gynecology and obstetrics within Ankara City Hospital, who volunteered and had 1 year or more specialization duration. To clinicians were asked 6 questions apart from demographic data. In our form, the clinician's opinion on VBAC, whether they have VBAC experience, whether they would recommend it to their patients, as well as four items containing advantages and three items containing risks were asked.

Results: A total of 217 clinicians, including 157 assistant and 60 specialist doctors, participated in our research. The ages were 24-52 years (mean 30.66 ± 5.70) and mean professional experience duration was 1-25 years (median 3). Among participants, 168 (77.4%) were women and 49 (22.6%) were men. In answer to the question "is VBAC possible?", 200 doctors (99.2%) said yes, while 10 (4.6%) said no and 5 (4.2%) said they did not know. The most frequent response about advantages was 'no repeated abdominal surgery' according to 194 people (89.4%). Rupture risk was the risk that most people were informed of with 208 responses (95.9%). When doctors were asked would they recommend VBAC to their patients, 96 (44.2%) said they were 'undecided', 92 (42.4%) said they 'would not recommend' and 29 (13.4%) said they 'would recommend'. Doctors responding that they were undecided or would not recommend were asked about their greatest hesitation in an open-ended question. It was observed that 179 doctors (82.48%) gave the answer 'medicolegal concerns' to this question.

Conclusion: Based on the findings in our survey results, it appears more than half of obstetricians cannot be persuaded about VBAC due to medicolegal concerns.

Keywords; Cesarean, Obstetrician and gynecologist, Vaginal birth after cesarean

Giriş

Dünyada sezaryen ile doğum sıklığı giderek artmaktadır. Ülkemizdeki son sezaryen oranları Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması(TNSA) 2018 verilerinde %52 olarak bildirilmiştir (1). Artan sezaryen oranlarının en önemli sebebi bir kez sezaryen ile doğuran kadınların %90'ının yine sezaryen ile doğurtulmasıdır (2). Sezaryen sonrası vajinal doğum ortalama(SSVD)%10 oranında kalmaktadır. Sezaryen ile doğuran kadınların hangi şart ve koşullarda vajinal doğum yaptırılacağı çeşitli kılavuzlarda belirtilmektedir (3). Yine bu rehberlerde SSVD uygulamasının avantaj ve dezavantajları ayrıntılı olarak anlatılmaktadır.

Sağlık Bakanlığı Doğum ve Sezaryen Yönetim Rehberi'nde sezaryen sonrası vajinal doğum (SSVD) için; hastanın riskleri de içeren bilgilendirme sonrası SSVD'yi kabul ettiğini ve istediğini belirten onamının kayıtlarda yer alması, önceki sezaryenin alt segment transvers kesi ile yapılmış olması ve bunun kesin biliniyor olması, uterusu sezaryen dışı herhangi bir skar olmaması, pelvik darlık olmaması ve fetüsün 4000 gr üzerinde olmaması, doğumun yapılacağı merkezde sürekli fetal monitorizasyonun yapılabilmesi, acil cerrahi imkanlarının ve kan stok düzeyinin yeterli olması gerektiği belirtilmektedir (4). American College of Obstetrician and Gynecologist (ACOG), SSVD uygulamasının avantaj ve riskleri konusunda bir bilgilendirme formu yayınlamıştır (5). Bu formda iyi yönetilen bir SSVD uygulamasının avantajlarını, tekrar abdominal cerrahi müdahale olmaması, kısa iyileşme süresi, daha az kan kaybı ve azalmış enfeksiyon riski olarak bildirilmiştir. Risklerini ise;komplike olan durumlar için kan kaybı riskinin artması, acil cerrahi riski, uterus rüptürü ve buna bağlı fetal maternal morbidite ve mortalitenin artması olarak belirtmişlerdir. SSVD oranlarının artırılmasında; mevcut koşulların yeterli olması ve hasta uyumunun yanı sıra, hekimin de bu konuda istekli, bilgili olması ve olası komplikasyonların yönetimi konusunda yeterli deneyime sahip olması gerekir. Araştırmayı yapmaktaki amacımız, hekimlerin SSVD konusunda katılımcı olmalarının bu uygulamanın sürdürülmesinde en önemli basamaklardan biri olmasıdır. Branş hekimlerinin konu hakkındaki eksik bilgilerinin asistanlık döneminden itibaren tamamlanması, en çok çekince duydukları konular olan teknik ve hukuki desteğin verilmesi durumunda; hekimlerin SSVD uygulamasına desteklerinin artabileceği düşünülmüştür.

Araştırmamızda kadın doğum eğitimi alan asistan hekimlerin ve kadın doğum uzmanlarının SSVD hakkındaki genel görüşleri, bilgi düzeyleri ve SSVD'ye bakış açıları değerlendirilmiştir.

Materyal Metod

Araştırmamız için Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Anket formu verilen hekimlerin katılım onayları alındı. Araştırmamız 10 Eylül-30 Eylül 2020 tarihleri arasında, Ankara Şehir Hastanesi bünyesinde, Kadın hastalıkları ve Doğum Hastanesi'nde görev yapan, gönüllü 1 yıl ve üzerinde ihtisas süresi olan asistan hekimler ve uzman hekimler arasında yapıldı. Hekimlerin yaş ve mesleki tecrübeleri ile sorulara verdikleri cevaplar kaydedildi. Formumuzda hekimlere SSVD avantajlarını içeren dört madde ve riskleri içeren üç maddenin yanı sıra, SSVD hakkındaki düşüncesi, SSVD tecrübesi olup olmadığı, hastalarına önerip önermeyeceği soruları yöneltildi. Sağlık Bakanlığı Doğum ve Sezaryen Eylemi Yönetim Rehberi ve ACOG'un yayınladığı sık sorulan sorular kılavuzu kullanılarak yeni bir form hazırlandı (4,5).

İstatistiksel analizler SPSS 21.0 (SPSS Inc. Illinois, US) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov- Smirnov testi ile değerlendirildi. Bulguların analizinde tanımlayıcı parametreler, ortalama- standart sapma ve yüzde oranlar kullanıldı. Gruplar arası verilerin karşılaştırılmasında Student t test, korelasyon analizi için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamda P<0.05 olması anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Araştırmamız Eğitim Araştırma-Üniversite birlikte yönetilen 3. Basamak bir sağlık kuruluşunda yapıldı. Araştırmamıza kadın hastalıkları ve doğum uzmanlık eğitimi alan asistan hekimlerden 1 yıl ve üzerinde ihtisas süresi olan gönüllüler ve kadın hastalıkları doğum uzmanı gönüllüler katıldı. Araştırmamıza katılan 217 hekimin 157'si asistan hekim ve 60'ı uzman hekim idi. Hekimlerin yaşları 24-52 (ort; 30,66±5.70) ve ortalama mesleki tecrübe süresi 1-25 yıl olarak tespit edildi. Araştırmaya katılanların 168 (%77,4) si kadın, 49 (%22,6) si erkek idi. Bu veriler tablo 1 de özetlendi.

Tablo 1. Genel özellikler

Yaş	Min-max; 24-52 Ort;SS (30,62±5,70)
Mesleki tecrübe (yıl)	Min-max: 1-25
Kariyer	Asistan Hekim 157 (%72,4) Uzman Hekim 60 (%27,6)
Cinsiyet	Kadın 168 (%77,4) Erkek 49 (%22,6)
SSVD mümkün müdür?	
Evet	200 (%92,2)
Hayır	10 (4,6)
Bilmiyorum	7(3,2)

SSVD; sezaryen sonrası vajinal doğum

Hekimlere yöneltilen "SSVD olabilir mi?" sorusuna 200 (%99,2) hekim evet cevabı verirken, 10 (%4,6) kişi hayır ve 5(%4,2) kişi ise bilmiyorum cevabını verdi. Avantajlarını bilmiyorum cevabını veren hekim sayısı 14 (%6,5) iken, riskleri bilmiyorum cevabı veren hekim sayısı 7 (%3,2) idi. Avantajlardan en fazla, 194 (%89,4) kişi ile "tekrar abdominal cerrahi olmaması" cevabı verildi. Rüptür riskinin ise 208 (%95,9) cevap ile en çok bilgi sahibi olunan risk olduğu görüldü. Tablo'2 de bilgi durumları özetlendi.

Tablo 2. Hekimlerin bilgi ve görüş düzeyleri

Avantajlar	Olumlu bilgi düzeyi		Olumsuz bilgi düzeyi	
	Sayı	%	Sayı	%
Tekrar cerrahi olmama	194	89,4	23	10,6
Erken hareketlenme -iyileşme	126	58,1	91	41,9
Daha az kan kaybı	136	62,7	81	37,3
Daha az enfeksiyon riski	131	60,4	86	39,6
Tüm avantajlar hakkında	118	54,4	99	45,6
Riskler				
Uterusrüptürü -Kanama	208	95,9	9	4,1
Acil cerrahi	171	78,8	46	21,2
Fetalmorbidite risk artışı	158	72,8	59	27,2
Genel sorular	Sayı	%		
Riskli kesi				
Aşağı transvers kesi	12	5,5		
Aşağı vertikal kesi	28	12,9		
Yüksek vertikal kesi	177	81,6		
SSVDtecrübesi olan	111	51,2		
SSVD tecrübesi olmayan	106	48,8		
Acil SSVD tecrübesi	95	43,8		
ElektifSSVD tecrübesi	16	7,4		
SSVD önerir misiniz ?				
Evet	29	13,4		
Hayır	92	42,4		
Kararsızım	96	44,2		

SSVD; sezaryen sonrası vajinal doğum

Tüm avantajlı durumlar hakkında doğru bilgi sahibi olma durumu 4 puan üzerinden değerlendirildiğinde toplam puan asistan hekimler arasında 2,84±1,38 iken; uzman hekimler arasında 3,17±1,36 idi. İki grup arasında avantajlar açısından bilgi düzey farkı izlenmedi (P=0.12). Risk puanlamasında ise,3 puan üzerinden asistan hekimler için ortalama 2.32±0,89; uzman hekimler için ise 2,90±0,39 puana sahip olup iki grup arasındaki fark anlamlı idi (P<0.05). Bu veriler Tablo 3'de özetlendi.

Tablo 3. Asistan hekim ve uzman hekim bilgi düzey farklılıkları

	Asistan hekim	Uzman hekim
Avantaj bilgi puanı	2,84±1,38	3,17±1,36
Riskler bilgi puanı	2.32±0,89	2,90±0,39*

*p<0,05

Kadın hekimler arasında avantajlara ait sorulara verilen doğru cevap ortalaması $3,04 \pm 1,30$ erkek hekimler arasında $2,57 \pm 1,56$ olup iki grup arasında fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($P=0,03$). Risklere ait doğru cevap ortalaması kadın hekimlerde $2,52 \pm 0,81$ ve erkek hekimlerde $2,33 \pm 0,87$ olup fark anlamlı değildi ($P=0,14$). Hekimlerin mesleki tecrübe süreleri ile risk ve avantajlar hakkında bilgi sahibi olma durumları arasında anlamlı pozitif korelasyon izlendi. Daha önce SSVD tecrübesi olan hekim sayısı 111 olup bu vakaların 95'i acil olarak sezaryen alınacak zaman olmaması nedeni ile SSVD uygulaması yaptırdığını ifade etti. Planlı olarak SSVD uygulaması yapan hekim sayısı 16 olup araştırmaya katılan tüm hekimler içinde bu oran %7,4 idi. Hekimlere sorulan 'Hastalarınıza SSVD önerir misiniz?' sorusuna 96 kişi (%44,2) ile "kararsızım" cevabı verirken, 92 hekim (%42,4) "önermem" ve 29 hekim (%13,4) "öneririm" cevabını verdi. Asistan hekimlerde kararsızım cevabı uzman hekimlerden anlamlı olarak fazla idi ($p=0,02$). Bununla birlikte uzman hekimlerde önermem cevabı verenlerin oranı asistan hekim grubuna oranla anlamlı olarak yüksek izlendi (Tablo.4).

Tablo 4. SSVD önerisi

Öneri	Evet	Hayır	Kararsızım
Asistan hekim	19	58*	80*
Uzman hekim	10	34*	19*

SSVD; sezaryen sonrası vajinal doğum
* $p < 0,05$

Kararsız olan ve önermem cevabı veren hekimlere, 'En büyük çekinceniz nedir?' açık uçlu sorusu yöneltildi. Bu soruya 179 hekimin (%82,48) "medikolegal kaygılar" cevabını verdiği görüldü.

Tartışma

Araştırmamız SSVD hakkında kadın hastalıkları ve doğum hekimlerinin bilgi ve görüşlerini değerlendiren ilk çalışmadır. Daha önce yerli ve yabancı literatürde bu konuda yapılmış kapsamlı araştırmaya rastlanmamıştır. Araştırmamızın sonucunda kadın hastalıkları asistan ve uzman hekimlerinin SSVD avantaj ve dezavantajları konusunda belli bilgi düzeylerinin olduğu ancak SSVD uygulamasına düşük oranda katılımcı oldukları gözlenmiştir. SSVD uygulaması için hekimin bu konuda deneyimli, yeterli imkanlara sahip ve istekli olması gerekir.

Sezaryen oranlarının azaltılması kapsamında SSVD uygulama oranlarımızın artırılması bir seçenek olarak değerlendirilmeli ve rutin uygulamada yer almalıdır. Ulusal ve uluslararası kılavuzlar incelendiğinde hasta dosyalarında SSVD uygulamasının yararları ve riskleri hakkında gebe kadına danışmanlık yapılması, bilgi verilmesi ve bakımın tıbbi kayıta yer almasının önemi vurgulanmaktadır (3).

Özellikle önceki sezaryen kesi tipi bilinen ve diğer koşulları sağlayan gebe kadınlara işlemin avantaj ve riskleri anlatılmalı komplikasyon oranları ve yönetim seçeneklerinin uygun olduğu merkezlerde doğum yapmaları teşvik edilmelidir. Sezaryen oranlarının dünya genelinde artışı; hekimlerin sezaryen kararı alırken mutlaka güncel doğum yönetim kılavuzlarının aktif kullanımını zorunlu kılmakta, anne ve bebeğin sağlığını tehdit eden durumlar dışında planlı sezaryen oranlarının azaltılması konusunda daha seçici olmalarını gerektirmektedir. Dünyada birçok ülkenin ve mesleki derneklerin doğum yönetimi, sezaryen ve SSVD ile ilgili bilgi ve önerileri içeren kılavuzları bulunmaktadır. Yüzyılın başında geçerli olan "bir kez sezaryen daima sezaryen" görüşü son yıllarda yerini uygun hasta ve koşullarda SSVD uygulamasının denenmesinin yararlı bir girişim olacağı görüşüne bırakmıştır (3). Ulusal rehberimizde SSVD uygulama koşullarını sağlayan sağlık kuruluşlarının özellikleri, hangi hastalara önerileceği, kimlerde SSVD uygulamasının yapılamayacağı, risk ve yararları ayrıntılı olarak tanımlanmıştır (4). Hastanın da SSVD uygulamasını, tüm bu riskleri bilerek kabul ettiğinin kayıt altına alınması oldukça önemlidir. Tüm koşulların sağlandığı, hastanın da gönüllü olduğu durumlarda kuşkusuz en önemli faktör doğumu yönetecek hekimin bu konuda istekli ve bilgili olması ve hastaya uygulama sürecinde sabırla durumun ilerleyişini anlatması, takip sürecini ve olumsuzluk durumunda yönetimi üstlenecek yetkinlikte olmasıdır. Özellikle eğitim hizmetinin verildiği kurumlarda, asistan hekimlerin daha işin başında iken bu konuda donanımlı yetişmeleri önemlidir. Araştırmamızda asistan hekimlerin uygulamanın risk ve avantajları hakkında belli bilgi düzeyine sahip oldukları ancak riskler konusunda uzman hekimlerden bilgi düzeyi anlamında geri oldukları görülmüştür. Bu her ne kadar beklenen bir durum ise de eğitim programları içinde SSVD uygulamasının daha fazla yer alması sağlanmalıdır. Daha önce sağlık çalışanlarının SSVD hakkında görüşlerini içeren bir araştırma yapılmış olup hekim ve hekim dışı personele yönelik yapılmıştır. Bu araştırmada çeşitli branşlardan 42 doktor araştırmaya dahil edilmiştir. Hekimlerden 34 (%81) 'SSVD olabilir mi?' sorusuna 'Evet' cevabı vermiştir. Bu araştırmada tüm sağlık çalışanlarında ise bu oran %72 olarak bildirilmiştir (2). Bizim araştırmamızda bu oran %99,2 olup farklılığın hekimlerimizin tamamının kadın hastalıkları ve doğum asistan ve uzmanlarından olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Araştırmamızda asistan hekimlerin SSVD önerisi oranının uzman hekimlere göre az olduğu fakat uzmanlarda önermem cevabının daha yüksek olduğu görülmüştür. Buradan edinilen fikir bilgi ve beceri düzeyi arttıkça SSVD uygulamasının artması yerine azalmasıdır. Bu epeyce düşündürücü bir sonuç olarak karşımıza çıkmıştır.

Asistan hekimlerin ilerideki meslek hayatlarında SSVD uygulamasını benimsemeleri için sadece bilgi ve beceri açısından donanımlı olmalarının yetmediği sonucuna ulaşılmıştır. SSVD uygulaması sırasında gelişebilecek olası riskli durumlarda medikolegal açıdan da koşulların iyi bilinmesi ve hekimin hukuki desteğinin olması bu konuda verimliliği arttıracaktır.

Çalışmamızın katılımcı sayısının az olması en önemli kısıtlılığıdır. Ayrıca SSVD tercih etmeyeceğini bildiren hekimlere ayrıntılı olarak gerekçeleri sorulamamıştır. Sonuç olarak doğum yönetiminde yer alan hekimlerin SSVD uygulamasından uzak kalmasının en önemli sebebi bu komplikasyonlar ve buradan doğabilecek medikolegal sorunlardır. Hekimlerin ihtisas eğitiminin başından itibaren bu konuda donanımlı yetişmesi ve komplikasyonların yönetiminde yeterli hissetmelerinin yanı sıra medikolegal açıdan ne ile karşılaşacaklarını net bilmeleri SSVD oranlarına olumlu yansıtacaktır.

Kaynaklar

1. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, Temel Bulgular. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK 2019 Ankara, Türkiye.
2. Gözükara İ, Karapınar O, Hakverdi AU, Kurt R, Demirkıran G. Sezaryen sonrası vajinal doğum: sağlık çalışanlarında bir anket çalışması. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2016; 13(4): 151-53.

3. Erenel Şentürk A, Aksu Pelit S. Sezaryen Sonrası Vajinal Doğum: Neden ve Hangi Koşullarda? Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2017; 6(3):235-42.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. Doğum ve Sezaryen Eylemi Yönetim Rehberi. Ankara: Damla Matbaacılık, 2010
5. <https://www.acog.org/patient-resources/faqs/labor-delivery-and-postpartum-care/vaginal-birth-after-cesarean-delivery>

Primer Apendiks Tümörlerin Klinikopatolojik ve Prognostik Değerlendirilmesi

Clinicopathological and Prognostic Evaluation of Primary Appendix Tumors

Merih ALTIOK* 0000 0002 1840 7947

Haluk TÜMER** 0000 0002 0383 3353

*Cukurova University, Faculty of Medicine,
Department of Surgical Oncology, Adana, Turkey

**Seyhan Government Hospital, Department of
General Surgery, İstanbul, Turkey

Yazışma Adresi: Merih ALTIOK

Cukurova University Faculty of Medicine

Department of Surgical Oncology

ADANA/TURKEY

E mail: merihaltiok@gmail.com

Geliş Tarihi: 12/11/2020

Kabul Tarihi: 15/02/2021

Öz

Amaç: Akut apendisit (AA) nedeni ile yapılan apendektomi en sık uygulanan acil cerrahi ameliyattır. Apendektomi spesmenlerinde primer apendiks tümörleri sıklıkla insidental olarak %0,9-1 oranında tanı alır. Apendiks tümörleri sıklıkla enterosit epitel hücreleri(adenokanser), nöroendokrin hücre (karsinoid tümör) veya goblet hücrelerinden köken alır. Kliniğimizde akut apendisit ön tanısı ile ameliyat ettiğimiz ve patoloji sonucu primer apendiks tümör olan hastaların sonuçlarını irdelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde apendektomi yapılan 4750 hastanın dosyası elektronik ortamda retrospektif olarak incelendi. Histopatolojik değerlendirme sonucunda Apendiks primer tümör tanısı konulan 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özelliklerinden yaş ve cinsiyet, tümör karakteristik özelliklerinden ise tümör tipi, tümör boyutu, yerleşim yeri, lenfovasküler invazyon, ki-67 pozitifliğine bakıldı. Radyolojik değerlendirmede ameliyat öncesi ultrasonografi(USG) ve bilgisayarlı tomografi(BT) tetkik bulguları incelendi.

Bulgular: Histopatolojik değerlendirmede 15 hastaya apendiks primer tümörü tanısı konuldu. Hastaların 8'i erkek 7'si kadın, ortalama yaş 41,6(sd+/-18,23) idi. 13 hasta açık cerrahi 2 hasta laparoskopik yöntemle ameliyat edildi. Hastalarda laparoskopik cerrahiden açığa dönüş olmadı. 3 hastanın apendiksinde perforasyon vardı. Patolojik incelemede 9 hasta karsinoid tümör, 5 hasta düşük gradeli apendiks müsinöz neoplazi(DGAMN) ve 1 hasta apendiks müsinöz kanser(AMK) tanısı aldı.

Sonuç: Primerapendiks tümörleri sıklıkla insidental olarak tanı almaktadır. En sık görülen tip karsinoid tümörlerdir. Ameliyat öncesi değerlendirmelerde Apendiks kök yerleşimli, mezoapendiks invazyonu izlenen ve 2 santimetreden büyük tümörlere sağ hemikolektomi uygulanabilir. Apendiks müsinöz neoplazilerinde temiz cerrahi sınır ile yapılan apendektomiler küratif tedavi için yeterli olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Apendiks müsinözneoplazi, Apendiksprimer tümör, Karsinoid tümör

Abstract

Objective: Appendectomy performed for acuteappendicitis (AA) is the most common emergency surgical operation. In appendectomy specimens, primary appendix tumors are often diagnosed incidentally at a rate of 0.9-1%. Appendix tumor soft en originate from enterocyteepi the lial cells (adenocarcinoma), neuroendocrine cells (carcinoid tumor) or goblet cells. We aimed to examine the results of patients who were operated on in our clinic with a pre-diagnosis of acute appendicitis and whose pathology result was primary appendix tumor.

Material and Method:Thefiles of 4750 patientswhounderwentappendectomy in ourclinicwereretrospectivelyanalyzedelectronically. Patientsover 18 years of agewhowerediagnosed as primarytumor of theappendix as a result of histopathological evaluation were included in the study

Age and gender from demographic characteristics of the patients, tumor type, tumor size, location, lympho vascular invasion, ki-67 positivity were evaluated. In the radiological evaluation, preoperative ultrasonography(USG) and computed tomography findings were examined.

Results: In histopathological evaluation, 15 patients were diagnosed with primary tumor of the appendix. 8 of the patients were male and 7 were female, the average age was 41.6 (sd+/-18,23). 13 patients were operated by open surgery and 2 patients by laparoscopic method. There was no return from laparoscopic surgery in patients. 3 patients had perforation in the appendix. In pathological examination, 9 patients were diagnosed with carcinoid tumor, 5 patients with low-grade appendix mucinous neoplasia (LGAMN) and 1 patient with appendiceal mucinous cancer (AMC).

Conclusion: Primary appendix tumors are often diagnosed incidentally. The most common type is carcinoid tumors. In the preoperative evaluations, surgical treatment can be safely applied with the hemicolectomy in masses larger than 2 centimeters, with appendix root localization, mesoappendix invasion. In appendiceal mucinous neoplasms, appendectomy with clean surgical margins are sufficient for curative treatment.

Keywords: Appendix mucinous neoplasia, Appendix primary tumor, Carcinoid tumor

Giriş

Akut apendisit (AA) nedeni ile yapılan apendektomi en sık uygulanan acil cerrahi ameliyattır. AA'ın 3. ve 7. dekatta görülme sıklığı pik yapar. İştahsızlık, bulantı, epigastrik başlangıçlı ve sağ alt karın bölgesine yer değiştiren ağrı tipik bulgularıdır. AA'ın ayırıcı tanısında birçok hastalık olması ve farklı anatomik yerleşimler nedeni ile negatif apendektomi oranları %11,8-20,6 arasında değişmektedir.(1,2) Primer apendiks tümörlerine tüm apendektomi spesmenlerinin %0,9-1 de rastlanır.(3) Apendiks tümörleri sıklıkla enterosit epitel hücreleri (adenokanser), nöroendokrin hücre(karsinoid tümör) veya goblet hücrelerinden köken alır. Apendiks lenfoması ve mezenkimal sarkomları çok daha nadir görülen tümör tipleridir.(3) Apendiks adenokarsinomları apendiks tümörlerinin yaklaşık %20'sini oluşturur. Apendiks adenokanserleri musin sekresyonuna göre müsinoz veya nonmüsinoz olarak ayrılır.(4) Müsinoz form en sık görülen tipidir.(5) 2016 yılında Uluslararası periton kanser onkologları tarafından yayınlanan rehberde apendiks müsinoz neoplazileri (AMN) düşük grade, malign ve malign potansiyeli bilinmeyen grup olarak ayrılmıştır.(6)

İyi diferansiye AMN'de apendektomi tedavide yeterli olmakla birlikte, mezoapendiks invazyonu, çekum invazyonu, lenf nodu tutlumu ve yüksek grade tümörlerde sağ hemikolektomi, intraperitoneal kemoterpi(IPEK) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi(HIPEK)'de önerilmektedir(7). Nöroendokrin tümörler (NET) enterokromafin hücre kökenli olup, ince barsak ve rektumudan sonra en sık apendikte görülmektedir(8). Apendiks tümörlerinin yaklaşık %65'ini NET olan karsinoid tümörler oluşturur. Sıklıkla spesifik bir bulgu vermezler. Tümör boyutu genellikle 1 cm küçük olup apendiks uç kısmında yerleşirler. Tümör boyutu ve yerleşim yeri uygulanacak cerrahi tedavi ve hastalığın prognozu ile doğrudan ilişkilidir(9). Nadiren semptomatik olan vakalarda, klinik bulgulardan tümörün salgıladığı seratonin ve vazoaktif maddeler sorumludur(10). Diğer apendiks tümörlerine göre daha genç yaşlarda görülür(11). Goblet hücre kökenli kanserler çok nadir rastlanan tanısı zor ve prognozu kötü olan grubu oluşturur(12). 2010 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan Apendiks Nöroendokrin Tümör (ANET) sınıflama sisteminde Goblet hücreli tümörler tip 3 NET olarak tanımlanmıştır(13). Apendiks tümörleri sıklıkla lümenin obstrüksiyona uğraması ile AA tanısı konulup ameliyat sonrası insidental olarak tanı alırlar. Nadir görülen bu tümörler uygulanan cerrahi, ameliyat sonrası nüks, hastalısız sağ kalım ve toplam sağ kalım süreleri ile ilgili kliniğimizde primer apendiks tümör tanısı alan hastalarımızı sonuçlarını irdelemeyi amaçladık.

Yöntem

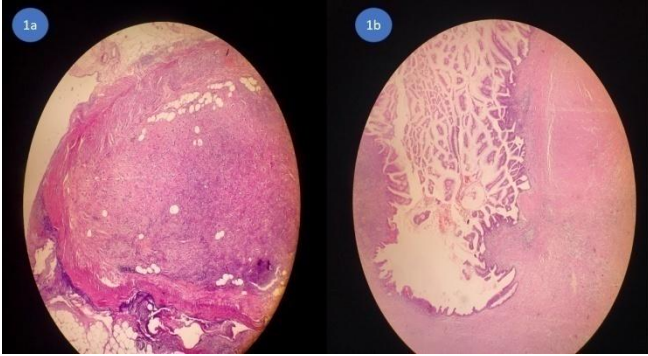
Kliniğimizde apendektomi yapılan 4750 hastanın dosyası elektronik ortamda retrospektif olarak incelendi. Histopatolojik değerlendirme sonucunda Apendiks primer tümör tanısı konulan 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. 18 yaş altı ve apendiks primer tümörü olmayan vakalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastaların veri tabanı, tıbbi dokümanlar ve ameliyat notları değerlendirildi. Hastaların demografik özelliklerinden yaş ve cinsiyet, tümör karakteristik özelliklerinden ise tümör tipi, tümör boyutu, yerleşim yeri, lenfo vasküler invazyon, ki-67 pozitifliğine bakıldı. Radyolojik değerlendirmede ameliyat öncesi ultrasonografi(USG) ve bilgisayarlı tomografi tetkik bulguları incelendi. Klinik açıdan ise uygulanan cerrahi işlem ve survey değerlendirmeleri yapıldı. Elde edilen veriler SPSS 21 ile analiz edildi. Hastaların yazılı onamları alınmıştır. Çalışma helsinki deklarasyonuna göre yapılmış, lokal etik kurulundan onay alınmıştır.

Bulgular

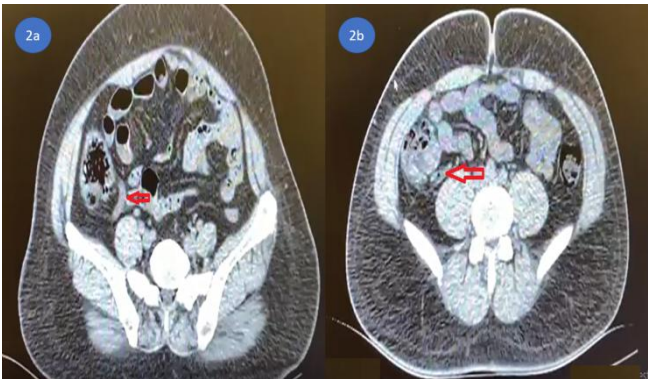
Ocak 2010 –Temmuz 2020 tarihleri arasında akut apendisit nedeni ile ameliyat edilen 4750 hastanın verilerine ulaşıldı. Histopatolojik değerlendirmede 15 hastaya apendiks primer tümörü tanısı konuldu. Hastaların 8'i erkek 7'si kadın, ortalama yaş 41,6(sd+/-18,23) idi. 9 hasta spinal anestezi, 6 hasta genel anestezi altında ameliyat edildi. 13 hasta açık cerrahi 2 hasta laparoskopik yöntemle ameliyat edildi. Hastalarda laparoskopik cerrahiden açığa dönüş olmadı.

3 hastanın apendiksinde perforasyon vardı. Patolojik incelemede 9 hasta karsinoid tümör, 5 hasta düşük gradeli apendiks müsinözneoplazi(DGAMN) ve 1 hasta apendiks müsinöz kanser(AMK) tanısı aldı. (Resim 1a-1b) Karsinoid tümör tanılı hastaların tümör yerleşim yerleri; 6 hastada apendiks distalinde, 2 hastada orta kısımda ve 1 hastada proksimalde idi. Bu grupta ortalama tümör boyutunun 8 milimetre (sd+/-4,4) olduğu görüldü. DGAMN'li 4 hastanın distalde 1 hastada orta bölümde, AMK'li hastada ise apendiks orta bölümünde idi. DGAMN ve AMK vakalar için ortalama tümör boyutu 20,1 milimetre(sd+/-8,4) ölçüldü.(Tablo1) Karsinoid tümör tanılı hastaların Ki-67 değerleri ortalama 1.7(sd+/-1,3) olarak belirlendi. Cerrahi tedavi olarak 2 hastaya sağ hemikolektomi ve 13 hastaya apendektomi uygulandı.(Tablo2) Ameliyat öncesi radyolojik değerlendirme için 7 hastaya batin USG yapıldı. 5 hasta akut apendisit ile uyumlu bulgu izlendi. 2 hastaya batin BT önerildi. 8 hastaya ameliyat öncesi tanı amaçlı batin BT tetkiki yapıldı.(Resim2a-2b) 6 hasta akut apendisit ile uyumlu olarak değerlendirilirken 2 hastada olası apendiks tümörü veya akut apendisit olarak yorumlandı. 15 hastadan 3'ünün öldüğü tespit edildi. 1 hastanın trafik kazası, 1 hastanın kalp yetmezliği ve 1 hastanın da kalp krizi nedeni ile öldüğü belirlendi. Apendiks tümörü ile ilişkili ölüm izlenmedi.

Resim 1a: Hematoksilin eosin boyalı kesitlerde apendiks karsinoid tümör lamina propria da sınırlı muskularis propria intantk 1b:Hematoksileneosin boyalı kesitler apendiks müsinöz neoplazi lezyon mukozada sınırlı izlenmiştir.



Resim 2a: Histopatolojik değerlendirme sonucu apendiks müsinöz neoplazi tanısı konulan hasta. Ameliyat öncesi çekilen batin BT görüntüsü ile akut apendisit ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.2b: Histopatolojik değerlendirme sonucu apendiks karsinoid tümör tanısı konulan hasta. Ameliyat öncesi çekilen batin BT görüntüsü ile akut apendisit ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.



Tablo 2: Klinik, cerrahi tedavi ve histopatolojik veriler

Yaş	Cinsiyet	Tümör tipi	Tümör Boyutu	Tümör Yeri	Ki-67	Cerrahi Teknik	Cerrahi Tedavi	Perforasyon
38	E	Karsinoidtm	13	Orta	1	Açık	Apendektomi	Yok
57	K	Karsinoidtm	8	Uç	2	Açık	Apendektomi	Yok
31	E	Karsinoidtm	15	Kök	2	Açık	Sağ Hemikolek.	Yok
21	K	Karsinoidtm	9	Uç	5	Açık	Apendektomi	Yok
31	E	Karsinoidtm	4	Uç	1	Açık	Apendektomi	Yok
63	K	Karsinoidtm	3	Uç	2	Açık	Apendektomi	Yok
73	E	Karsinoidtm	10	Uç	1	Açık	Apendektomi	Yok
60	K	Karsinoidtm	8	Uç	1	Açık	Apendektomi	Var
22	E	Karsinoidtm	2	Orta	1	Laparsk.	Apendektomi	Yok
24	E	DGAMN	18	Uç	Yok	Laparsk.	Apendektomi	Yok
22	E	DGAMN	10	Uç	Yok	Açık	Apendektomi	Yok
64	E	DGAMN	20	Uç	Yok	Açık	Apendektomi	Yok
28	K	DGAMN	30	Orta	Yok	Açık	Apendektomi	Yok
55	K	DGAMN	13	Uç	Yok	Açık	Apendektomi	Var
36	K	AMK	30	Orta	Yok	Açık	Sağ Hemikolek.	Var

DGAMN: Düşük grade apendiks müsinöz neoplazi, AMK: Apendiks müsinöz kanser

Tablo 2: Klinik, cerrahi tedavi ve histopatolojik veriler

Özellik	Değer
Cinsiyet	7 Kadın 8 Erkek
Yaş	41.6 (sd+/-18,23)
Laparoskopik/Açık	2/13
Perfore/non Perfore	3/12
Tümör Tipi	
Karsinoid	9
DGAMN	5
AMK	1
Ortalama tümör çapı	
Karsinoid	8 milimetre (sd+/-4,4)
DGAMN+AMK	20,1 milimetre(sd+/-8,4)

*Veriler ortalama ± SD olarak verilmiştir. **Medyan (min-max) olarak verilmiştir. HG:Hiper emezis gravidarum

Tartışma

Apendiks primer tümörleri nadir görülür ve akut apendisit klinik bulguları ile semptom verip sıklıkla histopatolojik inceleme sonrasında tanı konulur. Tüm apendektomi spesmenlerinde primer tümör ile karşılaşılma oranı %0,9-1 aralığındadır. Kliniğimizde bu oranı %0.31(15/4750) olarak bulduk. Ameliyat öncesi apendiks tümörü tanısını genellikle konulamamaktadır. Çalışmamızda 2 hastada akut apendisit şüphesi ile ameliyat öncesi alınan kesitsel görüntülemelerde apendiks tümöründen şüphelenilmiştir. Diğer tüm vakalar ameliyat öncesinde akut apendisit tanısı konulmuş ve patolojik değerlendirme neticesinde tümör tanısı almışlardır. Primer apendiks tümörleri içerisinde en sık karsinoid tümörler görülür. Yaklaşık %60-65'ini oluşturur(9,14). 15 hastanın 9'unda karsinoid tümör tespit edilmiş olup %60 oran literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Apendiks karsinoid tümörleri 30-40'lı yaşlarda ve kadın cinsiyette daha sık görülmektedir. Karsinoid tümör vakalarımızın ortalama yaşı 44 olmakla birlikte 5'i erkek ve 4'ü kadın idi. Hastaların cinsiyet dağılımını yayınlanmış çalışmalardan farklı olarak erkeklerde daha sık olduğu tespit edildi(15). Karsinoid tümörler sıklıkla apendiks uç kısmında görülür ve genellikle 1 cm de küçük boyuttadır(16). Hastalarımızın %66'sında tümör uç kısımda, %22'si(2 hasta) orta ve %11(1 hasta)kök kısmında idi. 9 hastanın 7'sinde(%77) 1 cm den küçük olduğu görüldü. Tümör yerleşim yeri ve boyutu ile literatürde belirtilen bilgiler ile uyumlu idi.

Tümör boyutu, yerleşim yeri, invazyon varlığı, lenf nodu metastazı ve proliferasyon indeksi önemli prognostik göstergelerdir. Tümör boyutunun 2 cm üstünde olması durumunda %40 varan sistemik yayılım bildirilmiştir. Bu nedenle apendiks kök kısmından kaynaklanan, 2 cm'den büyük tümörlerde sağ hemikolektomi önerilmektedir(8). 1 ila 2 cm arası boyutta tümör varlığında yapılacak cerrahi tedaviye karar vermede mezoapendiks tutulumu, lenfo vasküler invazyon, mitotik indeks, cerrahi sınır ve proliferasyon indeksi-Ki-67 düzeyleri değerlendirilmelidir(11). Onbeş milimetre çapta ve apendiks kök yerleşimli tümörü olan hastaya sağ hemikolektomi yapılmıştır. 6 hastada uç ve 2 hastada orta bölümde yerleşim göstermiştir. Tümör çapı 2 santimetre altında olan bu vakalara mitotik indekslerin ve ki-67 düzeyleri düşük saptanmıştır. Cerrahi sınır pozitifliği, mezoapendiks tutulumu ve lenfo vasküler invazyon olmayan bu hastalarda apendektomi sonrası ikinci cerrahi girişim yapılmamıştır. 2 santimetreden küçük tümörler %95 oranda metastaz yapmaz. Metastaz en sık etkilenen organ karaciğerdir(17). En büyük tümör boyutu 15 milimetre olan hastalarda herhangi bir sistemik metastaz tespit edilmemiştir. Karsinoid tümör tanısı alan 9 hastanın 3'ünün kanser dışı nedenlerle öldüğü belirlendi. Hastalarada nüks tespit edilmedi. Sağ olan hastalarda ortalama takip süresi 45,5(sd+/-36,2) ay olarak belirlendi.

Karsinoid tümör tanılı sağ hemikolektomi yapılan hastada takip süresi 28 ay olup nüks görülmemiştir.

Histopatolojik inceleme ile insidental tümör saptanan tüm hastalarda ameliyat öncesinde senkron tümör olmadığını göstermek için kolonoskopi yapılmalıdır(11). Senkron NET taraması için rektum, ince barsak ve mide GIST taranması önerilmektedir(18).

AMN sınıflaması ve tedavisi ile ilgili tam bir konsensus bulunmamaktadır. Apendektomi, sağ hemikolektomi, debulking + HIPEK, kemoterapi sonrası yanıt alınan hastalarda debulking + HIPEK uygulanabilir. AMN histopatolojik olarak düşük grade müsinöz apendiks neoplazi(DGAMN), yaygın peritoneal apendiks adenomüsinöz (YPAM) ve peritoneal musinöz karsinamatozis (PMK) olarak sınıflandıran çalışmalar bulunmaktadır. Tedavide DGAMN için apendektomi, YPAM hastalarda debulking ve HIPEK, PMK vakalarında neoadjuvan kemoterapiye yanıt alınması durumunda debulking ve HIPEK önerilmektedir(19).

Fornier ve arkadaşları yaptıkları çalışmada DGAMN'li hastalarda apendektomi ile sağ hemikolektomi arasında sağkalım ve rekürrens üzerine anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir(20). Foster ve arkadaşları da çalışmalarında cerrahi sınıra vurgu yaparak temiz sınırla yapılan rezeksiyonlarda rekürrens ve sağ kalım üzerine anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir(21). AMN rekürrens ve survey üzerine etkil olan faktörler; un diferansiye hücre, yüksek mitotik aktivite kök yerleşimli tümör, tümör boyutu, lenf nodu metastazı, perforasyon, yüksek grade ve un diferansiye tümör hücrelerinin varlığıdır. Çalışmamızda 5 hastamızda DGAMN tanısı konulmuştur. Tüm hastaların cerrahi sınır değerlendirmesinde tümöral hücre görülmemiştir. Temiz cerrahi sınır sağlanan hastaların tümünde nüks, hastalıkla ilişkili mortalite ve morbiditeye rastlanmamıştır.

DGAMN'li hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranları %95-98 oranında belirtilmektedir(22). Hastaların ortalama takip süresi 74,6(sd+/-39,5)ay olup hiçbir hastada rekürrens ve ölüm görülmemiştir. Temiz cerrahi sınır ile apendektomi yapılan DGAMN'li hastalarda ek cerrahi girişime gerek kalmamaktadır.

Cerrahi sınırdaki tümör izlenen hastalarda ve yaygın hastalık varlığında geniş cerrahi sınır ile rezeksiyona(sağ hemikolektomi, peritoneal rezeksiyon) eklenen HIPEK tedavisinin rekürrens ve sağ kalım üzerine anlamlı avantaj sağlamaktadır(23). Çalışmamıza dahil olan DGAMN 5 hastada cerrahi temiz olması, lokal ileri hastalık bulguları tespit edilmediği için geniş cerrahi eksizyon ve HIPEK tedavisi uygulanmamıştır. Apendektomi spesmenlerinde apendiks adeno kanserlerine çok nadir rastlanır. Literatürde %0,08 oranında tespit edildiği bildirilmektedir (24). Apendiks adenokanserleri 5 farklı histolojik tipe ayrılmaktadır.

Müsinöz adenokanser (%37), kolonik tip adenokanser %25, taşlı yüzük hücreli kanser %4, Malign miks karsinoid tümör %20 ve goblet hücreli karsinoid %14 oranında görülmektedir. Çalışmamızda 4750 apendiks spesmeni içerisinde 1 (%0,002) vakada müsinöz kanser tespit ettik. Ameliyat öncesi görüntülemelerde olası apendiks tümörü-akut apendisit olarak değerlendirilen vakada apendiks orta bölümde 30 milimetre tümör izlenmiştir. Operasyon sırasında perforasyon tespit edilen, mezoapendiks tutulumu olmayan vakada seroza invazyonun olduğu görüldü. Hastaya sağ hemi kolektomi yapıldı.

Apendiks adeno kanserlerinde senkron ve metakron tümör insidansı yüksektir (25). Hastanın ameliyat sonrası dönemde yapılan kolonoskopik tetkikinde 2. Tümör odağı görülmedi. Adeno kanser tanısı konulan hastalarda endoskopik yöntemler ve kesitsel görüntüleme yöntemleri ile gastrointestinal sistemin incelenmesi unutulmamalıdır.

İnsidental apendektomiler sonrası histopatolojik incelemeler sonucunda malignite tanısı konulabileceği unutulmamalıdır. Ameliyat öncesi görüntüleme yöntemlerinde akut apendisit ve malignite ayrımı yapılamayan vakalarda dikkat edilmesi gerekebilir. Çalışmanın retrospektif olarak yapılmış olması kısıtlılık olarak değerlendirilmiştir.

Kaynaklar

1. A. Bhangu, C. Richardson, A. Torrance, et al., Multi centre observational study of performance variation in provision and outcome of emergency appendicectomy, *Br. J. Surg.* 100 (9) (2013) 1240–1252.
2. S.A. Seetahal, O.B. Bolorunduro, T.C. Sookdeo, et al., Negative appendectomy: a 10- year review of a nationally representative sample, *Am. J. Surg.* 201 (4) (2011 Apr) 433–437.
3. Smeenk RM, vanVelthuysen ML, Verwaal VJ et al. Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: A population based study. *Eur J Surg Oncol*2008;34:196–201.
4. P.J. Pickhardt, A.D. Levy, C.A. RohrmanJr., A.I. Kende, Primary neoplasms of the appendix: radiologic spectrum of disease with pathologic correlation, *Radiographics* 23 (3) (2003) 645–662.
5. Pai RK, Longacre TA. Appendiceal mucinous tumors and pseudomyxoma peritonei: histologic features diagnostic problems, and proposed classification. *AdvAnatPathol.* 2005; 12(6):291–311.
6. Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, et al. A consensus for classification and pathologic reporting of pseudo myxoma peritonei and associated appendiceal neoplasia. *Am J SurgPathol.*2016;40:1426.
7. Foster JM, Sleightholm RL, Wahlmeier S, Loggie B, Sharma P, Patel A. Early identification of DPAM in at risk low grade appendiceal mucinous neoplasm patients: a new approach to surveillance for peritoneal metastasis. *World J SurgOncol.*2016;14:17.
8. D. Moris, D. I. Tsilimigras, S. Vagios et al., “Neuroendocrine neoplasms of the appendix: a review of the literature,” *Anticancer Research*, vol. 38, no. 2, pp. 601–611, 2018.
9. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, et al. The NANETS consensus guide line for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the jejunum, ileum, appendix, andcecum. *Pancreas.* 2010;39:753–66
10. Abdelaal A, El Ansari W, Al-Bozom I, et al. Frequency, characteristics and outcomes of appendicular neuroendocrine tumors: A cross-sectional study from an academic tertiary care hospital. *AnnMedSurg(Lond)* 2017;21:20–4.
11. N. Pawa, A. K. Clift, H. Osmani et al., “Surgical management of patients with neuro endocrine neoplasms of the appendix: appendectomy or more,” *Neuroendocrinology*, vol. 106, no. 3, pp. 242–251, 2018.
12. R.E. Rossi, T.V. Luong, M.E. Caplin, et al., Goblet cell appendiceal tumors—management dilemmas and long-termoutcomes, *Surg. Oncol.* 2015; 24: 47–53.
13. I. Nagtegaal, et al., The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system, *Histopathology*2019;76: 182–188.
14. Yilmaz M, Akbulut S, Kutluturk K, Sahin N, Arabaci E, Ara C, et al. Unusual histopathological findings in appendectomy specimens from patients with suspected acute appendicitis. *World J Gastroenterol*2013;19:4015–22.
15. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J ClinOncol*2008;26:3063–72.
16. Cakar E, Bayrak S, Bektas H, et al. Carcinoid tumor of the cecum presenting with acute appendicitis: a casereport. *Chirurgia*2015;110:171-4.
17. O. Rorstad, “Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastro intestinal tract,” *Journal of Surgical Oncology* 2005; 89: 151–160.
18. D. H. Kuiper, W. A. GracieJr., and H. M. Pollard, “Twenty years of gastrointestinal carcinoids,” *Cancer*, 1970; 25: 1424–1430.
19. Walid L. Shaib, A,DRitaAssi, et al. Appendiceal Mucinous Neoplasms: Diagnosisand Management, *Oncologist.* 2017 Sep;22(9):1107-1116.
20. Fournier K, Rafeeq S, Taggart M, et al. Low grade appendiceal mucinous neoplasm of uncertain malignant potential prognostic factors and implications for treatment and follow up. *AnnSurgOncol.*2017;24:187-193.
21. Foster JM, Gupta PK, Carreau JH, et al. Right hemicolectomy is not routinely indicated in pseudomyxoma peritonei. *AmSurg.* 2012;78: 171-177
22. Guaglio M, Sinukumar S, Kusamura S, et al. Clinical surveillance after macroscopically complete surgery for lowgrade appendiceal mucinousneoplasms (LAMN) with or with out limited peritoneal spread: long term results in a prospective series. *AnnSurgOncol.* 2018;25: 878-884.
23. Li X, Zhou J, Dong M, Yang L. Management and prognosis of low grade appendiceal mucinous neoplasms: a clinico pathologic analysis of 50 cases. *Eur J SurgOncol.* 2018;44:1640-1645
24. Collins DC. 71,000 human appendix specimens: a final report, summarizing forty years’ study. *Am J Proctol*1963;14:265–81.
25. Cortina R, McCormick J, Kolm P, et al. Management and prognosis of adenocarcinoma of the appendix. *DisColonRectum*1995;38:848–52.

The Association of Lung Cancer and Type 2 Diabetes Mellitus in COPD Phenotypes: Comparative Study

KOAH Fenotiplerinde Akciğer Kanseri ve Tip 2 Diyabet Mellitus İlişkisi: Karşılaştırmalı Çalışma

Burcu YORMAZ* 0000-0001-6563-8337

* Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Göğüs hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Yazışma Adresi: Burcu YORMAZ

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs

Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

E-mail adresi: burcyormaz@gmail.com

Geliş Tarihi: 08/02/2021

Kabul Tarihi:09/04/2021

Abstract

Introduction: We aimed to investigate the relationship of lung cancer with phenotypes of Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Method: This retrospective analysis was applied on type 2 diabetic patients with COPD. Non-emphysematous type COPD with T2DM and lung cancer associated with JAK-STAT and ERK pathways which plays a role in inflammation and apoptosis. Totally 1764 patients have evaluated and 396patient which have COPD with T2DM were evaluated in different phenotypes. Logistic regression analysis was performed to estimate β , ORs and 95% CIs for lung cancer and for each histological subtype associated with COPD phenotypes.

Results: The emphysematous phenotype of COPD significantly correlated with the risk of lung cancer (OR 1.00, 95% CI 0.94-1.27)and histological subtypes (OR 2.11, 95% CI 2.02-3.75) than non emphysematous phenotype COPD. Squamous carcinoma and small cell lung cancer (SCLC) were observed in emphysema phenotype patients than non emphysematous phenotype (OR 1.84, 95% CI 1.36–2.11;OR 1.75, 95% CI 1.44–2.65).

Conclusion: Emphysematous phenotype of COPD with T2DM is an independent risk factor for lung cancer and histological subtypes and also haselevated lung cancer risk than non emphysematous phenotype significantly.

Keywords: COPD, phenotypes, lung cancer, quantitavite computed tomography, emphysema

Öz

Giriş: Çalışmamızda Akciğer kanserinin, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ile tip 2 diabetes mellitus (T2DM) fenotipleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Metod : Bu retrospektif analiz, KOAH'lı tip 2 diyabetik hastalara uygulanmıştır. T2DM'li amfizematöz olmayan tip KOAH ve akciğer kanseri arasındaki ilişki inflamasyon ve apoptozda rol oynayan JAK-STAT ve ERK yollarıyla ilişkilidir. Toplam 1764 hasta değerlendirildi ve T2DM ile KOAH olan farklı fenotiplerde 396 hasta değerlendirildi. Akciğer kanseri için ve KOAH fenotipleriyle ilişkili her histolojik alt tip için β , OR'leri ve% 95 CI'leri analiz etmek için lojistik regresyon analizi gerçekleştirildi.

Sonuçlar: KOAH'in amfizematöz fenotipinde, amfizematöz olmayan fenotip'e göre akciğer kanseri riski (OR 1.00,% 95 CI 0.94-1.27) idi ve histolojik alt tipler arasında ise (OR 2.11,% 95 CI 2.02-3.75) anlamlı ilişki mevcuttur. Amfizematöz fenotipli hastalarda amfizemli olmayan fenotipe göre skuamöz karsinom ve küçük hücreli akciğer kanseri daha sıklıkla (SCLC) gözlemlendi (OR 1.84,% 95 CI 1.36–2.11; OR 1.75,% 95 CI 1.44–2.65).

Sonuç : T2DM'li amfizematöz KOAH fenotipi, akciğer kanseri ve histolojik alt tipler için bağımsız bir risk faktördür ve ayrıca amfizematöz olmayan fenotipe göre akciğer kanseri riski önemli ölçüde artmıştır.

Anahtar Kelimeler : KOAH, fenotipler, akciğer kanseri, kantitatif bt, amfizem

Introduction

Lung cancer and COPD are common and intertwined diseases with each other. Lung cancer is a prominent mortality cause all over the World [1,2]. Studies have shown that the risk of developing lung cancer increases significantly in COPD patients. The risk of lung tumorigenesis in COPD patients is considered to increase up to five fold and also cross-sectional studies have shown that 30-70% of patients with lung cancer cases have coexist with COPD [3,4].

Recently, some studies have investigated the relationship between COPD and Type 2 diabetes mellitus (T2DM). T2DM is a widespread disease and usually hide its structure under the umbrella of subclinical chronic inflammation and also a major reason of morbidity and mortality all over the world. Some researchs have detected that T2DM, are frequently seen in patients with COPD.

Several researchs have investigated the possible physiopathological reasons between two diseases, found some proofs such as imbalance of inflammation, oxidative stress, and genetic predisposition. However, the main logical mechanisms still unclear and needs to be investigated more [5,6]. Lung cancer is defined as abnormal and uncontrolled cell proliferation, angiogenesis and invasion. On the other hand, COPD is described as permanent pulmonary function loss and airflow limitation [7,8]. Thin section Thorax CT (TST-CT) is a radiologic method which is used for evaluating and also describing the COPD phenotypes [9]. We aimed to investigate the relationship between lung cancer and COPD phenotypes with T2DM for in this study, we have revealed the significant correlation between both of the diseases and also found significant association between COPD phenotypes and histological subtypes of lung cancer.

Subjects and study protocol

Participants

The electronic files of 1764 patients were identified and included for review. Present study was conducted in the tertiary pulmonology Clinic of university hospital and also approved by the local ethics committee of Selçuk University School of Medicine (decision numbered 2020/173). Since the study was a retrospective study, consent form was not obtained from the patients. Patients were hospitalised between 2015 March to June 2020. All of the patients underwent pulmonary function tests (PFT) and Thin section thorax CT scans.

Excluding criteria

Patients without T2DM, with impaired fasting glucose, regardless of steroid therapy, applied high dose glucocorticoid, maintenance dose of prednisone orally, COVID 19 therapy, BMI > 40 kg/m² and, history of endocrinopathies, asthma-COPD overlap syndrome (ACOS), history of asthma, tuberculosis, bronchiectasis, lung resection, intra alveolar pulmonary fibrosis were excluded.

Patients with taking therapy of inhaled glucocorticoids were also included [10]. The diabetic profiles of the participants which were depends on clinical and laboratory history achieved within 6 months before the stay in hospital (including fasting plasma glucose and HbA1c).

Identification of Lung cancer and subtypes

Lung cancer was diagnosed according to pathology outcomes, and also was classified as squamous-cell carcinoma (SCC), small-cell lung cancer (SCLC), adenocarcinoma, large-cell carcinoma, adenosquamous carcinoma, neuroendocrine carcinoma, carcinoid tumors, and unclassified histological types. The extraction of lung cancer diagnosis was performed by ten year experienced thorax radiologist and pulmonologist based on TST-CT and clinical knowledges.

Quantification of emphysema with TST-CT

All CT examinations were performed with a 256 multislice thin section CT scanner (Siemens, Erlangen, Germany) at a radiation exposure of 100 mAs. A thorax radiologist reviewed and committed the CT scans. Scans were performed to participants in the supine position, and at the end of the inspiration.

All images were screened at standard mediastinal Windows (level, 35 Hounsfield unit (HU); width, 450 HU) and lung windows. All of the evaluations were assessed by two blind thorax radiologist with 10 years' experience. Both of the radiologists were blinded to each other [11].

Pulmonary Function Test

Pulmonary function tests of patients were reached from the recorded information in the spirometry device. Spirometric tests performed by a certified and experienced technician according to American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) criteria were evaluated. All spirometric examinations were carried out using a single pulmonary function testing system (Germany). The results of patients who underwent post-bronchodilator spirometric test were evaluated. Inhaled 400 µg β₂-agonist (salbutamol) aerosol (metered-dose inhaler) with a spacer was used and the test was repeated 20 min later. Patients with post-bronchodilator FEV₁/FVC < 0.70 were evaluated as COPD [12].

Identification of COPD phenotypes

A thorax pulmonologist categorized the phenotype of COPD presence and severity by the help of "TST-CT 3 Dimension" for scoring according to validated criteria of Fleischner Society. Due to the aim of knowledge analysis, patients were separated into two categories:

1) emphysema, 2) non-emphysema. Severity of disease in whole lung was evaluated by using the scoring system.

Statistical Analyses

All statistical analyses were carried out using R Version 3.6.0 (www.r-project.org). $p < 0.05$ was considered statistically significant. Continuous variables are presented as mean \pm standard deviation or median (interquartile range). Anderson Darling test was used to assess data normality and Levene test was performed to test variance homogeneity. Statistical difference according to parameters such as age, BMI etc. was investigated between the COPD Phenotypes using student's t test, Mann Whitney-U test and Fisher exact test. Chi-square and Fisher's exact test was used to compare the differences in proportions of cancer subtypes between the Emphysema and Non-emphysema dominant groups. We also compared the most common cancer subtypes in emphysema dominant phenotype with regard to emphysema score, bmi, smoking, FEV₁ (ml and %) and FEV₁ / FVC (%) using Welch and Kruskal Wallis test.

Multivariable logistic regression was used to estimate OR and 95% CI for COPD or COPD phenotypes. Univariate analysis was performed on age, gender, Body mass index (BMI), smoking situation, existence of COPD, COPD grade, and COPD phenotype as independent variables. These modalities were assessed with logistic regression model for obtaining the actual results. $P < 0.001$ was accepted as statistically significant.

Results

Participants characteristics

A total of 396 patients were retrospectively collected between 2015 March to June 2020. The characteristics of participants are shown in Table 1. There was no significant difference detected in age, gender, BMI or smoking status between lung cancer patients and non cancer group (Table 1). Prevalence of COPD was detected significantly higher in lung cancer patients (36.0%) according to control group (27.7%, $P < 0.001$). Histological subtypes found assquamous carcinoma(115(25.1%)),SCLC (46(10%), Adenocarcinoma224 (48.9%), neuroendocrine carcinoma 28(0.6%), Large cell carcinoma and adenosquamous carcinoma 20(0.3%) and unclassified carcinoma 1 (0.2%). Furthermore most of the lung cancers were determined at early stage (Table 1).

Totally, 192 emphysema and 204 non-emphysema dominant phenotypes participants were detected as COPD. Ratio of lung cancers subtypes which were detected in emphysematous phenotype were squamous and small cell lung cancers (SCLC), furthermore adenocancer was significantly higher in non-emphysematous phenotype. Other subtypes of lung cancer for COPD phenotypes are demonstrated in Table 2 (Figure 1.2).

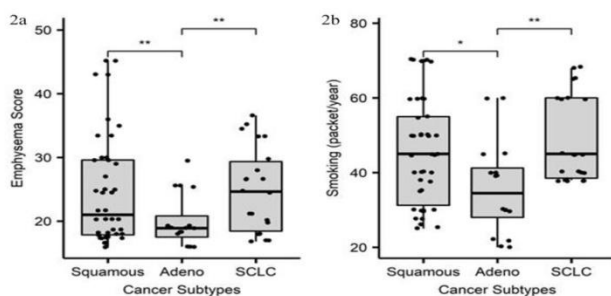


Figure 2A. Relationship between emphysema score and cancer subtypes in emphysema dominant phenotype
Figure 2B. Relationship between smoking and cancer subtypes in emphysema dominant phenotype

Table 1 Characteristics of Participants

	Lung Cancer	Non Lung Cancer	P-value
	n:928	N:836	
Age, years (mean \pm SD)	63.46 \pm 9.5	61.42 \pm 5.28	0.593
BMI, kg/m ² (mean \pm SD)	24.75 \pm 4.21	22.26 \pm 2.78	0.117
Gender, n (%)			0.084
male	675	565	
female	253	271	
Smoking status, n (%)			0.438
Current and ex-smokers	526	472	
Non-smokers	402	364	
COPD			
Absent	532	605	<0.001
Present	396 (42.6%)	231(27.7%)	<0.001
mild	195	184	<0.001
moderate	154	32	<0.001
severe	37	5	<0.001
Visual based type			
Emphysematous	192	72	<0.001
Non-emphysematous	204	49	<0.001
Histologic subtype, n (%)			
Squamous Carcinoma	115	NA	
SCLC	46	NA	
Adeno Carcinoma	224	NA	
Neuroendocrine Carcinoma	28	NA	
Large-cell Carcinoma	11	NA	
Adenosquamous Carcinoma	9	NA	
Carcinoid Tumors	4	NA	
Unclassified Carcinoma	1	NA	
Lung cancer stage, n (%)			
I	375	NA	
II	53	NA	
III	21	NA	
IV	9	NA	

Note: unclassified subtypes include sarcomatoid carcinoma and pulmonary melanoma.

Abbreviations: BMI, body-mass index; SCLC, small-cell lung cancer; LCNC, largecell

neuroendocrine carcinoma; NA, not applicable,COPD:Chronicobstructive pulmonary disease, $p < 0.001$ was considered statistically significant

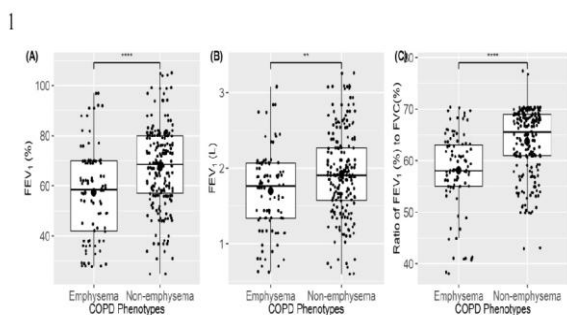


Figure 1. FEV₁ (%), FEV₁(ml) and FEV₁/FVC differences between phenotypes

Table 2 Characteristics of COPD phenotypes

Parameters	Emphysematous (n=192)	Non-emphysematous (n=204)	p-value
Age (years)	63.89 ± 8.32	63.07 ± 7.94	0.996
Sex, n (%)			0.567
Male	182 (94%)	190 (93%)	
Female	10 (6%)	14 (7%)	
BMI (kg/m ²) (mean ± SD)	23.98 ± 4.81	25.52 ± 6.87	0.483
Smoking Status			0.548
Current and ex-smokers	115(59%)	125(61%)	
Non-smokers	77(41%)	79(49%)	
Pulmonary Functions			
AC (mean ± SD)	131.3±5.1	154.6±4.3	<0.001
FEV ₁ (L)(mean ± SD)	1.46±0.5	1.91±0.7	<0.001
FVC (L)(mean ± SD)	2.65 ± 0.6	2.94 ± 0.8	<0.001
FEV ₁ / FVC (%) (mean ± SD)	55.0±9.6	64.9±4.7	<0.001
pCO ₂ (mmHg)	41.3 ± 7.2	41.4 ± 8.4	0.994
pO ₂ (mmHg)	59.5 ± 5.3	60.7 ± 6.8	0.924
Histologic subtype, n (%)	141 (73.4%)	124(60%)	
Squamous Carcinoma	56(39.5%)	36(29.0%)	0.463
Adeno Carcinoma	21(14.8%)	31(25.0%)	0.138
SCLC	14(9.9%)	6(4.8%)	0.172
Neuroendocrine Carcinoma	15 (10.6%)	6 (4.8%)	0.095
Large-cell Carcinoma	6 (3.1%)	3 (2.4%)	0.594
Adenosquamous Carcinoma	2(1.4%)	3(2.4%)	0.728
Carcinoid Tumors	2(1.4%)	2(1.6%)	0.826
Unclassified Carcinoma	7(4.9%)	4(3.2%)	0.693
Non Lung Cancer	18(12.7%)	33(26.6%)	0.384

Abbreviations: AC, airway collapse; BMI, body-mass index; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; LCNC, large-cell neuroendocrine carcinoma; SCLC, small-cell lung cancer; NA, not applicable. Data are presented as mean ± standard deviation, p < 0.001 was considered statistically significant

Associations between COPD and lung cancer risk

In univariate analysis, the elevated risk of lung cancer has a relationship with the existence of COPD (OR 2.42, 95% CI 2.13–2.86, <0.001). Age, gender, BMI, and smoking-status, diabetes were determined as independent risk factors for lung cancer when evaluated by Multivariable analysis (Table 3). The ERK pathway of was took a role in alveolar structures in lung which lead to emphysematous type COPD. Furthermore pathway of JAK-STAT is known to be effective in the inflammation .

Table 3 Risk factors for lung cancer

	Univariate analysis			Logistic regression@		
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
COPD	2.42	2.13–2.86	<0.001	2.75	2.37–3.49	<0.001
COPD Grade	2.14	1.75–2.43	<0.001	2.31	1.84–2.45	<0.001
Emphysematous	3.58	2.64–5.58	<0.001	4.24	2.18–6.54	<0.001
Non-Emphysematous	2.06	1.68–4.23	<0.001	2.15	2.10–3.85	<0.001
Age	1.15	0.85–1.18	0.110	1.20	0.78–1.32	0.605
BMI	1.12	1.05–1.18	<0.001	1.18	1.03–1.43	<0.001
Gender	1.23	0.84–1.56	0.059	1.42	1.08–1.68	0.001
Smoking situation	0.87	0.65–1.24	0.735	1.02	0.87–1.35	0.988
T2DM	1.26	1.08–1.64	<0.001	1.52	1.25–1.72	<0.001

Notes: COPD:Chronic obstructive pulmonary disease, COPD phenotype , and non-emphysema-dominant COPD phenotype Age, BMI, gender, T2DM and smoking status were common variables of models, p < 0.001 was considered statistically significant.

Abbreviation: BMI, body-mass index, T2DM:Type 2 Diabetes mellitus.

Relationships between COPD and risk of different lung cancer subtypes

Lung cancer subtypes are presented in Table 4. Patients who have some subtypes of lung cancer were highly correlated with COPD disease according to patients who have without COPD.SCLC, adenocarcinoma, neuroendocrine carcinoma, Large-cell Carcinoma,Adenosquamous Carcinoma, Carcinoid tumors were the widespread subtypes of lung cancer associated with COPD respectively.

Furthermore, these mentioned subtypes were significantly elevated and also correlated with the COPD severity, and uncontrolled type 2 diabetes.

Table 4 Risk of histological subtypes of lung cancer in emphysematous COPD phenotype than non emphysematous type

	OR	95% CI	P-value
All subtypes	2.11	2.02–3.75	<0.001
Squamous carcinoma	1.84	1.36–2.11	<0.001
adenocarcinoma	0.58	0.34–2.18	0.453
SCLC	1.75	1.44–2.65	<0.001
Neuroendocrine carcinoma	0.46	0.25–1.94	0.578
LCNC	0.83	0.54–2.74	0.782
Adenosquamous Carcinoma	0.66	0.34–1.72	0.859
Carcinoid Tumors	0.82	0.32–1.66	0.632
Unclassified Carcinoma	0.85	0.63–1.88	0.739
Non Lung Cancer	1.01	0.78–2.81	0.758

Notes: Each lung cancer subtype was analyzed separately. Multivariable logistic regression model variables: emphysema-dominant phenotype of COPD, age, BMI , sex , and smoking status. Abbreviations: BMI, body-mass index; SCLC, small cell-lung cancer; LCNC, large cell neuroendocrine carcinoma; NA, not applicable, p < 0.001 was considered statistically significant.

Relationship between COPD phenotypes and risk of specific lung cancer histological subtypes

In present research, COPD disease was separated into two phenotypes: Emphysematous and non-emphysematous. The emphysematous type showed elevated risk of lung cancer two fold than non emphysematous type, respectively (OR 4.24, 95% CI 2.18–6.54; OR 2.15, 95% CI 2.10–3.85)(Table 3).

Furthermore, both of the phenotypes have increased the risk for some subtypes of lung cancer, such as SCC, SCLC and adenocarcinoma. Patients who were diagnosed as non-COPD were eliminated for clarifying the differences between both phenotypes. Logistic regression analysis showed that patients who have emphysematous COPD phenotype had substantially elevated risk for lung cancer according to non-emphysematous group participants, (adjusted OR 2.11, 95% CI 2.02–3.75), particularly for SCC and SCLC (adjusted OR 1.84, 95% CI 1.36–2.11; adjusted OR 1.75, 95% CI 1.44–2.65). Other subtypes of lung cancer have showed no significant difference among the phenotypes (Table 4).

Association of COPD and type 2 diabetes

Patients who were diagnosed with COPD have higher risk of T2DM compared to patients with non COPD (RR = 1.23, 95% CI 1.16–1.45) (Table 5). Furthermore T2DM patients with emphysematous type COPD have significantly higher risk than non emphysematous phenotype.

Distribution of patient characteristics by glycemic status are shown in Table 6. All of the patients have regularly controlled T2DM as showed by HbA1c, Fasting insulin (FI) and HOMA-IR which were 9.09 ± 1.73%, 8.24 ± 1.71%, 21.04 ± 9.46 IU, 15.72 ± 8.71 IU, 6.9 ± 0.6, 6.2 ± 1.0 respectively. While the mean T2DM disease duration was 12.99 ± 6.54 and 10.87 ± 6.75 years respectively.

T2DM patients with emphysematous type COPD have more duration of T2DM than non emphysematous type COPD. According to other medical conditions, emphysematous type COPD patients were more likely than non emphysematous patients to suffer from hypertriglyceridemia (Triglyceride (mg/dl) 247.16 ± 21.91, 187.78 ± 15.07, total cholesterol 153.52 ± 52.25, 209.04 ± 44.24 mg/dL, HDL 49.71 ± 8.4, 39.5 ± 11.53, LDL 113.42 ± 38.66, 127.52 ± 33.37 mg/dL).

There is a significant elevation detected in HbA1c (%), Fasting insulin (IU) and HOMA-IR levels in emphysematous type COPD patients. On the other hand fasting blood glucose (FBG) levels were determined non significant between the groups (Table 6).

Table 5 Association of COPD Phenotypes and T2DM

	β	O R	95% CI	P-value
COPD	0,207	1.2 3	1.16–1.45	<0.001
Non COPD	0,512	1.6 7	1.02–5.24	0.438
Emphysematous phenotype COPD	0,009	1.0 1	0.94–1.27	<0.001
Non Emphysematous phenotype COPD	0,683	1.9 8	1.11–6.22	0.634

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, p < 0.001 was considered statistically significant

Table 6 Distribution of patient characteristics by glycemic status

	Emphysematous (mean ± SD)	Non-Emphysematous (mean ± SD)	P-value
Age (years)	63.89 ± 8.32	63.07 ± 7.94	0.996
BMI (kg/m ²)	23.98 ± 4.81	32.52 ± 6.87	0.483
FBG (mg/dl)	242 ± 16	232 ± 13	0.624
HbA1c (%)	9.09 ± 1.73	8.24 ± 1.71	<0.001
Fasting insulin (IU)	21.04 ± 9.46	15.72 ± 8.71	<0.001
HOMA-IR	6.9 ± 0.6	6.2 ± 1.0	<0.001
Total cholesterol (mg/dl)	153.52 ± 52.25	209.04 ± 44.24	0.427
HDL (mg/dl)	49.71 ± 8.4	39.5 ± 11.53	0.571
LDL (mg/dl)	113.42 ± 38.66	127.52 ± 33.37	0.649
Triglyceride (mg/dl)	247.16 ± 21.91	187.78 ± 15.07	<0.001
Diabetes duration (years)	12.99 ± 6.54	10.87 ± 6.75	0.024
Exercise level (applied person/ week)	24.36 ± 2.44	16.45 ± 3.75	0.548
Alcohol use (person)	5.16 ± 4.16	8 ± 3.52	0.624
Smoking (person)	77.21 ± 5.62	79.15 ± 6.18	0.723
Duration of ICS use (>14 days)	67.26 ± 3.28	73.56 ± 4.53	0.684

The homeostasis model assessment index (HOMA-IR) was measured by fasting plasma insulin and glucose level divided to 22.5. BMI: body mass index, HbA1c: hemoglobin A1c, HOMA-IR: homeostasis model assessment-insulin resistance, FBG: Fasting blood glucose, p < 0.001 was considered statistically significant.

Discussion

This study investigated the relationship between histological lung cancer subtypes in COPD phenotypes with T2DM and also found that lung cancer has higher incidence in patients who were emphysema-dominant type COPD with hyperglycemic T2DM. Furthermore Pulmonary functions (included FVC% and FEV1%) were inversely correlated with the impaired glucose tolerance of T2DM patients.

T2DM is common comorbidity in COPD disease still all over the world. Rasmussen et al revealed that T2DM prevalence was nearly 30% in COPD patients. Mannino et al. showed that T2DM has frequently seen in Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) stage 3/4 patients and also progressed the pulmonary functions inversely [14,15]. Present study is the first retrospective study for evaluating the relationship between COPD phenotypes with T2DM and lung cancer.

COPD has two phenotypes such as chronic bronchitis (non-emphysematous) and emphysematous. Phenotype of emphysema is defined by the demolition of alveolar molecules, gradually decreasing of pulmonary elasticity, which leads to shortness of breath, increase in mucus accumulation, long-term tiredness and cough [16,17].

The pathogenesis of emphysematous type COPD mainly come up from permanent exposure to toxic gases or particules which lead to chronic inflammation. According to these external factors, accumulated neutrophils influx into the airways, contribute to the increasing of oxidant-antioxidant, protease-antiprotease imbalance and resulted as tissue remodeling and apoptosis [18].

The elevated inflammatory reply may be impressed by signal transduction pathways such as extracellular regulated kinases (ERK) pathways (which is activated by proinflammatory cytokine and lead to inflammation) that are involved in regulating the expression of many inflammatory genes [19,20]. Many researchs have been demonstrated that the pathway of ERK was contribute to emphysematous situation in alveolar structures in lung. Another pathway commonly known to be effective in the inflammation genesis is Janus kinase signal transducer and activator of transcription pathway (JAK-STAT). The JAK-STAT pathway is activated by proinflammatory cytokines (such as TNF- α , IL6), lead to inflammation and airway destruction in COPD patients [21-24]. Furthermore Murakami et al. found that matrix metalloproteinase (MMP)-9 expression (which plays significant role in the establishment of emphysematous lung disease) has a relationship with the development of lung cancer which is detected in emphysematous type pulmonary structures. Smoking encourage the inflammation of airway and remodeling the small airways, also lead to decline in airflow. Moreover decline of airflow is known to be a major risk factor for the formation of lung cancer. Tobacco consumption may cause pulmonary emphysema and also encourage airflow obstruction [25]. Genetic susceptibility was defined as the major and also significant mechanism underlying between T2DM risk and COPD. Furthermore a large nationwide cohort twin study demonstrated that detected specific genetic locus correlation between COPD and T2DM was 43%.

Inflammatory markers and oxidative stress are demonstrated as the major factors which can lead to T2DM progression. Resistant and continuous hyperglycemia amplify the activation of reactive oxygen species and mediators of inflammation which cause to corruption of beta cell function, insulin resistance and lead to T2DM [26]. At the same time increased level of inflammation mediators and oxidative stress markers have a correlation with COPD patients who have insulin resistance [27,28]. COPD is known to be related with some comorbidities such as hypertension, cardiac disease and T2DM. T2DM is defined as the defect of blood glucose balance due to insulin resistance and pancreatic beta cells dysfunction. As a consequence, T2DM has lead to serious complications such as macrovascular (cardiovascular) and microvascular (nephropathy, retinopathy and neuropathy) [29]. Parappil A et al., found that T2DM can elevate the progression of COPD and COPD-associated mortality [30]. Researchs have showed that elevated blood glucose level create significant converse effects on pulmonary function (reduced pulmonary elastic recoil, increased muscle weakness and/or inflammation). In this respect, researchs have showed that pulmonary function tests are negatively effected to patients with T2DM [31]. Moreover, Lange et al. revealed that forced expiratory volume in 1 s (FEV 1) and forced vital capacity (FVC) outcomes were found to be lower in diabetic patients [32].

With regard to declined pulmonary function in diabetic patients, postmortem researchs have showed that the basal membranes of the alveoli are substantially thicker (which lead to restrictive changes in the pulmonary structure and reduced lung function) in T2DM patients than controls [33]. Cancer is an epigenetic disease. Silencing of tumor suppressor genes by DNA methylation and histone deacetylation plays an significant role in cancer pathogenesis such as triggering the apoptosis and inhibiting angiogenesis. Epigenetic variations, such as transformation particularly in histone deacetylase 2 activity (which plays a significant role in triggering the apoptosis and inhibiting angiogenesis), have been showed in COPD and T2DM. There was a relationship demonstrated with emphysematous phenotype of COPD and T2DM due to the inhibition of autophagy [34,35]. Inoue et al. revealed that cell adhesion molecule 1 (CADM1) which was expressed by alveolar structures and pancreatic islet cells has been increased in emphysematous phenotype COPD and T2DM diseases and these structures effected each other correlately [36]. On the other hand Hersh et al. found that non-emphysematous type COPD patients with T2DM have higher prevalence than emphysematous type COPD. The main marker of airflow limitation is defined in small airways, however Hersh et al. accepted large airway disease as non-emphysematous type COPD according to thorax CT outcomes, not used pulmonary function test for identification of COPD types. They decided that systemic inflammation is more in non-emphysematous type however JAK-STAT and ERK pathways associated researchs showed that inflammation is mainly elevated in emphysematous type [37,38]. T2DM and malignancy are two main common diseases which embracing all over the world, leading mortality and disrupting the quality of life [39]. Epidemiological researchs showed that T2DM is a common annoying illness for some cancer types, pancreatic and lung cancer [40]. Yuan et al. found genetic predisposition between to T2DM and pancreatic cancer and also fasting insulin (FI) levels correlated with pancreatic and lung cancer. Furthermore increased CADM1 ectodomain shedding is a possible pathophysiological pathway shared by emphysematous type lung disease and T2DM [36,41]. Present study has some limitations that the identification of COPD types were established according to the outcomes of TST-CT and not with a pathological result. However TST-CT can be utilized for estimating the damage in the pulmonary structures [42]. Secondly, according to electronic medical record, and wrongly identification may possible. Thirdly, accuracy rate of the outcomes are limited due to lower patient number.

Conclusions

We revealed that patients with emphysematous type COPD with T2DM subjects have elevated risk of lung cancer, due to using the same pathways in the pathophysiology of inflammation. Future researchs about COPD may lighten the pathophysiology absolutely and prevent the potential risk of emphysematous type COPD patients with T2DM who may be exposed to lung cancer are needed.

References

- Siegel RL, Miller KD et al. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7–30.
- Chen WQ, Zheng RS, Zeng HM et al. Epidemiology of lung cancer in China. *Thorac Cancer.* 2015;6(2):209–215
- Dai J, Yang P, Cox A, et al. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: From a clinical perspective. *Oncotarget.* 2017;8(11):18513.
- Loganathan RS, Stover DE, Shi Wet al. Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer. *Chest.* 2006;129(5):1305-12.
- Young RP, Hopkins RJ, Christmas Tet al. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *European Respiratory Journal.* 2009;34(2):380-6.
- Lee CT, Mao IC, Lin CH et al. Chronic obstructive pulmonary disease: a risk factor for type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Eur J Clin Invest.* 2013;43(11):1113–9
- Houghton AM. Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(4):233–245.
- de-Torres JP, Sanchez-Salcedo P, Bastarrika G, et al. Telomere length, COPD and emphysema as risk factors for lung cancer. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1601521.
- MacNee W. Computed tomography-derived pathological phenotypes in COPD. *Eur Respir J.* 2016;48(1):10–13.
- de Vegt F, Dekker JM, Jager Aet al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: the Hoorn study. *JAMA* 285(16):2109– 2113. <https://doi.org/10.1001/jama.285.16.2109>
- [Kloth C, Thaiss WM, Ditt H et al. Segmental bronchi collapsibility: computed tomography-based quantification in patients with chronic obstructive pulmonary disease and correlation with emphysema phenotype, corresponding lung volume changes and clinical parameters.](#) *Thorac Dis.* 2016 Dec;8(12):3521-3529. doi: 10.21037/jtd.2016.12.20.PMID: 28149545
- Henschke CI, Mccauley DI, Yankelevitz DF et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Cancer* 1999; 354:99–105
- Society F, Austin JHM, Hogg JCet al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. *Radiology* 2015; 277.
- Rasmussen SM, Brok J, Backer V et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Copd.* 2018;15(5):526–35.
- Mannino DM, Thorn D, Swensen A et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J.* 2008;32(4):962–9.
- M.K. Han, M.T. Dransfield, F. Martinez, Chronic obstructive pulmonary disease: definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging, *UpToDate* (2016) 1–47.
- Nice Guidelines, Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s :diagnosis and management, *Chronic Obs. Obs. e Pulm. Dis. Ine Pulm. Dis. Over . 16s Diagnosis Manag.* (2010), pp. 1–31.
- A. Sharafkhaneh, N. a Hanania, V. Kim, Pathogenesis of emphysema: from the bench to the bedside, *Proc. Am. Thorac. Soc.* 5 (2008) 475–477, <https://doi.org/10.1513/pats.200708-126ET>
- J. Lee, V. Taneja, R. Vassallo, Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms, *J. Dent. Res.* 91 (2012) 142–149, <https://doi.org/10.1177/0022034511421200>.
- M. Ogura, M. Kitamura, Oxidant stress incites spreading of macrophages via extracellular signal-regulated kinases and p38 mitogen-activated protein kinase, *J. Immunol.* 161 (1998) 3569–3574.
- J.M. Kyriakis, J. Avruch, Mammalian MAPK signal transduction pathways activated by stress and inflammation: a 10-year update, *Physiol. Rev.* 92 (2012) 689–737, <https://doi.org/10.1152/physrev.00028.2011>.
- M.H. Kaplan, STAT signaling in inflammation, *JAK-STAT* 2 (2013) e24198, <https://doi.org/10.4161/jkst.24198>.
- L. Yew-Booth, M.A. Birrell, M.S. Lauet al. JAKSTAT pathway activation in COPD, *Eur. Respir. J.* 46 (2015) 843–845, <https://doi.org/10.1183/09031936.00228414>.
- M. Severgnini, S. Takahashi, L.M. Rozoet al. Activation of the STAT pathway in acute lung injury, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 286 (2004) L1282–92, <https://doi.org/10.1152/ajplung.00349.2003>.
- Kishi K, Gurney JW, Schroeder DR et al. The correlation of emphysema or airway obstruction with the risk of lung cancer: a matched case-controlled study. *Eur Respir J* 2002;19:1093.
- Meteran H, Backer V, Kyvik KO et al. Comorbidity between chronic obstructive pulmonary disease and type 2 -diabetes: a nation-wide cohort twin study. *Respir Med.* 2015;109(8):1026–30.
- Machado FVC, Pitta F, Hernandez NAet al. Physiopathological relationship between chronic obstructive pulmonary disease and insulin resistance. *Endocrine.* 2018;61(1):17–22.
- Bolton CE, Evans M, Ionescu AA et al. Insulin resistance and inflammation - a further systemic complication of COPD. *Copd.* 2007;4(2):121–6.
- Azuma M, Chin K, Yoshimura C et al: Associations among chronic obstructive pulmonary disease and sleep-disordered breathing in an urban male working population in Japan. *Respiration* 2014; 88: 234–243..
- Parappil A, Depczynski B, Collett Pet al. Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD. *Respirology* 2010; 15: 918–922.
- Shah SH, Sonawane P, Nahar P et al. Pulmonary function tests in type 2 diabetes mellitus and their association with glycemic control and duration of the disease. *LungIndia* 2013; 30: 108–112.
- Lange P, Parner J, Schnohr P et al. Copenhagen City Heart Study: longitudinal analysis of ventilatory capacity in diabetic and nondiabetic adults. *Eur Respir J* 2002; 20: 1406–1412.
- Esposito K, Nappo F, Marfella Ret al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002; 106: 2067–2072.
- Bodas M, Patel N, Silverberg D, et al. Master autophagy regulator transcription factor EB regulates cigarette smoke-induced autophagy impairment and chronic obstructive pulmonary disease–emphysema pathogenesis. *Antioxid Redox Signal* 2017; 27: 150–167.
- Mukherjee A, Morales-Scheihing D, Butler PC, et al. Type 2 diabetes as a protein misfolding disease. *Trends Mol Med* 2015; 21: 439–449.
- Inoue T, Hagiyama M, Yoneshige A et al., Increased ectodomain shedding of cell adhesion molecule 1 from pancreatic islets in type 2 diabetic pancreata: correlation with hemoglobin A1c levels, *PLoS One.* 2014 Jun 25;9(6):e100988. doi: 10.1371/journal.pone.0100988. eCollection 2014.
- Hersh CP, Jacobson FL, Gill R et al. Computed tomography phenotypes in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2007, 4(4):331–337
- Angulo P, Kaushik G, Subramaniam D et al. Natural compounds targeting major cell signaling pathways: a novel paradigm for osteosarcoma therapy *J Hematol Oncol.* 2017 Jan 7;10(1):10. doi: 10.1186/s13045-016-0373-z.
- Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al.; Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017;3:524–548
- Batabyal P, Vander Hoorn S, Christophi Cet al. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2453–2462
- Yuan S, Kar S, Carter Pet al. Is Type 2 Diabetes Causally Associated With Cancer Risk? Evidence From a Two-Sample Mendelian Randomization Study *Diabetes.* 2020 Jul;69(7):1588-1596. doi: 10.2337/db20-0084. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32349989
- Park KJ, Bergin CJ, Clausen JL. Quantitation of emphysema with three-dimensional CT densitometry: comparison with two-dimensional analysis, visual emphysema scores, and pulmonary function test results. *Radiology* 1999;211:541.

Sezaryen Operasyonlarında Spinal Anesteziye Lokal Anesteziklere İlave Edilen Opioidlerin Postoperatif Ağrı Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması

Assessment of The Effect of Intrathecal Bupivacaine Combined With Opioids on Postoperative Analgesia in Patients Undergoing Cesarean Section

Mine AKÖZ* 0000-0001-5708-8718

Derya KARASU** 0000-0003-1867-9018

Canan YILMAZ** 0000-0002-6626-3626

Filiz ATA** 0000-0003-2472-1681

Ferit YETİK*** 0000-0003-3921-6389

Gülsen KORFALI**** 0000-0001-7339-3122

*Bilecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Bursa

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,

*** Gemlik Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Bursa

**** Emekli oldu

Yazışma Adresi: Derya KARASU

Mimar Sinan cad. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği. 16290, Yıldırım/Bursa

E-mail: drderyatopuz@gmail.com

Çalışmamız daha önce Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği 51. Ulusal Kongresi 25 - 29 Ekim 2017 tarihleri arasında Antalya'da poster olarak sunulmuştur (P-037).

Geliş Tarihi: 16/02/2021

Kabul Tarihi: 15/05/2021

Öz

Amaç: Çalışmamızın amacı spinal anestezi ile yapılan sezaryen operasyonlarında, bupivakain ve fentanil ilave edilen iki farklı morfin dozunun etkilerini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Gestasyonel yaşı 37 haftanın üzerinde olan, 18 yaş üstü ve spinal anestezi ile sezaryen operasyonu uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar Grup M0 (8 mg %5 hiperbarik bupivakain+20 mcg fentanil), Grup M50 (8 mg %5 hiperbarik bupivakain+20 mcg fentanil + 50 mcg morfin) ve Grup M100 (8 mg %5 hiperbarik bupivakain + 20 mcg fentanil + 100 mcg morfin) olarak üç gruba ayrıldı. İntraoperatif vizüel analog skala (VAS) değerleri, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar ve postoperatif dönemde uygulanan ilk analjezi zamanı karşılaştırıldı.

Bulgular: İstatistiksel değerlendirmeye 1090 hasta alındı. İntraoperatif bulantı, kusma Grup M100'de diğer iki gruba göre anlamlı az bulundu ($p=0.047$). İntraoperatif kaşıntı Grup M100'de diğer iki gruba göre anlamlı fazla bulundu ($p<0.001$). İntraoperatif VAS değerleri açısından gruplar arasında fark bulunmadı. İlk analjezi yapıma zamanı Grup M0'da diğer iki gruba göre anlamlı kısa bulundu ($p<0.001$). Postoperatif bulantı, kusma, kaşıntı, hipotansiyon, bradikardi görülme sıklığında gruplar arasında fark bulunmadı. Hasta memnuniyeti Grup M0'da en düşük, Grup M100 'de en yüksek ($p<0.001$).

Sonuç: Sezaryen operasyonlarında, intratekal bupivakain ve fentanile eklenen farklı dozlarda morfinin, hemodinamik ve intaoperatif VAS değerleri ve postoperatif yan etkiler açısından benzer olduğunu ancak morfinin daha uzun postoperatif analjezi sağladığını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Fentanil, Morfin, Sezaryen, Spinal anestezi

Abstract

Background: The aim of our study is to compare the effects of two different doses of morphine added to bupivacaine and fentanyl in cesarean section performed with spinal anesthesia.

Materials and Methods: Patients with gestational age above 37 weeks, over 18 years of age and underwent cesarean section with spinal anesthesia were included in the study. Patients Group M0 (8 mg 5% hyperbaric bupivacaine + 20 mcg fentanyl), Group M50 (8 mg 5% hyperbaric bupivacaine + 20 mcg fentanyl + 50 mcg morphine) and Group M100 (8 mg 5% hyperbaric bupivacaine + 20 mcg fentanyl + 100 mcg morphine) divided into three groups. Intraoperative visual analog scale (VAS) values, intraoperative and postoperative complications, and the first postoperative analgesia time were compared.

Results: 1090 patients were included in statistical evaluation. Intraoperative nausea and vomiting were found significantly less in Group M100 compared to the other two groups ($p=0.047$). Intraoperative pruritus was found to be significantly higher in Group M100 than the other two groups ($p<0.001$). There was no difference between the groups in terms of intraoperative VAS values. Time to first analgesia was found significantly shorter in Group M0 compared to the other two groups ($p<0.001$). There was no difference between the groups in the incidence of postoperative nausea, vomiting, pruritus, hypotension, and bradycardia. Patient satisfaction was lowest in Group M0 and highest in Group M100 ($p<0.001$).

Conclusion: In cesarean operations, we think that intrathecal bupivacaine and fentanyl at different doses of morphine, hemodynamic and intraoperative VAS-related and postoperative side effects are similar, but morphine provides longer postoperative analgesia.

Keywords: Fentanyl, Morphine, Cesarean, Spinal anesthesia

Giriş

Sezaryen anesteziinde rejyonal anestezi hastanın bilincinin açık olması, hava yolu yönetiminin daha güvenli olması, aspirasyon riskinin daha düşük olması, yenidoğan solunum depresyonu yapmaması ve uterus atonisine yol açmaması nedeni ile tercih edilir (1,2). Aynı zamanda solunumsal, kardiyovasküler ve nöroendokrin sistem üzerine olumlu etkileri; tromboembolik komplikasyonlar ve kan kaybını azaltması gibi avantajları mevcuttur. Etkisinin postoperatif dönemde de devam etmesi etkili ve güvenli analjezi sağlamaktadır. Rejyonal anestezi kolay uygulanabilir ve ucuz bir yöntem olmasına karşın hipotansiyona yol açması ve post-dural ponksiyon baş ağrısı gibi dezavantajları da vardır (3).

Spinal anestezi uygulanan hastalarda anestezi kalitesini artırmak, anestezi süresini uzatmak ve yan etkilerini azaltmak için lokal anesteziklere adjuvanlar sıklıkla ilave edilir (3-6). En sık kullanılan adjuvan ajanlar opioidlerdir. Opioidlerin intratekal olarak lokal anesteziklere ilave edilerek kullanılması spinal bloğun başlama süresini hızlandıracağı, yayılımını arttıracacağı, daha derin blok oluşturacağı ve erken postoperatif dönemde analjezi kalitesini iyileştireceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (4,5). Intratekal morfin eklenmesinin fentanil eklenmesine göre daha uzun postoperatif analjezi sağladığı gösterilmiştir (6).

Çalışmamızda sezaryen operasyonlarında analjezik etkinliği artırmak için adjuvan olarak opioid kullandık. Amacımız, sezaryen operasyonlarında spinal anesteziye intratekal uygulanan bupivacaine ve fentanile eklenen morfinin iki farklı dozunun postoperatif ağrı ve yan etkiler üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamız yerel Etik Kurulu onayı (2011-KAEK-25 2016/06-02) ve bilgilendirilmiş hasta onamı alındıktan sonra Mart 2016 - Ocak 2017 tarihleri arasında yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmaya spinal anestezi ile elektif sezaryen operasyonu planlanan, 18 yaş üstü ve ASA (American Anestezistler Topluluğu) II sınıfında olan 1110 gebe dahil edildi. Preterm gebelikler, çoğul gebelikler, fetusta anomali, gelişme geriliği, mekonyum aspirasyon riski olan gebeler, asit baz dengesini etkileyebilecek patolojiler ve antepartum hemorajı, astım, Rh uyumsuzluğu, ASA III ve üzeri, periferik nöropati, nöromusküler veya nöropsikiyatrik hastalığı olan, alkol ya da ilaç bağımlısı, vücut kitle indeksi >35 , lokal anestezik maddelere aşırı duyarlılık hikayesi, sık analjezik kullanım öyküsü olan, boyu 150 cm'den kısa, 180 cm'den uzun olgular ve acil olgular çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara periferik damar yolundan 15-20 dk 15 ml/kg serum fizyolojik (%0.9 izotonik sodyum klorür) infüzyonu uygulandı. Hastalara standart monitörizasyon sonrası oturur pozisyonda L3-4 veya L4-5 aralığından 25 G "Quincke" uçlu spinal iğne ile subaraknoid aralığa girilerek intratekal olarak ilaç enjeksiyonu yapıldı. Spinal anesteziye uygulanan ilaçlara göre hastalar üç gruba ayrıldı.

Grup M0: 8 mg %5 hiperbarik bupivacaine + 20 mcg fentanil

Grup M50: 8 mg %5 hiperbarik bupivacaine + 20 mcg fentanil + 50 mcg morfin

Grup M100: 8 mg %5 hiperbarik bupivacaine + 20 mcg fentanil + 100 mcg morfin

İşlem sonrası tüm hastalar supin pozisyona alındı ve masa 15 derece sola çevrildi. Hastaların sistolik kan basıncında bazal değere göre %20 azalma ve/veya sistolik kan basıncının 100 mmHg'nın altında olması hipotansiyon, kalp atım hızı 50 atım/dakika altına düşmesi bradikardi olarak kabul edildi. Duyusal blok seviyesi, orta klaviküler hatta bilateral pin-prick testi ile değerlendirildi. Motor blok seviyesi Bromage skalası (0: Hiç paralizi yok, 1: Sadece dizini ve ayağını, hareket ettirebiliyor, 2: Dizini bükemiyor ve sadece ayağını oynatabiliyor, 3: Ayak ve başparmağını oynatamıyor total paralizi var) ile ölçüldü. Duyusal blok seviyesi T4 dermatomunda ve motor blok Bromage 3 olduğunda operasyon başlatıldı. Ağrı şiddetini belirlemek için vizüel analog skala (VAS) kullanıldı ve insizyon esnasında (VAS1), bebek çıkımında (VAS2) ve periton kapamada (VAS3) değerlendirildi.

Intraoperatif dönemdeki yan etkiler (hipotansiyon, kaşıntı, bulantı, kusma, titreme vb.), postoperatif dönemde ilk analjezi ihtiyacına kadar geçen süre, yan etkiler (bulantı, kusma, kaşıntı, bradikardi, hipotansiyon vb.) ve hasta memnuniyeti (çok memnun, memnun, memnun değil) kaydedildi. VAS skoru 3 ve üzeri olan hastalara 75 mg diklofenak sodyum im yapıldı.

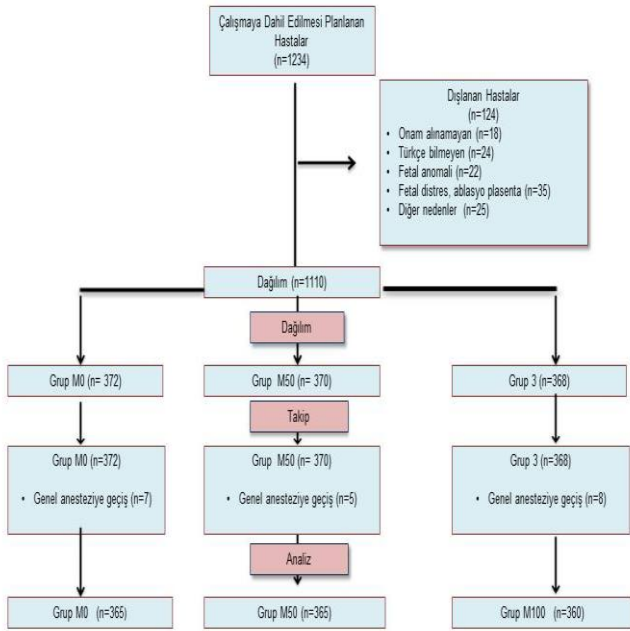
İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz için IBM SPSS 23.0 programı kullanıldı. Nicel değişkenler ortalama, medyan (ortanca), standart sapma, minimum ve maksimum tanımlayıcı istatistikleri ile özetlendi.

Shapiro-Wilk testi ile normallik varsayımları kontrol edildi ve normallik varsayımı sağlanan değişkenler için grup karşılaştırmaları tek yönlü varyans analizi ile normallik varsayımının sağlanmadığı durumlarda ise Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Nitel değişkenler ise sayı ve yüzde bilgileriyle özetlendi. Grup karşılaştırmaları ki-kare testi ile incelendi. Tekrarlı ölçümlerde grup karşılaştırmaları ise karışık dizayn varyans analizi (Mix Design ANOVA) ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi 0.05 olarak belirlendi. Yapılan analizlerde gözlenen güç 0.99 olarak hesaplandı.

Bulgular

Sezaryen operasyonu yapılan 1234 hastanın 1110'u çalışmaya dahil edildi ve hastaların 1090 tanesi istatistiksel değerlendirmeye alındı (Şekil 1).



Şekil 1: Akış çizelgesi

Demografik veriler açısından operasyon süresi dışında gruplar arasında fark gözlenmedi (Tablo 1). Operasyon süreleri Grup M50'de Grup M0'a göre anlamlı kısa bulundu ($p=0.003$).

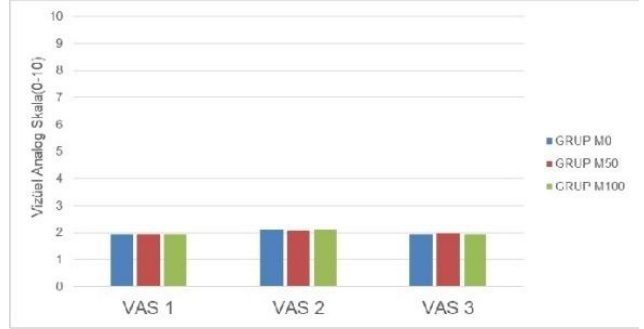
Tablo 1: Demografik veriler

	Grup M0 (n=365)	Grup M50 (n=365)	Grup M100 (n=360)	p*
Yaş (yıl)	29.61±6.36	29.29±5.96	29.19±6.01	0.568
Boy (cm)	163.59±4.26	162.99±4.56	163.18±4.33	0.171
Kilo (kg)	77.62±11.57	77.32±11.79	75.91±10.48	0.092
Operasyon süresi (dk)**	51.49±1.15	46.39±0.98	48.84±1.06	0.003

*ANOVA,

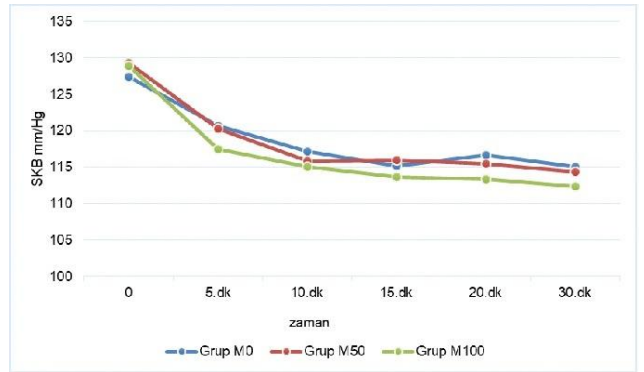
** t-testi Grup M0-M50: 0.003, Grup M0-M100: 0.250, Grup M50-M100: 0.252

T4 düzeyinde duyuşal blok oluşma zamanı Grup M0'da 5.61±1.66 dk, Grup M50'de 5.41±1.73 dk ve Grup M100'de 5.57±1.65 dk olarak bulundu ve gruplar arası anlamlı fark bulunmadı ($p=0.242$). İntraoperatif VAS ölçümleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Şekil 2). Gruplar arasında sistolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil 3).



Şekil 2: VAS ortalama skorunun gruplara göre dağılımı

(VAS1: İnsizyon, VAS2: bebek çıkarken, VAS3: periton kapama)



Şekil 3: Sistolik kan basıncı ölçümleri

Grup M0'de 40 (%11), Grup M50'de 46 (%12.6) Grup M100'de 43 (%11.9) hastada ek sedasyon ihtiyacı oldu. Ek sedasyon ihtiyacı açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.787$). İntraoperatif bradikardi ve hipotansiyon açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmazken intraoperatif bulantı, kusma ve kaşıntı değişkeni açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu. Fakat grupların bulantı, kusma ve kaşıntı değişkeni üzerine etkisi küçük olarak bulundu (Tablo 2).

Tablo 2: İntraoperatif Komplikasyonlar

	Grup M0 (n=365)	Grup M50 (n=365)	Grup M100 (n=360)	p*	CramerV	Karşılaştırmalar**p
n %	n %	n %				
Bradikardi	44(12.1)	37(10.1)	30(8.3)	0.253		
Hipotansiyon	120(32.9)	117(32.1)	99(27.5)	0.241		
Bulantı/kusma	74 (20.3)	80 (21.9)	54 (15)	0.047	0.075	Grup M0-M50: 0.586 Grup M0-M100: 0.063 Grup M50-M100: 0.016
Kaşıntı	22 (6)	50 (13.7)	27 (7.5)	0.001	0.116	Grup M0-M50: 0.001 Grup M0-M100: 0.430 Grup M50-M100: 0.007

*Ki-kare analiz

İlk analjezi ihtiyacı zamanı, gruplar arasında anlamlı farklı bulundu ($p<0.001$). Grup M0'da 7.40 ± 2.84 , Grup M50'de 15.28 ± 4.73 ve Grup M100'de 14.36 ± 4.17 saat olarak bulundu (Grup M0-M50, Grup M0-M100: $p<0.001$, Grup M50-M100 $p=0.051$). Postoperatif dönemde bulantı, kusma, kaşıntı, bradikardi ve hipotansiyon değişkeni açısından gruplar arasından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3). Hasta memnuniyeti açısından gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.001$ Tablo 4).

Tablo 3: Gruplar arası postoperatif komplikasyonların değerlendirilmesi

	Grup M0 (n=365)	Grup M50 (n=365)	Grup M100 (n=360)	p*
	n %	n %	n %	
Bulantı kusma	25 (6.8)	32 (8.8)	22 (6.1)	0.362
Kaşıntı	32 (8.8)	44 (12.1)	48 (13.3)	0.135
Bradikardi	8 (2.2)	6 (1.6)	5 (1.4)	0.700
Hipotansiyon	8 (2.2)	19 (5.2)	15(4.2)	0.099

*Ki-kare

Tablo 4: Hasta memnuniyeti değişkeni açısından grupların karşılaştırılması

Hasta memnuniyeti	Grup M0 (n=365)	Grup M50 (n=365)	Grup M100 (n=360)	p*	Karşılaştırmalar* p
	n %	n %	n %		
Çok memnun	323 (88.5)	345 (94.5)	357 (99.2)	<0.001	Grup M0-M50:0.003
Memnun	42 (11.5)	20 (5.5)	3 (0.8)		Grup M0-M100:<0.001
Memnun değil	0	0	0		Grup M50-M100:<0.001

*Ki-kare

Tartışma

Çalışmamızda spinal anestezi altında sezaryen operasyonu yapılan hastalarda bupivakain ve fentanile eklenen morfinin farklı dozlarının etkilerine bakıldı. İntraoperatif dönemde Grup M100 de bulantı, kusma diğer gruplara göre anlamlı daha az gözlenirken kaşıntı Grup M50 de anlamlı daha çok gözlemlendi. İlk analjezik ihtiyaç zamanı Grup M0'da diğer iki gruba göre anlamlı daha kısa bulundu. Hasta memnuniyeti morfin kullanılan gruplarda daha yüksek olarak tespit edildi.

Sezaryen operasyonlarında spinal anestezide bupivakaine eklenen fentanil dozu literatürde 6.25-30 mcg (7), morfin dozu 10-1000 mcg arasında değişmektedir (7-9). Biz çalışmamızda 8 mg bupivakain ve 20 mcg fentanile ek olarak 50 ve 100 mcg morfini kullanmayı tercih ettik.

Sezaryen ameliyatlarında duyuşal blok T4 seviyesinde yeterli olduğu görüştü belirtilmektedir (10). Özkan ve ark. (11) sezaryenlerde spinal anestezide 9 mg bupivakain, 8 mg bupivakain + 10 mcg fentanil ve 7 mg bupivakain + 20 mcg fentanil ile yaptıkları çalışmada T4 düzeyinde duyuşal blok oluşma süresi 3.7 dk ile en kısa 10 mcg fentanil uyguladıkları grupta saptanmıştır ($p<0.001$). Alkaya ve ark.'nın (12) sezaryenlerde spinal anestezide yaptıkları çalışmada ise maksimum duyuşal blok başlama zamanını 10 mg bupivakain + 1000 mcg morfin uygulanan grupta 7.63 dk, 10 mg bupivakain + 20 mcg fentanil uygulanan grupta 7.8 dk, 12 mg bupivakain uyguladıkları grupta ise 6.6 dk olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda ise T4 düzeyinde duyuşal blok oluşma zamanı yaklaşık 5.5 dk bulundu ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Alkaya ve ark. (12) 10 mg bupivakain + 20 mcg fentanil, 10 mg bupivakain + 1000 mcg morfin ve 12 mg bupivakain ile yaptıkları çalışmada 1, 3, 5, 10. dk bakılan KAH fentanil uygulanan grupta düşük ve OAB ise 15, 20, 25 ve 30. dk morfin grubunda daha düşük bulmuşlardır. But ve ark.'nın (13) sezaryen operasyonlarında bupivakaine ekledikleri fentanil (25 mcg) ve morfini (100 mcg) karşılaştırdıkları çalışmada, KAH değişiklikleri gruplarda benzer seyretmekle beraber, SKB fentanil uygulanan grupta anlamlı düşük bulunmuştur. Teoh ve ark. (14) sezaryen operasyonlarında, 3.75 mg bupivakain + 25 mcg fentanil + 100 mcg morfin uygulanan grubu, 9 mg bupivakain uygulanan grup ile karşılaştırmışlar ve düşük doz bupivakain uygulanan grupta daha az hipotansiyon geliştiğini belirtmişlerdir. Acar ve ark.'nın (15) 10 mg levobupivakaine 100 mcg morfin ve 20 mcg fentanil karşılaştırdıkları çalışmada KAH ve SKB değerleri açısından gruplar arasında fark tespit edilmemiştir. Carvalho ve ark. (16) 12 mg bupivakain ve 200 mcg morfine ekledikleri 0,5,10,25 mcg fentanil ile yaptıkları çalışmada kan basıncını gruplar arasında benzer bulmuşlardır. Biz çalışmamızda, lokal anesteziklerin tek başına yüksek doz kullanılmasının yarattığı olumsuz hemodinamik sonuçları azaltmak için bupivakaine eklediğimiz opioidlerin farklı dozlarda kullanılmasının hastaların, KAH ve SKB takiplerinde anlamlı bir fark oluşturmadığını saptadık.

İntraoperatif analjezi kalitesini üç aşamada (insizyon, bebek çıkımında, periton kapama) değerlendirdiğimiz çalışmamızda, ortalama VAS değerlerinde gruplar arasında fark saptamadık. Hatun ve ark.'nın (8) yaptığı çalışmada ise VAS değerlerini insizyon ve bebek çıkarken fentanil (10 mcg) eklenen grupta en düşük, periton kapamada ise fentanil ve morfin (10 mcg) eklenen gruplarda benzer olduğunu saptamışlardır. Çalışmamıza benzer olarak Carvalho ve ark. (17) 12 mg bupivakaine 50 mcg ve 100 mcg morfin ilave ettikleri başka bir çalışmada her iki grupta da benzer intraoperatif analjezi kalitesi bulmuşlar.

İntraoperatif analjezi kalitesini üç aşamada (insizyon, bebek çıkımında, periton kapama) değerlendirdiğimiz çalışmamızda ortalama VAS değerlerinde gruplar arasında fark saptamadık.

Braga ve ark. (18) 25 mcg fentanil ile yaptıkları çalışmada ilk analjezi ihtiyacı zamanını fentanil grubunda 2.9 sa olarak bulmuşlardır. Hatun ve ark.(8) yaptıkları çalışmada ilk analjezi zamanını 10 mcg morfin uyguladıkları grupta 5.02 sa, 10 mcg fentanil grubunda ise 3.16 sa bulmuşlardır. Karaman ve ark.'nın (19) yaptıkları çalışmada ilk analjezi saati 200 mcg morfin uyguladıkları grupta 20.5 sa, 25 mcg fentanil grubunda 4.2 sa, 100 mcg morfin ile 12.5 mcg fentanil grubunda ise 12.7 sa olarak bulunmuştur. Siti ve ark. (20) 100 mcg morfin ve 25 mcg fentanili karşılaştırdıkları çalışmada postoperatif analjezi süresini fentanil uygulanan grupta düşük bulmuşlardır. Uğur ve ark. (21) 100 mcg morfin ve 20 mcg fentanil ile yaptıkları çalışmada ilk analjezi saatini morfin uygulanan grupta 4.2 sa fentanil uygulanan grupta ise 4 sa olarak bulmuşlardır. Acar ve ark. (15) 100 mcg morfin ve 20 mcg fentanil uyguladıkları çalışmada, morfin grubunda postoperatif ilk analjezi gereksinimine kadar geçen efektif analjezi süresini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Alkaya ve ark. (12) 1000 mcg morfin ve 20 mcg fentanil kullanarak yaptıkları çalışmada, ilk analjezi saatini morfin grubunda 22.2 sa, fentanil grubunda ise 3.9 sa olarak bulmuşlardır. Yapılan bir derlemede sadece bupivakain kullanılan 10 çalışmada ilk analjezi ihtiyacı zamanı ortalama 2 sa (1-4sa), bupivakain + morfin kullanılan 3 çalışmada 27 sa (11-29sa) ve bupivakain + fentanil kullanılan 7 çalışmada ise ortalama 4 sa (2-13sa) olarak bulunmuştur ve aynı zamanda kullanılan intratekal opioid artan dozlarının analjezi süresinde artış olduğu gösterilmiştir (9). Spinal anestezide intratekal opioid eklenmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda ilk analjezik gereksinim saati fentanil eklenmesi (8,18,19) ile ortalama 2.9-4.2 saat aralığında bulunurken morfin+fentanil eklenmesi ile ilk analjezik gereksinim saati çalışmalarda 4.2- 12.7 saat aralığında bulunmuştur (19,21). Bizim çalışmamızda ilk analjezi zamanı morfin uygulanan gruplarda fentanile göre daha uzun saptanmasına rağmen artan morfin dozunun analjezi zamanını uzatmadığı görüldü. İlk analjezik gereksinimi Grup M0'da 5.41 saat, Grup M50'de 15.2 saat, Grup M100'de ise 14.3 saat olarak bulundu.

Sezaryen operasyonlarında intratekal kullanılan opioidlerin visseral ağrıyı azalttıkları için bulantı, kusma görülme sıklığını azalttığını gösteren çalışmalar vardır (22). Carvalho ve ark. (16) nın yaptığı başka bir çalışmada 200 mcg morfin + 0,5,10,25 mcg fentanil ile yaptıkları çalışmada fentanil uygulanmayan kontrol grubunda intraoperatif bulantı sıklığı yüksek, intraoperatif hipotansiyon insidansı gruplar arasında benzer bulunmuştur. Uğur ve ark. (21) 20 mcg fentanil ve 100 mcg morfin uyguladıkları çalışmada intraoperatif bulantı, kusma, hipotansiyon yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık saptamazken, intraoperatif kaşıntı morfin grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur.

Karaman ve ark. (19) 200 mcg morfin, 25 mcg fentanil ve 12.5 mcg fentanil + 100 mcg morfini karşılaştırdıkları çalışmada intraoperatif bulantı, kusma, kaşıntı görülme sıklığında fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da, intraoperatif hipotansiyonda fark bulunmadı fakat intraoperatif bulantı kusma Grup M100'de Grup M50'ye göre daha az bulundu. Bulantı kusmanın nedenlerinden biri de visseral ağrıdır. Visseral ağrıyı azaltmada artan morfin dozu etkili olmuş ve sonuç olarak bulantı kusma insidansı yüksek doz morfin grubunda daha az bulunmuştur. İntratekal opioid uygulamalarında ise doz bağımsız olarak, ufak dozlarda bile kaşıntı ile karşılaşılabilir (23). Çalışmamızda da düşük doz morfin grubunda intraoperatif kaşıntı şikayetinin daha fazla görülmesi kaşıntının kullanılan opioid dozundan bağımsız olduğunu desteklemektedir.

İntratekal kullanılan opioidlerin olumlu etkilerinin yanısıra postoperatif bulantı, kusma, kaşıntı, baş ağrısı, solunum depresyonu gibi yan etkileri de görülebilir (23). Sibilla ve ark. (24) spinal opioidlerin (25 mcg fentanil, 100 mcg morfin) kombinasyon halinde kullanılması durumunda daha fazla bulantıya neden olabileceğini göstermişlerdir. Acar ve ark. (15) morfin grubunda postoperatif kaşıntı, bulantı, kusma sıklığını fentanil grubuna göre daha yüksek olarak saptamışlardır. Wong ve ark. (25) 200 mcg morfin uyguladıkları grupta 100 mcg morfin uygulanan gruba göre daha fazla bulantı saptamışlardır. Carvalho ve ark. (17) postoperatif kaşıntı görülme sıklığını 100 mcg morfin uygulanan grupta 50 mcg morfin uygulanan gruba göre fazla, bulantı kusmayı ise benzer bulmuşlardır. Dahl ve ark.'nın (9) retrospektif 485 hasta ile yaptıkları çalışmada kaşıntı görülme sıklığı kullanılan morfin dozu ile birlikte artmakla beraber, gruplar arasında fark görülmemiştir. Bunların aksine morfin ve fentanil eklenmesi ile bulantı, kusma ve kaşıntı açısından fark bulmayan çalışmalar da mevcuttur (19,26). Bizim çalışmamızda da postoperatif bulantı, kusma ve kaşıntı şikayeti açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.

Yapılan bir çalışmada hasta memnuniyeti morfin grubunda en yüksek olarak bulunmuştur (8). Acar ve ark.'nın (15) yaptıkları çalışmada da postoperatif hasta memnuniyetini morfin grubunda fentanil grubuna göre anlamlı yüksek bulmuşlardır. Biz de çalışmamızda diğer çalışmalara benzer olarak, 100 mcg morfin uyguladığımız grupta hasta memnuniyetini anlamlı yüksek bulduk. Bunun nedeni Grup M100'deki olguların intraoperatif bulantı, kusma ve kaşıntı şikayetlerinin Grup M50'e göre daha az olması olabilir.

Çalışmamızın başlıca limitasyonları tek merkezli olması, kontrol grubunun olmaması ve postoperatif VAS değerlerine bakılmamasıdır. Spinalden yapılan ilaç volümünün her grupta farklı olması da limitasyonlarımızdandır. Sonuç olarak sezaryen operasyonlarında, intratekal bupivakain ve fentanile eklenen 50 ve 100 mcg dozlarında morfinin, hemodinamik ve intaoperatif VAS değerleri ve postoperatif yan etkileri açısından fark yaratmadan ilk analjezi gereksinim zamanını uzattığını bulduk. Ancak intraoperatif bulantı, kusma ve kaşıntının daha az, hasta memnuniyetinin daha fazla olması nedeniyle 100 mcg morfinin daha avantajlı olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Carrie LE. Extradural, Spinal or Combined Block for Obstetric Surgical Anaesthesia. Br J Anaesthesia 1990;65:225-33.
2. Göktuğ A, Özayar E, Oba Ş, Uysalel A. Sezaryen Olgularında Uygulanan Rejyonel Anestezi Tekniklerinin Yan Etkilerinin Sonuçları. Türk Anest Rean Der Dergisi 2007;35:145-51.
3. Rollins M, Lucero J. Overview of Anesthetic Considerations for Cesarean Delivery. British Medical Bulletin 2012;101:105-25.
4. Choi DH, Ahn HJ, Kim MH. Bupivacaine-Sparing Effect of Fentanyl in Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. Reg Anesth Pain Med 2000;25:240-5.
5. Shende, D, Cooper GM, Bowden MI. The Influence of Intrathecal Fentanyl on the Characteristics of Subarachnoid Block for Cesarean Section. Anaesthesia 1998;53:706-10.
6. Abouleish E, Rawal N, Fallon K, Hernandez D. Combined Intrathecal Morphine and Bupivacaine for Cesarean Section. Anesthesiology 1988;67:370-4.
7. Hunt CO, Naulty JS, Bader AM, Hauch MA, Vartikar JV, Datta S, Hertwig LM, Ostheimer GW. Perioperative Analgesia with Subarachnoid Fentanyl-Bupivacaine for Cesarean Delivery. Anesthesiology 1989;71:535-40.
8. Hatun M, Arslan G, Temizel F, Erkal H, Süslü H, Özyurt Y, Kuzucuoğlu T, Arıkan Z. Spinal Anestezi Uygulanan Sezaryen Seksiyolarda Levobupivakaine İlave Edilen Fentanil ve Morfinin Etkileri. J Kartal TR 2013;24:73-81.
9. Dahl JB, Jeppesen IS, Jorgensen H, Wetterslev J, Moïnche S. Intraoperative and Postoperative Analgesic Efficacy and Adverse Effects of Intrathecal Opioids in Patients Undergoing Cesarean Section with Spinal Anesthesia A Qualitative and Quantitative Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Anesthesiology 1999;91:1919-27.
10. Sezaryen Ameliyatlarında Nörsaksiyal Anestezi Uygulama Kılavuzu 2015. Erişim tarihi: 12.01.2021. <https://www.tard.org.tr/assets/kilavuz/16.pdf>
11. Seyhan TÖ, Şentürk E, Şenbecerir N, Başkan İ, Yavru A, Şentürk M. Sezaryen Operasyonlarında Farklı Fentanil ve Bupivakain Kombinasyonları ile Spinal Anestezi. Ağrı 2006;18:37-43.
12. Alkaya SF, Kırççek F, Özmen S, Kırdemir P. The Effects of Addition Fentanyl or Morphine to Bupivacaine in Spinal Anesthesia for Elective Cesarean. SDÜ Tıp Fak Derg 2016;23:1-9.
13. But AK, Öztürk E, Gülşah N, Durmuş M, Doğan Z, Ersoy MÖ. Elektif Sezaryenlerde İntratekal Bupivakaine İlave Edilen Fentanil ve Morfinin Efedrin Gereksinimi ve Fetusa Etkisi. İnönü Üniversitesi Tıp Fak Derg 2005;12:5-9.
14. Teoh WHL, Thomas E, Tan HM. Ultra-Low Dose Combined Spinal-Epidural Anesthesia with Intrathecal Bupivacaine 3.75 mg for Cesarean Delivery: A Randomized Controlled Trial. Int J Obstet Anesth 2006;15:273-8.
15. Acar, P, Özyuvacı E, Vatanserver Ş, Toprak N, Akyol O. Sezaryenlerde İntratekal Levobupivakaine İlave Edilen Fentanil ve Morfinin Postoperatif Ağrı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. Ağrı 2010;22:151-8.
16. Carvalho B, Drover DR, Ginosar Y, Cohen SE, Riley ET. Intrathecal Fentanyl Added to Bupivacaine and Morphine for Cesarean Delivery May Induce a Subtle Acute Opioid Tolerance. Int J Obstet Anesth 2012;21:29-34.
17. Carvalho FAE, Tenório SB. Comparative Study Between Doses of Intrathecal Morphine for Analgesia After Cesarean. Braz J Anesthesiol 2013;63:492-9.
18. Assunção Braga AF, Silva Braga FS, Hirata ES, Pereira RIC, Frias JA, Antunes IF. Association of Lipophilic Opioids and Hyperbaric Bupivacaine in Spinal Anesthesia for Elective Cesarean Section. Randomized Controlled Study. Acta Cirurgica Brasileira 2014;29:752-8.
19. Karaman S, Günösen İ, Uyar M, Biricik E, Fırat V. The Effects of Morphine and Fentanyl Alone or in Combination Added to Intrathecal Bupivacaine in Spinal Anesthesia for Cesarean Section. Ağrı 2011;23:57-63.
20. Salmah GS, Choy YC. Comparison of Morphine with Fentanyl Added to Intrathecal 0.5% Hyperbaric Bupivacaine for Analgesia After Cesarean Section. Med J Malaysia 2009;64:71-4.
21. Uğur F, Esmaoğlu A, Güneş T, Gülcü N, Boyacı A. Sezaryen Seksiyo Operasyonlarında İntratekal Bupivakaine Fentanil veya Morfin Eklemlenmesinin Etkileri. İnönü Üniversitesi Tıp Fak Derg 2007;14:85-9.
22. Dahlgren G, Hultstrand C, Jakobsson J, Norman M, Eriksson WE, Martin H. Intrathecal Sufentanil, Fentanyl, or Placebo Added to Bupivacaine for Cesarean Section. Anesth Analg 1997;85:1288-93.
23. Unlugenc H, Gunduz M, Guzel B, Isik G. A Comparative Study on the Effects of Intrathecal Morphine Added to Levobupivacaine for Spinal Anesthesia. J Opioid Manag 2012;8:105-13.
24. Sibilla C, Albertazz P, Zatelli R, Martinello R. Perioperative Analgesia for Cesarean Section: Comparison of Intrathecal Morphine and Fentanyl Alone or in Combination. Int J Obstet Anesth 1997;6:43-8.
25. Wong JY, Carvalho B, Riley ET. Intrathecal Morphine 100 and 200µg for Post-Cesarean Delivery Analgesia: A Trade-Off Between Analgesic Efficacy and Side Effects. Int J Obstet Anesth 2013;22:36-41.
26. Sawi W, Choy YC. A Comparative Study of Post Operative Analgesia, Side Effects Profile and Patient Satisfaction Using Intrathecal Fentanyl with and without Morphine 0.1 mg in Cesarean Section. Middle East J Anaesthesiol

Evaluation of Health Care Workers exposed to COVID 19 Patients COVID-19 Hastaları ile Teması Olan Sağlık Çalışanlarının Değerlendirilmesi

Banu KARACA* 0000-0003-1470-356X
Nurbanu SEZAK* 0000-0002-9046-5666
Tuna DEMİRDAL* 0000-0001-9472-1340

İKÇÜ Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon
Hastalıkları Bölümü, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi: Banu KARACA
İKÇÜ Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon
Hastalıkları Kliniği
Basın Sitesi 35360 Karabağlar/İzmir
E mail: banukaraca@yahoo.com

Geliş Tarihi:23/02/2021
Kabul Tarihi:10/05/2021

Abstract

Objective: The COVID19 pandemic is still present all over the World and there is little data about healthcare workers being exposed to the virus. In this study we aimed to evaluate the data of healthcare workers exposed to COVID 19 in a tertiary healthcare center.

Methods: The data of the healthcare workers exposed to COVID 19, who attended to our outpatient clinic of Infectious Diseases Department was collected retrospectively from the hospital patient record system. Demographic data, symptoms, risk stratification, comorbidities, laboratory findings, PCR test, antibody test, radiological tests, prophylaxis and therapies were recorded. The data was analyzed with the SPSS programme.

Results: Between 11.03.2020-30.05.2020 the number of healthcare workers exposed to COVID 19 was 231, with 71 males(%31) and 159 females (%69). The range of age was 20-65, the mean age was 38.6±9.3. The rate of comorbidities was low because of the young aged study group. Among them %19 were doctors, %53 were nurses and %26 were other healthcare workers. The most encountered symptoms were cough, a sore throat and respiratory distress %33,%15,%10 respectively. The PCR test positivity rate was obtained in 17 cases (%7). In the healthcare workers who had high risk exposure, the PCR positivity rate was %16; while this was lower in median and low risk groups,%3.2 and %1 respectively. This result was statistically significant($p<0.001$). Pulmonary computed tomography revealed COVID 19 findings in 22 patients(10%). Besides this the prophylaxis and therapeutical interventions were also evaluated.

Conclusion: Because the healthcare workers are frontline against COVID 19, they are at higher risk of contracting the virus. Our study claimed that in the high risk exposure group of healthcare workers, the PCR positivity rate was higher, which is similar to literature data, despite all precautions. In order not to transmit the disease, education and other precautions are crucial.

Keywords: COVID 19, healthcare workers, exposure

Öz

Giriş: COVID-19 pandemisi halen tüm dünyada devam etmekte olup, COVID-19 hastalarına bakım veren, hastalık ile temas eden sağlık çalışanları ile ilgili veriler literatürde sınırlıdır. Bu çalışmada 3. basamak bir üniversite hastanesinde COVID-19 ile temas eden sağlık çalışanlarının verilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine başvuran COVID-19 ile temas eden sağlık çalışanlarının verileri retrospektif olarak hastane veri sisteminden araştırıldı. Demografik verilerin yanında temaslıların semptomları, risk sınıflandırması, komorbid hastalıklar, yapılan temel laboratuvar tetkikler, PCR, antikor testi, radyolojik bulgular, profilaksi alma durumları ve tedavileri incelendi. Veriler SPSS programı ile analiz edildi.

Bulgular: 11.03.2020 ve 30.05.2020 tarihleri arasında COVID-19 ile temas eden sağlık çalışanı sayısı 231 olup bunların 71'si erkek(%31), 159'u kadındı(%69). Yaş aralığı 20-65 olup yaş ortalaması 38.6 ±9.3 olarak saptandı. Komorbid hastalık oranları düşük saptandı, bu çalışmaya alınan popülasyonun genç yaş grubunda olmasına bağlandı. Meslek farklılığı olarak temaslıların %19'u doktor, %53'ü hemşire ve %26'sı personel idi. Semptom olarak en sık öksürük %33, boğaz ağrısı %15 ve nefes darlığı %10 oranında görüldü. PCR pozitifliği 17 olguda olup %7 olarak değerlendirildi. Yüksek riskli teması olan sağlık çalışanlarında PCR pozitiflik oranı %16, orta riskli temaslı grupta ve düşük riskli grupta bu oran sırasıyla %3.2 ve 1 idi. Yüksek riskli temaslı gruptaki PCR pozitifliği oranındaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi($p<0.001$). 22 olgunun akciğer tomografisi COVID 19 ile uyumlu olup oran %10 idi. Ayrıca laboratuvar, profilaksi ve tedavi durumları da değerlendirildi.

Sonuç: Sağlık çalışanları COVID 19 ile savaşta ön saflarda yer almaları nedeniyle bulaş açısından risk altındadırlar. Bu çalışmada özellikle yüksek riskli temas grubundaki sağlık çalışanlarında PCR pozitiflik oranları tüm önlemlere karşın literatür verileriyle uyumlu olarak yüksek saptanmıştır, hastalığın bulaşının önlenmesi için eğitim ve diğer önlemler hayati önem arz eder.

Anahtar Kelimeler: COVID 19, sağlık çalışanı, temas

Introduction

The SARS-CoV-1 infection began in December, 2019 in Wuhan China and widely spread creating a worldwide pandemic. Using masks, practicing proper hand hygiene and social distancing are the major factors in preventing the virus spreading. However healthcare workers are at great risk of infection because they are in charge of these patients. Healthcare workers are at frontline in the war between humans and the virus. It is important to protect healthcare workers from transmission of the virus, not only in the work place but also in public. Also it is important because transmission to healthcare workers will lead to problems in the medical system.

In this study we aimed to investigate the data of healthcare workers exposed to COVID 19, who attended our Infectious Diseases outpatient clinic, between 11.03.2020 ve 30.05.2020. Demographic data, risk levels of exposure, PCR test, pulmonary computed tomography, laboratory findings, comorbidities, prophylaxis and therapy protocols were examined.

Materials and methods:The data of of healthcare workers exposed to COVID 19 who attended our Infectious Diseases outpatient clinic, were evaluated from the hospital record system.

Demographic data, risk groups and symptoms were also examined. Risk groups are determined according to the Turkish Public Health General Directorate Guide of COVID 19(1). According to this, high risk exposure procedures contain intubation, aspiration, non invasive mechanic ventilation, cardiopulmonary resuscitation, bronchoscopy, endoscopy, dental, ophthalmologic and otolaryngology procedures without the use of medical masks or being in a distance closer than 1.5 meters for more than 15 minutes (with or without a medical mask). Exposure at more than 1.5 meters for longer than 15 minutes is classed as medium risk. Exposures such as entering a patient's room for a short time, being in the same corridor and having standard protective barriers are described as low risk. Also comorbidities, basic laboratory evaluations, PCR test, antibody test, radiological tests, prophylaxis and therapy protocols were evaluated. The data was analyzed with the SPSS programme.

Results

The number of COVID 19 exposed healthcare workers between 11.03.2020 and 30.05.2020 was 231 including 71 males (31%), 159 females(69%). The range of age was 20-65 and the mean age was 38.6 ±9.3. Comorbid diseases were diabetes mellitus in 3 (1%)cases, cardiovascular disease in 1 case(0%), also bronchial asthma in 1 (0%)case, chronic obstructive pulmonary disease in 1 (0%)case and hypertension in 3 cases(1%). The occupational features were as followed 43 physicians(19%), 123 nurses (53%), 59 other healthcare workers(26%), 3 hospital workers (1%), one technician(0.3%)and one security personnel(0.3%). The risk groups were defined according to the COVID 19 guide of Ministry of Health Population Directorate. The high risk group contained 86 (34%) healthcare workers, 62(27%) were in the medium risk group and 92 (36%)were in the low risk group. Of the high, medium and low risk groups PCR positivity rates were 16%, 3.2% and 1%,respectively.This result was statistically significant($p<0.001$).

Cough was the most frequent symptom in 76 cases (33%), while sore throat was present in 35 cases (15%) and respiratory distress in 24 cases (10%). The PCR positivity for COVID 19 was obtained in 17 cases(7%), antibody test was performed only in 68 cases, resulting positive in 12 cases (5%). Other laboratory interventions included hepatic enzyme elevations in 12 patients (5%), lymphopenia in 6 patients (3%). Pulmonary computed tomography was performed in 89 cases which had auscultation findings and low oxygen saturation levels and having chest or backpain. Of these patients 22(24%) had COVID 19 findings in pulmonary computed tomography.

Of the 17 exposed healthcare workers who tested PCR positive, 9(52%) had positive computed tomography findings for COVID 19. In 5(22%)cases despite tomography positivity, PCR test were negative. 3 cases (1%) were hospitalized for COVID 19. 22 (10%) patients were treated with oseltamivir, chloroquine ve azithromycin, according to the guide of Ministry of Health Population Directorate. In that period favipravir was not widely used worldwide, also our country's guide was not recommending it. The high risk group of 52 cases (%23) had chloroquine prophylaxis for 3 days. The general properties of the cases have been shown in Table-1.

Table1. The general properties of the cases.

Age	38.7 ± 9.3
Gender	
Male n (%)	159 (69)
Female n (%)	71 (31)
Occupation	
Physician n (%)	43 (19)
Nurse n (%)	123 (53)
Personnel n (%)	59 (26)
Medical personnel n (%)	3 (1)
Security n (%)	1 (0)
Technician n (%)	1 (0)
Exposure Risk	
High n (%)	92 (36)
Medium n (%)	62 (27)
Low n (%)	86 (34)
Symptoms	
Fever n (%)	20 (9)
Cough n (%)	76 (33)
Respiratory distress n (%)	24 (10)
Fatigue n (%)	10 (9)
Sore throat n (%)	35 (15)
Myalgia (n)	5 (2)
Headache n (%)	11 (5)
Sputum n (%)	4 (2)
Runny nose n (%)	16 (7)
Nausea n (%)	8 (4)
Diarrhea n (%)	9 (4)
Anosmia n (%)	1 (0)
Ageusia n (%)	2 (1)
Chest pain n (%)	4 (2)
Laboratory	
PCR (+) n (%)	17 (7)
Antibody test n (%)	12 (5)
Pulmonary radyogram n (%)	14 (6)
Pulmonary Computed Tomography n(%)	22 (10)
Lymphopenia n (%)	6 (3)
Risk Factors	
Renal dysfunction n (%)	0 (%)
Hepatik dysfunction n (%)	12 (5)
Diabetes mellitus n (%)	3 (1)
Hypertension n (%)	3 (1)
Malignity n (%)	0 (0)
Rheumatoid arthritis n (%)	1 (0)
Chronic obstructive pulmonary disease n (%)	1 (0)
Cardiac disease n (%)	1 (0)
Prophylaxis n (%)	52 (23)
Therapy	
Chloroquine n (%)	3 (1)
Klorokin plus oseltamivir plus azithromycin n (%)	22 (10)
Hospitalization n (%)	3 (1)

Discussion

Healthcare workers play a very important role against COVID 19. They are at risk for transmission of the disease. In one study; healthcare workers were shown to have 3 times the risk of a COVID 19 infection when compared to the general population(2). For this reason many authors recommend protective equipment use, periodic fever and respiratory symptom monitoring, especially in high risk wards such as intensive care unit, emergency department, infectious diseases units and chest diseases wards. (3). Also the healthcare workers working in COVID 19 departments should not be assigned to non COVID 19 departments, in order to prevent transmission(4). The risks of transmission for healthcare workers include infected patients, infected air, infected environment and also infected colleagues in resting rooms while talking, eating or drinking. It is recommended to maintain a 1.5 meter distance while working. The infection prevention recommendations should be applied in all hospital circumstances(5). The risk of public originated infections should not be ignored because of the pandemic. It is reported that until 7 April 2020 there were more than 12680 infected healthcare workers and 100 physicians, 26 nurses died because of the virus in Italy(3). CDC notified 9282 PCR positive healthcare workers between 12 February-9 April 2020, this was 16% of the total PCR positive individuals(6).

Long working hours and a high viral load increase the risk for transmission in healthcare workers(3). The risk of infection their family members or friends leads to depression and anxiety(7,8). This situation also causes carelessness in using personal protection equipment, ending with transmission.

There are few study evaluating data of COVID 19 exposed healthcare workers. In this study we evaluated the data of 231 healthcare workers admitted to Infectious Diseases outpatient clinic of a tertiary healthcare center for COVID 19 exposure. The mean age was 38.7±9.3, the number of females was 159(69%) compatible with other studies in literature. The female dominancy may be explained with the large number of nurse population(6,9). When we look at the occupational status of the exposed groups, the most frequent exposed group was the nurse group 123(53%), the second one was medical personnel 59 (26%) and the third group was physicians 43(19%). This is due to close and long time contact during their working shifts. In literature Jin et al reported the highest risk group was also nurse group with 55% in another study the authors claimed that nurses were 2/3 of the total cases(7,10). In this study from 86 persons(34%) the high risk group PCR positivity was in 14 case (16%). In the medium risk group PCR positivity was in 2 cases with %2. These results were statistically significant(p<0.001).

The comorbid diseases were diabetes mellitus in 3(1%)cases, cardiovascular disease in 1 case (0.3%), bronchial asthma in 1 case (0.3%), chronic obstructive pulmonary disease in 1 (0.3%)case and hypertension in 3 (1%)cases. The low comorbidity rate was due to our study populations' young age. Similar to our findings Wei et al. found comorbidity only in one patient instead of 14 COVID 19 healthcare worker patients(11). The most symptoms were cough 33%, a sore throat 15% and respiratory distress 10%.

From the group of 231 exposed healthcare workers , 17 (7%) were found PCR positive. This is similar to the study of Celebi et al revealing PCR positivity of 7.1% in 703 healthcare workers.(12). Pulmonary computed tomography was conducted according to physical examination and symptoms in 89 cases. 22 had (24%) radiological findings of COVID 19. The PCR test was negative in 5 cases with positive radiological findings, because the PCR test has a positivity rate of 40%-60% totally, the 5 cases were diagnosed as probable cases according to our national COVID 19 guide. The 8 cases which were PCR positive but had no radiological findings were thought to be in the early stage of infection, asymptomatic or a mild infection. The asymptomatic or mild infection is also important because of viral shedding, so healthcare workers should be tested on the 7th day after high risk exposure and monitoring fever and other symptoms is recommended(13). In laboratory findings we obtained hepatic enzyme elevations in 12 cases(5%) and lymphopenia in 6 patients(3%). Hepatic dysfunction may be due to SARS-CoV2 infection itself. Lymphopenia can be seen in all viral infections and is a negative prognostic factor in COVID 19. But our study population was in a young age group and comorbidity rate was low so no mortality or morbidity was obtained.

According to our national COVID 19 guide the 22 patients who were diagnosed as a case or probable case underwent chloroquine, oseltamivir and azithromycin therapy. The ECG controls were done on the first and 3rd days of therapy. They had no arrhythmia. 3 cases were hospitalized because of low oxygen saturation levels and serious COVID 19 pneumonia.

Conclusion

The frontline healthcare workers are at risk for COVID 19 physically and psychologically. The monitoring symptoms and PCR tests are recommended in pandemic clinics and intensive care units. Using preventive equipment and education must be obligatory. Prevention of gathering together during rest and eating time, prohibition of food consumption and drinking in resting rooms, providing airflow in resting rooms could be examples of arrangements to the prevention of transmission. The supporting departments could be in charge in order to help healthcare workers working in risky departments for depression and anxiety. Shortening working hours in order to decrease viral load exposure, calling 6th grade medical faculty students and retired professionals back to work are recommended options. In this study despite all the precautions in high risk group healthcare workers, high PCR positivity rate is obtained similar to literature, so education and other preventive measures are important.

References

1. Türkiye Cumhuriyeti Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID 19 temaslı takibi, salgın yönetimi, evde hasta izlemi ve fiyasyon. Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. 07.12.2020.
- 2- Nyugen LH, Drew DA, Graham MS, Joshi AD, Gou CG, Ma W et al. Risk of COVID-19 among frontline healthcare workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Health* July 2020;5:e475-83.
- 3-Barranco R, Ventura F. COVID-19 and infection in healthcare workers: An emerging problem. *Medico-legal Journal* 2020.Vol.88(2)65-66.
- 4-Tan LF. [Preventing the transmission of COVID-19 amongst healthcare workers](#). Letter to the editor. *Journal of Hospital Infection*, 105(2020)364-365.
- 5-Belingheri M, Paladino ME, MA. COVID-19: Health prevention and control in non-healthcare settings. *Occupational Medicine*, Volume 70, Issue 2, March 2020, Pages 82–83.
- 6-Characteristics of HealthCare Personnel with COVID-19 — United States, February 12–April 9, 2020US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention MMWR / April 17, 2020 / Vol. 69 / No. 15 4.
- 7-Jin YH, Huang Q, Wang YY, Zeng XT, Lou LS, Pan ZS et al. Perceived infection transmission routes, infection control practices, psychosocial changes, and management of COVID-19 infected healthcare workers in a tertiary acute care hospital in Wuhan: a cross-sectional survey *Military Medical Research* (2020) 7:24.
- 8-Chersich et al. COVID-19 in Africa: care and protection for frontline healthcare workers *Globalization and Health* (2020) 16:46.
- 9-[M Liu P He](#), [H G Liu](#), [X J Wang](#), [F J Li](#), [S Chen](#), [J Lin](#), [P Chen](#), [J H Liu](#), [C H Li](#) Clinical Characteristics of 30 Medical Workers Infected With New Coronavirus Pneumonia *Zhonghua Jie He He Hu XiZaZhi*. 2020 Mar 12;43(3):209-214.
- 10- Chou R, Dana T, Buckley DI, Selph S, Fu R, Totten AM. Epidemiology of and risk factors for Corona virus infection in healthcare workers. *Annals of Internal Medicine*. Review. 2020.
- 11- Wei X-S, Wang X-R, Zhang J-C, Yang W-B, Ma W-L, Yang B-H, Jiang N-C, Gao Z-C, Shi H-Z, Zhou Q. A cluster of healthcare workers with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*
- 12-Çelebi G, Pişkin N, Bekleviç AC, Altunay Y, Keles AS, Tüz MA, Altınsoy B, Haciseyitoglu D. Specific risk factors for SARSCoV-2 transmission among healthcare workers in a university hospital. *American Journal of Infection Control*. 48.2020.1225-1230.
- 13-BS B X, BS PL, BS XY, BS SZ, Manyande A, Feng M. The impact of novel coronavirus SARS-CoV-2 among healthcare workers in hospital: An aerial overview. *American Journal of Infection Control* 48.2020. 915-917.

Türkiye’de Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Eğitimi: Eğiticilerin Bakış Açısı

Anaesthesiology and Reanimation Education in Turkey: Educators’ Views

Volkan HANCI *0000-0002-2227-194X

Şule ÖZBİLGİN *0000-0002-2940-8988

Aydın TAŞDÖĞEN* 0000-0003-4406-0745

Serhan YURTLU* 0000-0003-3020-1586

Bahar KUVAKI BALKAN *0000-0002-5160-0634

Erol GÖKEL *0000-0003-1448-8580

Dokuz Eylül Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.

Yazışma Adresi: Volkan HANCI

Dokuz Eylül Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.

E-mail: vhanci@gmail.com

Geliş Tarihi: 01/03/2021

Kabul Tarihi:21/06/2021

Öz

Amaç: Çalışmamızda Anesteziyoloji ve Reanimasyon alanında görev alan eğiticilerin bakış açısı ile kurumlarındaki uzmanlık eğitimi programlarının ve eğitim uygulamalarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Türkiye’deki Eğitim ve Araştırma Hastaneleri ve Üniversite Hastanelerinde, Anesteziyoloji ve Reanimasyon alanında görev yapan eğitici niteliğine sahip katılımcılara web bazlı anketin; bilgisayar ortamında e-mail ile gönderilmesi ile gerçekleştirildi. Anket formu; demografik özellikleri, kurumları ve eğitim ile ilgili bilgi ve uygulamaları sorgulayan 83 sorudan oluşmaktaydı.

Bulgular: Çalışmamıza %23.5’i Sağlık Bakanlığı Eğitim Araştırma, %68.6’sı üniversite, %7.8’i de afilliye hastanelerinde olmak üzere toplam 51 eğitici katıldı. Eğiticilerin %35.3’ü profesör, % 31,4’ü doçent, %25.5’i doktor öğretim üyesi, %5.9’u öğretim görevlisi, %2’si ise başasistandı. Katılımcıların %64.7’si görev yaptıkları eğitim kurumlarında bir Çekirdek Eğitim Müfredatı bulunduğunu, %31,4’ü müfredat bulunmadığını, %3,9’u ise bilgisi olmadığını belirtti. Kurumunuzda TUÖ’ leri en fazla bilgiyi kimden öğrenmektedir sorusuna katılımcıların %78,4’i kıdemli TUÖ’ ler, %76,5’i ise eğiticiler olarak cevap verdi. Eğiticilerin %49’u kurumlarında ön planda eğitim ve hizmetin verildiğini belirtti. Eğiticilerin %60.8’inin Anesteziyoloji ve Reanimasyon TUKMOS komisyonu hakkında bilgisi bulunmakta olduğunu ve %54.9’u TUKMOS Anesteziyoloji ve Reanimasyon v.2.1 çekirdek eğitim müfredat ve standartlarını bildiğini ifade etmiştir. Bununla birlikte rastgele seçilen örnek yeterliliklerin bilinme oranları %8 ile %78 arasında değişmekte olup, ortalama %40,7 olarak hesaplanmıştır. Eğiticilerin %64’ü kliniklerinde eğitimlerinin TUKMOS müfredatının tamamını karşılamadığını belirtmiştir. Bunun nedeni olarak katılımcılar en çok sıklıkta kurumlarında cerrahi branşlarda eksiklerin olması, iş yoğunluğu, donanım, eğitim araç mekan eksikliklerini belirtmiştir.

Sonuç: Eğiticiler arasında TUKMOS ve çekirdek eğitim müfredatı hakkındaki farkındalık ve bilgi yeterli düzeyde değildir ve eğiticilerin yarısından fazlası kurumlarında TUKMOS müfredatının tamamının karşılanmadığını düşünmektedir. Bunun nedeni olarak kurumlarında cerrahi branşlarda eksiklerin olması, iş yoğunluğu, donanım, eğitim araç mekan eksiklikleri belirtilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anestezi, anesteziyolog, eğitim, eğitici

Abstract

Objective: In our study, it was aimed to evaluate the specialty training programs and educational practices in their institutions with the perspective of educators working in the field of Anaesthesiology and Reanimation.

Material and Method: A web-based survey was sent by email to educators in Anesthesiology and Reanimation at Education and Research hospitals in Turkey. The survey form comprised 83 questions about demographic characteristics, institution and training characteristics, and information and practices regarding education.

Results: A total of 51 educators participated in our study, 23.5% of them from Ministry of Health Education Research, 68.6% from university and 7.8% from affiliate hospitals. 35.3% of the educators were professors, 31.4% were associate professors, 25.5% were doctor lecturers, 5.9% were lecturers, and 2% were specialist. 64.7% of the participants stated that there is a Core Education Curriculum in the educational institutions they work in, 31.4% did not have the curriculum and 3.9% did not have any knowledge. To the question of who gets the most information about the residents(TUÖ) in your institution, 78.4% of the participants answered as senior TUOs and 76.5% as educators. 49% of the educators stated that education and service are given in the foreground in their institutions. 60.8% of the educators stated that they had information about the Anesthesiology and Reanimation TUKMOS commission and 54.9% of them knew the core training curriculum and standards of TUKMOS Anesthesiology and Reanimation v.2.1. However, the rate of knowledge of randomly selected sample qualifications ranges from 8% to 78%, and the average was calculated as 40.7%. 64% of the educators stated that their Clinical training did not meet the entire TUKMOS curriculum. The reason for this is that the participants mostly stated that there are deficiencies in surgical branches in their institutions, workload, equipment, training tools and space deficiencies.

Conclusion: The awareness and knowledge of TUKMOS and its core curriculum among the educators is not sufficient and more than half of the trainers think that the TUKMOS curriculum is not fully met in their institutions. The reason for this is stated that there are deficiencies in surgical branches in institutions, workload, equipment, training tools and space deficiencies.

Keywords: Anaesthesia, anesthesiologists, educators, education

Giriş

Tıp alanında oluşturulan uzmanlık eğitimi programları, Tıpta Uzmanlık Öğrencilerinin (TUÖ) mesleki ve kişisel açıdan gelişimlerinin sağlanması ile hastaların güvenli ve uygun sağlık hizmeti almaları için; TUÖ'ne, eğiticilerin rehberlik ve gözetiminde sunulan, organize eğitim programlarıdır (1, 2). Uzmanlık eğitimi programları boyunca, TUÖ'ne eğitmenleri aracılığıyla alanındaki klinik ve temel teorik ve pratik tıbbi eğitim verilmesinin yanında etkin tıbbi hizmeti sunacakları yetkinlikleri edinmeleri hedeflenmektedir. Eğitim programları TUÖ'lerinin doğru tutum ve davranışları, alanları ile ilgili temel araştırma becerileri ve idari, yönetsel becerileri kazanmaları da hedef edinmiştir (1, 2). Son yıllarda eğitimde geliştirme ve iyileştirme çabaları Dünya'da olduğu gibi ülkemizde de giderek ilerleyen bir ivme kazanmıştır (3).

Geçmiş çalışmalarda pek çok anabilim dalında eğitim alan TUÖ'nin bakış açısı ile ilgili uzmanlık eğitimlerinin değerlendirildiği bilimsel çalışmalar mevcuttur (2-6). Onat L ve ark (1) Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı alanında eğitim alan TUÖ'lerinin bakış açısıyla, eğitim veren kurumlardaki durumu, aldıkları eğitimi, çalışma ortamı ile ilgili verileri değerlendiren bir çalışma yapmışlardır. Bununla birlikte yaptığımız literatür analizinde, ülkemizdeki tıpta uzmanlık eğitimini, eğitim sürecinin diğer bir paydaşı olan eğiticilerin gözünden değerlendiren çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı ülkemizde Anestezi ve Reanimasyon uzmanlık eğitiminde görev alan eğiticilerin kurumlarındaki uzmanlık eğitimi programı ve uygulamaları, TUÖ çalışma koşulları ve nöbet sistemlerinin belirlenmesi ile uzmanlık eğitiminin mevcut durumunun eğiticilerin bakış açısı ile saptanmasıdır.

Gereç Ve Yöntem

Bu çalışma kesitsel bir anket çalışmasıdır. Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul (Karar no:2017/22-18, Tarih:14.09.2017), onayı alındıktan sonra yapılmıştır. Türkiye'deki Eğitim ve Araştırma Hastaneleri ve Üniversite Hastanelerinde, Anesteziyoloji ve Reanimasyon alanında görev alan eğiticilere 83 soru içeren web bazlı anket formu bilgisayar ortamında e-mail ile gönderilerek gerçekleştirildi. Eğiticilerin e-mail adresleri kurumları aracılığı ile elde edildi. Ankete katılmak zorunlu değildi, anket formu eğiticilere 15.09.2017 tarihinden itibaren haftalık olarak 15.10.2017 tarihine dek 4 defa yollandı. Bir ay içerisinde anketi doldurmamış eğiticiler ankete katılmayı kabul etmemiş olarak değerlendirildi.

Anket formu; demografik özellikler, kurum özellikleri, eğitimle ve uygulamalarla ilgili bilgiler, TUÖ şartlarının eğiticiler gözünden değerlendirilmesi, eğiticilerin çekirdek eğitim programına yaklaşımları ve bu konudaki genel bilgileri gibi konulara değinen 83 sorudan oluşan anket şeklinde düzenlenmiştir.

Ülkemizde Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneğinin yayınladığı Eğitim kurumları rehberine göre sağlık bakanlığı ve üniversite hastanelerinde eğitici olarak görev yapan toplam 706 kişinin tümüne e-mail ile anket yollandı.

İstatistiksel Analiz

Ankete yöneltilen sorulara verilen yanıtlardan elde edilen veriler Windows için *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) 15.0 versiyon paket programı kullanılarak analiz edildi. Ortalama belirten veriler mean \pm standart sapma olarak, sıklık belirten veriler sayı(n) ve yüzde(%) olarak belirtildi.

Bulgular

Çalışmamıza Anesteziyoloji ve Reanimasyon alanında eğitici olarak görev yapan ve Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneğinin yayınladığı Eğitim kurumları rehberine yer alan anketin gönderildiği 706 eğiticinin 51 (%7.22)'i yanıtları ile katıldı.

Çalışmamıza katılan 51 eğiticinin %23.5'i Sağlık Bakanlığı Eğitim Araştırma, %68.6'sı üniversite, %7.8'i de afiliye hastanelerinde görev yapmaktaydı. Eğiticilerin %35.3'ü profesör, % 31,4'ü doçent, %25.5'i doktor öğretim üyesi, %5.9'u öğretim görevlisi, %2'si ise başasistandı. Katılımcıların %54.9'unun erkek, %45.1'inin kadın olduğu belirlendi.

Anketimize katılan eğiticilerin çalıştıkları merkezlerdeki ameliyathane salonu-çalışma noktası sayısının ortalama 23,13±1,31 olduğu, ortalama TUÖ sayısının 18,05±1,37 olduğu, işlerin aksamadan yürütülebilmesi için katılımcılara göre ortalama 30,84±2,42 TUÖ olması gerektiği belirlendi. Eğiticilere göre kurumlarda TUÖ'lerinin haftalık çalışma saati 72,05±2,35 saat olarak bulundu. Çalışmamıza katılan eğiticilerin sadece %3.9'u, bölümlerinde TUÖ'lerinin nöbet sonrası izin kullanabildiğini belirtmiştir. Bununla birlikte %72.5'i TUÖ'lerinin nöbet sonrası izin kullanması gerektiğini desteklerken, %21.6'sı nöbet sonrası izin kullanılmasına karşı olduğunu bildirmiştir. Eğiticilerin %66.7'si kliniklerinde TUÖ'lerini temsil eden bir TUÖ temsilcisi olduğunu belirtmiştir.

Çalışmamıza katılan eğiticilerin %64.7'si görev yaptıkları eğitim kurumlarda yapılandırılmış bir "Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Eğitimi Programı" ya da "Çekirdek Eğitim Müfredatı" bulunduğunu, %31,4'ü böyle bir müfredat bulunmadığını, %3,9'u ise bu konuda bir bilgisi olmadığını belirtti. Eğiticilerin %60.8'inin Anesteziyoloji ve Reanimasyon Tıpta Uzmanlık Kurulu Müfredat Oluşturma ve Standart Belirleme Sistemi (TUKMOS) komisyonu hakkında bilgisi bulunmakta olduğunu ve %54.9'u TUKMOS Anesteziyoloji ve Reanimasyon çekirdek eğitim müfredat ve standartlarını bildiğini ifade etmiştir. Bununla birlikte rastgele seçilen örnek yeterliliklerin bilinme oranları %7.84 ile %78.43 arasında değişmekte olup, ortalama %40,78 olarak hesaplanmıştır (Tablo 1). Çalışmamıza katılan eğiticilere, "TUK tarafından kabul edilen TUKMOS Anesteziyoloji ve Reanimasyon v.2.1 çekirdek eğitim müfredat ve standartları hakkındaki düşünceleriniz nelerdir?" sorusu yöneltildiğinde, eğiticilerin %42'si "Yeterli / Olumlu / Uygun" %32'si "Fikrim yok / Bilgim yok / Görüş bildirmeyen", %16'sı "Eksik / Yetersiz / Geliştirilmeli", %8'i "Pratikte uygulanması zor / Pratik uygulamayı koşullar belirliyor", %4'ü "Fazla ayrıntılı", %2'si "Zorunlu yapılmalı" ve yine %2'si "TARD görüşü temel alınmalı" yanıtını vermiştir.

Tablo 1. Çalışmamıza katılan eğiticilerin Anesteziyoloji ve Reanimasyon TUKMOS yetkinliklerini bilme oranları (n, %)

YETKİNLİK ADI	Yetkinlik Türü	Bilinme Oran
ZOR HAVA YOLU	Klinik Yetkinlik	25 (%49.01)
KARDİYOPULMONER ARREST	Klinik Yetkinlik	27 (%52.94)
ANESTEZİ SIRASI KOMPLİKASYONLAR	Klinik Yetkinlik	39 (%76.47)
ANESTEZİ SONRASI KOMPLİKASYONLAR	Klinik Yetkinlik	39 (%76.47)
PERİOPERATİF VE YOĞUN BAKIMDA SIVI-ELEKTROLİT DENGESİ BOZUKLUKLARI	Klinik Yetkinlik	40 (%78.43)
OKSİJEN TEDAVİSİ	Girişimsel Yetkinlik	17 (%33.33)
İNVAZİF VENTİLASYON	Girişimsel Yetkinlik	29 (%56.86)
NONİNVAZİF VENTİLASYON	Girişimsel Yetkinlik	24 (%47.05)
VENTİLATÖRDEN AYIRMA	Girişimsel Yetkinlik	20 (%39.21)
EKSTÜBASYON	Girişimsel Yetkinlik	26 (%50.98)
HASTA GÜVENLİĞİ	Yer almamakta	5 (%9.80)
ULTRASONOGRAFİ	Yer almamakta	6 (%11.76)
SKORLAMA SİSTEMLERİ	Yer almamakta	4 (%7.84)
HASTA NAKLİ	Yer almamakta	5 (%9.80)
KAFA İÇİ BASINÇ İZLEMİ	Yer almamakta	6 (%11.76)
ORTALAMA BİLİNME ORANI		%40.78

Eğiticilere kliniklerinde verilen eğitimin, TUK tarafından kabul edilen TUKMOS Anesteziyoloji ve Reanimasyon çekirdek eğitim müfredat ve standartlarını ne ölçüde kapsamadığı sorusu yöneltildiğinde, %25,5'i kliniklerinde müfredatın üzerinde yetkinliğin aktarıldığını belirtirken, %39.2'si, müfredattaki yetkinliklerin tümünün kliniklerindeki eğitim müfredatında yer aldığını, %35.5'i ise müfredattaki yetkinliklerden daha azının kliniklerindeki eğitim müfredatında yer aldığını bildirmektedir. Bununla birlikte diğer soruda eğiticilere "Sizce kliniğinizde verilen eğitim TUK tarafından kabul edilen TUKMOS Anesteziyoloji ve Reanimasyon v.2.1 çekirdek eğitim müfredat ve standartlarının yüzde kaçını karşılamaktadır" sorusu iletilildiğinde, eğiticilerin %64'ü kliniklerinde verilen eğitimin, TUK tarafından kabul edilen TUKMOS Anesteziyoloji ve Reanimasyon çekirdek eğitim müfredat ve standartlarının tamamını karşılamadığını belirtmişlerdir. Bu eğiticilerin verdikleri oranlar %25 ile %95 arasında değişmekte olup, ortalama %75±%2 olarak belirlenmiştir. Eğiticilere "Sizce kliniğinizde verilen eğitim TUK tarafından kabul edilen TUKMOS Anesteziyoloji ve Reanimasyon v.2.1 çekirdek eğitim müfredat ve standartlarını tam karşılamıyorsa bunun nedenleri ne/neler olabilir?" sorusu yöneltildiğinde eğiticilerin %40'ı eksik cerrahi branşların olması, %30'u eğitici ve TUÖ'lerinin iş yoğunluğu, %26'sı donanım, eğitim araçları, mekan eksiklikleri, %15'i iç rotasyon (yoğun bakım – algoloji) eksiklikleri, %10'u eğitici eksikliği, %8'i yönetim / organizasyon eksikliği, %8'i eğitici isteksizliği / acemiliği, %4'ü TUÖ eksikliği, %4'ü farkındalık eksikliği, %2'si, ise dış denetim / akreditasyon olmaması yanıtını vermiştir.

Kurumunuzda TUÖ'leri en fazla bilgiyi kimden öğrenmektedir sorusuna katılımcıların %78,4'i kıdemli TUÖ'ler, %76,5'i eğiticiler, %51'i klasik kitaplar, %17,6'sı ise anestezi teknikeri, teknisyeni olarak cevap verdi. Eğiticilerin %49'u kurumlarında ön planda eğitim ve hizmetin, %43,1'i eğitim, araştırma ve hizmetin, %5,9'u sadece hizmetin, %2'si araştırma ve hizmetin verildiğini belirtti. Eğiticilerin %86,3'ü eğitim süresi olarak 5 yılın yeterli bir süre olduğunu belirtirken, %11,8'i uzun bir süre olduğunu, %2'si ise kısa bir süre olduğunu belirtmektedir.

Çalışmamıza katılan eğiticiler kurumlarında Anesteziyoloji ve Reanimasyon TUKMOS kurulunun önerdiği iç rotasyonların bulunma oranlarını %100 ile %32 arasında olarak belirtmiştir (Tablo 2). İç rotasyonlar arasında bulunan aynı zamanda yan dal da olan yoğun bakım alanında %72,5 oranında yan dalı olan eğiticinin bulunduğu ve %82,4 oranında eğitimin süre olarak yeterli olduğu bildirilirken, algoloji alanında ise %60,8 oranında yan dalı olan eğiticinin bulunduğu, bununla beraber eğitimin süre olarak ancak %23,5 oranında yeterli olduğu bildirilmektedir. Katılımcıların tamamı kurumlarında USG olduğunu, %82,4'ü ise USG eğitimi verildiğini bildirmektedir. Katılımcıların %80,4'ü TUÖ'lerinin eksik iç rotasyonları için başka bir merkezde görevlendirilmediğini, %17,6'sı ise eksik iç rotasyonların başka merkezlerde tamamlanabildiğini belirtmektedir. Dış rotasyonlar ile ilişkili olarak, eğiticilerin %66,7'si kardiyojoloji, %60,8'i göğüs hastalıkları rotasyonlarının kurumlarında aktif şekilde yapıldığını belirtirken, TUÖ'lerinin dış rotasyonlarda aldıkları eğitimler eğiticiler tarafından %41,2 oranında orta, %21,6 oranında iyi, %15,7 oranında çok kötü, %11,8 oranında kötü olarak değerlendirilmektedir.

Tablo 2. Çalışmamıza katılan eğiticilerin kurumların iç rotasyonların bulunma oranları (n, %)

İç rotasyon /eğitimler	n-%
Algoloji (2 ay)	30 (%58,8)
Ameliyathane dışı anestezi (3 ay)	47 (%92,2)
Anestezi Polikliniği (3 ay)	47 (%92,2)
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anestezisi (4 ay)	48 (%94,1)
Çocuk Cerrahisi Anestezisi (2 ay)	43 (%84,3)
Genel Cerrahi Anestezisi (3 ay)	51 (%100)
Göğüs Cerrahisi Anestezisi (3 ay)	42 (%82,4)
Göz Hastalıkları Cerrahisinde Anestezi (2 ay)	47 (%92,2)
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anestezisi (3 ay)	50 (%98)
Kalp ve Damar Cerrahisi Anestezisi (4 ay)	47 (%92,2)
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anestezisi (3 ay)	50 (%98)
Ortopedi ve Travmatoloji Anestezisi (3 ay)	51 (%100)
Plastik, Estetik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anestezisi (2 ay)	46 (%90,2)
Üroloji Anestezisi (3 ay)	50 (%98)
Yoğun Bakım (12 ay)	47 (%92,2)
Gündüz Hastanesi	26 (%51)
Böbrek Transplantasyonu Anestezisi	30 (%58,8)
Karaciğer Transplantasyonu Anestezisi	17 (%33,3)

Çalışmamızda katılımcıların kurumlarında seminerlerin düzenli şekilde uygulandığı, makale saati ve olgu sunumu toplantılarının ise kısmen uygulandığı tespit edildi (Tablo 3). Katılımcı eğiticilerin %88,2'si kurumlarında düzenli olarak TUÖ teorik yazılı sınavının yapıldığını bildirmişlerdir. Ancak tüm katılımcılar sınavın TUÖ kıdemine etkisi olmadığını belirtmektedir. Eğiticilerin %47,1'i kurumlarında elle doldurulan, %25,5'i elektronik ortamda doldurulan TUÖ karnesi olduğunu belirtirken %27,5 oranında katılımcı kurumlarında TUÖ karnesi olmadığını belirtmiştir.

Tablo 3. Çalışmamıza katılan eğiticilerin kurumlarda eğitim etkinliklerinin düzenli yapılma oranları (n, %) ve donanım bulunma oranları (n, %)

	n - %
Makale saati	32 (%62,7)
Seminer	49 (%96,1)
Olgu sunumu toplantıları	25 (%49)
Mortalite-morbidite toplantısı	10 (%19,6)
Öğretim üyesi teorik dersi	22 (%43,1)
Öğretim üyesi pratik dersi	13 (%23,5)
Sabah toplantısı	6 (%11,8)
Bilimsel toplantı salonu	41 (%80,4)
Kütüphane	24 (%47,1)
Bilgisayar	48 (%94,1)
Barkovizyon	42 (%82,4)
İnternet dergi aboneliği	29 (%56,9)
DeneySEL çalışma laboratuvarı	13 (%25,5)
TUÖ odası	48 (%94,1)
Simulasyon Odası/Merkezi	7 (%13,7)

Anketimize katılan eğiticilerin kendi bakış açılarıyla TUÖ'lerinin eğitim süreçlerini değerlendirmeleri istendiğinde; katılımcılarımızın çok önemli bir kısmı eğitim süreçlerini stresli ve yorucu olarak değerlendirmiştir. Çalışmamıza katılan eğiticilerin bu soruya en çok verdikleri üçüncü yanıt ise eğitim süreçlerinin "eğitici" olduğu olarak belirlendi. Eğiticilere "Eğitim verdiğiniz kurumda kişi yada kişilerin eğitim verme yeterliliğini ortalama olarak nasıl değerlendirirsiniz sorusu" yöneltildiğinde, eğiticilerin %47,1'i iyi, %25,5'i yeterli, %13,7'si kısmen yeterli, %9,8'i çok iyi, %3,9'u ise yetersiz yanıtını verirken, Eğiticiler "Eğitim verdiğiniz kurumda eğitim alan Tıpta Uzmanlık Öğrencilerinin, eğitim alma isteklerini ortalama olarak nasıl değerlendirirsiniz?" sorusuna ise eğiticilerin %35,3'ü iyi, %35,3'ü kısmen yeterli %17,6'sı yeterli, %9,8'i çok iyi, %s'i ise yetersiz yanıtını verdi (Tablo 4).

Tablo 4. Eğiticilerin TUÖ eğitim süreçlerini kendi perspektiflerinden değerlendirilmesi

	n - %
Stresli	48 (%94.1)
Yorucu	47 (%92.2)
Eğitici	38 (%74.5)
Geliştirici	34 (%66.7)
Yararlı	27 (%52.9)
Onur kırıcı	5 (%9.8)
Sıkıcı	0 (%0)
Rahat	1 (%2.9)
Eğlenceli	2 (%3.9)

Tartışma

Anket çalışmamızda ülkemizde Anestezi ve Reanimasyon uzmanlık eğitimi veren kurumlarda verilen eğitim ve TUKMOS hakkında eğiticiler tarafından doldurulan anketimiz incelenmiş ve değerlendirilmiştir. Çalışmamıza Anesteziyoloji ve Reanimasyon alanında eğitici olarak görev yapan ve Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneğinin yayınladığı Eğitim kurumları rehberine yer alan ve anketin gönderildiği 706 eğiticinin 51 (%7.22)'i yanıtları ile katıldı.

Geçmiş çalışmalarda pek çok anabilim dalında eğitim alan TUÖ'nin, eğitime bakışının değerlendirildiği bilimsel çalışmalar mevcuttur (1–6). Yaptığımız bir çalışmada, Onat L ve ark (1) Anesteziyoloji ve Reanimasyon alanında eğitim alan TUÖ'leri bakış açısıyla ülkemizdeki Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitimini değerlendirmiştir. Bununla birlikte yaptığımız literatür analizinde, ülkemizdeki tıpta uzmanlık eğitimi ve TUKMOS'u eğitim sürecinin diğer bir paydaşı olan eğiticilerin gözünden değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Yurt dışında da, Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitiminin eğiticiler tarafından bir bütün olarak değerlendirildiği tek çalışma bulunmaktadır (7).

Anketimize katılan eğiticiler kurumlarda TUÖ'lerinin haftalık çalışma saati $72,05 \pm 2,35$ saat olarak bildirmişlerdir. Onat ve ark (1) yaptıkları çalışmalarına katılan TUÖ ise haftada ortalama $91,69 \pm 36,69$ saat çalıştığı belirtmişlerdir. 2010 yılında genel cerrahi TUÖ'leri arasında yapılan bir çalışmada (2), TUÖ'lerinin nöbetler dâhil haftalık ortalama çalışma süresi 100 saat olarak saptanmıştır. Göğüs ve Kalp damar cerrahisi TUÖ'leri arasında Çitak ve ark. (5) yaptığı çalışmada benzer şekilde haftalık çalışma saatinin sıklıkla 90 saat ve üzerinde olduğu izlenmiştir. Bu açıdan bakıldığında, eğitim görevlilerinin, TUÖ'lerinin çalışma saatleri konusunda farkındalıklarının düşük olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamıza katılan eğiticilerin sadece %3.9'u, bölümlerinde TUÖ'lerinin nöbet sonrası izin kullanabildiğini belirtmiştir. Onat ve ark (1) Anesteziyoloji TUÖ ile yaptıkları çalışmada da bu oran %3,7 olarak belirlenmiştir. Çiçek ve Terzi'nin (4) çalışmasında nöbet sonrası izin kullanım oranı yalnızca %7.4'tü.

Onat ve ark (1) çalışmasında Anesteziyoloji ve Reanimasyon TUÖ'lerinin tamamı nöbet sonrası izin kullanılmasını desteklerken, yaptığımız bu çalışmada Anesteziyoloji ve Reanimasyon alanındaki eğiticilerin %72.5'i TUÖ'lerinin nöbet sonrası izin kullanması gerektiğini desteklerken, %21.6'sı nöbet sonrası izin kullanılmasına karşı olduğunu bildirmiştir.

Eğiticilerin %33.3'ü kliniklerinde TUÖ'lerini temsil eden bir TUÖ temsilcisi olmadığını belirtmiştir. Onat ve ark (1) çalışmasında da bu oran %36.3'dür. Çiçek ve Terzi'nin (4) çalışmasında katılımcıların %20.6'sı kurumunda TUÖ temsilcisi olmadığı yanıtını vermiştir. Bizim çalışmamızda elde edilen veriler TUÖ temsilcisi bulunma oranında bir düşüş yaşandığını düşündürülebilir.

Çalışmamıza katılan eğiticilerin %31,4'ü görev yaptıkları eğitim kurumlarda yapılandırılmış bir "Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Eğitimi Programı" ya da "Çekirdek Eğitim Programı (ÇEP)" bulunmadığını belirtmiştir. Onat ve ark (1) çalışmasında Anesteziyoloji TUÖ arasında bu oran %52,6 olarak belirlenmiştir. Bu konuda özellikle kıdem olarak daha düşük TUÖ arasında farkındalığın düşük olması, her iki grup arasındaki farkın nedeni olabilir. Bir diğer bakış açısıyla ise, bir ÇEP olmasına rağmen, eğitim faaliyetlerinin TUÖ'lerine yansımaması da bu farkın nedeni olarak karşımıza çıkabilir.

Çalışmamızda eğitim görevlilerine TUÖ'lerinin bilgiye erişim yolları sorulduğunda, katılımcıların %78,4'i kıdemli TUÖ'ler, %76,5'i eğiticiler, %51'i klasik kitaplar olarak yanıt verirken, Onat ve ark (1) çalışmasında aynı soruya TUÖ'nin %79,3'ü kıdemli TUÖ, %39,3'ü klasik kitaplar, ancak %24,1'i eğiticiler cevabını vermiştir. Katılımcıların alanlarındaki bilgileri sıklıkla kıdemli TUÖ'den edinmeleri sonucu tıp eğitimindeki usta-çırak ilişkisi yerini akran eğitimine ve çırak-çırak ilişkisine bırakmaktadır (1). Bu durum artan hizmet yükü ile beraber eğitmenlerin TUÖ'leri açısından giderek daha az ulaşılır olmasına bağlanmıştır (1). Çalışmamızda da eğiticilerin de en çok kıdemli TUÖ yanıtını vermesi, Onat ve ark (1) bulgularını destekler niteliktedir.

Kurumunuzun ön planda verdiği hizmeti nasıl tanımlarsınız sorusuna eğiticilerin %49'u eğitim ve hizmet, %43.1'i eğitim, araştırma ve hizmet, %5.9'u sadece hizmet, %2'si araştırma ve hizmet yanıtını verirken Onat ve ark (1) çalışmasında Anesteziyoloji TUÖ'lerinin %57'si kurumunun verdiği hizmeti "sadece hizmet" olarak belirtti. Çiçek ve Terzi'nin (4) çalışmasına göre TUÖ hekimlerin %59.5'i eğitim kurumlarında sadece hizmete önem verildiğini belirtirken, eğitime daha fazla önem verildiğini belirtenlerin oranı %2.5'de kalmıştır. Göğüs Kalp Damar cerrahları arasında yapılan bir çalışmada (5) katılımcıların %64.2'si sadece hizmet görevi yürüttüklerini belirtmiştir. Bu açıdan farklı yıllarda ve farklı TUÖ topluluklarına yapılan çalışmalarda benzer sonuçların çıkmasına rağmen, eğitici ve TUÖ'lerinin değerlendirmelerinin farklılığı dikkat çekicidir.

Daha önce yapılan bir çalışmada (6) TUÖ eğitiminin teorik bilgilerle desteklenmesi, teorik ders, olgu sunumları, seminerler, makale saati, mortalite/morbidite saatinin eğitimin destekleyici bileşenler olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda da eğiticiler kurumlarında yüksek oranda bilimsel sunumların yapıldığını bildirmişlerdir. Onat ve ark. (1) da TUÖ'lerinin %87,4'ünün bulunduğu kurumlarda bilimsel sunum yapıldığı bildirilmiştir. Çalışmamızda da, Onat ve ark (1) çalışmasına benzer şekilde katılımcıların kurumlarında seminerlerin düzenli şekilde uygulandığı, makale saati ve olgu sunumu toplantılarının kısmen uygulandığı belirlendi.

Çalışmamızda eğiticilerin bakış açısıyla TUÖ'lerinin eğitim süreçleri stresli ve yorucu olarak değerlendirirken, Onat ve ark (1) çalışmasında da TUÖ'lerinin neredeyse hepsi eğitim süreçlerinin yorucu ve stresli olduğunu belirtti. Eğiticilerin en çok verdiği üçüncü yanıt "eğitici" iken, TUÖ'lerinin bu soruyu üçüncü sıklıkla %41 gibi büyük bir oranda onur kırıcı olarak yanıtladığı belirtilmektedir(1). Çıtak ve ark. (5) TUÖ ile yaptıkları çalışmalarında katılımcılarının %69.3'ünün iş yerinde mobbinge uğradığını tespit etmişlerdir. Yaptıkları çalışmada TUÖ'lerinin %37.8'i eğitimlerini onur kırıcı olarak tanımlamışlardır. Cerrahi branşlarda kıdem anlayışı ve ast-üst ilişkileri için yeni düzenlemeler yapılması gerektiğini belirtmişlerdir (5). Aykut ve ark. (8) Türkiye'deki Anesteziyoloji ve Reanimasyon kliniklerinde eğitim alan TUÖ'lerinin mobbing maruziyetini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada 101 katılımcının %69,3'ü uzmanlık eğitimi süresince en az bir kez mobbinge maruz kaldığını belirtmiştir.

Çalışmamızda eğiticiler, eğiticileri %9.8 çok iyi, %47.1 iyi, %25.5 yeterli, %13.7 kısmen yeterli, %3.9 ise yetersiz bulurken, aynı konuda Onat ve ark (1). Çalışmasında TUÖ'leri eğiticileri %2.2 çok iyi, %16.7 iyi, %25.9 yeterli, %37 kısmen yeterli, %18.1 ise yetersiz bulunduğunu belirtmiştir.

Çalışmamızda eğiticilerin TUKMOS hakkındaki görüş ve bilgileri de değerlendirilmiştir. Çalışmamız bu açıdan ülkemizdeki ilk ve tek çalışmadır. Çalışmamıza katılan eğiticilerin %60.8'inin Anesteziyoloji ve Reanimasyon TUKMOS komisyonu hakkında ve %54.9'u TUKMOS çekirdek eğitim müfredat ve standartlarını bildiğini ifade etmiştir. Bununla birlikte rastgele seçilen örnek yeterliliklerin bilinme oranları %7.84 ile %78.43 arasında değişmekte olup, ortalama %40,78 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamıza katılan eğiticilere, "TUK tarafından kabul edilen TUKMOS Anesteziyoloji ve Reanimasyon v.2.1 çekirdek eğitim müfredat ve standartları hakkındaki düşünceleriniz nelerdir?" sorusu yöneltildiğinde, TUKMOS ülkemizde sağlık bakanlığı tarafından oluşturulan zorunlu müfredatları kapsamasına rağmen eğiticilerin %32'sinin "Fikrim yok / Bilgim yok / Görüş bildirmeyen", %2'sinin "Zorunlu yapılmalı" ve yine %2'sinin "TARD görüşü temel alınmalı" yanıtını vermesi, eğiticilerin TUKMOS ve ilgili müfredat ve müfredat hedefleri konusunda bilgilendirilmesi ve bir farkındalık oluşturulması gerektiğini kuvvetle düşündürmektedir.

Eğiticilere yöneltilen "Sizce kliniğinizde verilen eğitim TUK tarafından kabul edilen TUKMOS Anesteziyoloji ve Reanimasyon v.2.1 çekirdek eğitim müfredat ve standartlarının yüzde kaçını karşılamaktadır" sorusu iletilildiğinde, eğiticilerin %64'ü kliniklerinde verilen eğitimin, TUK tarafından kabul edilen TUKMOS Anesteziyoloji ve Reanimasyon çekirdek eğitim müfredat ve standartlarının tamamını karşılayamadığını belirtmeleri, eğiticilerin verdikleri oranların %25 ile %95 arasında değişmesi ve ortalama %75±%2 olarak belirlenmesi, bu konuda kurumların hem iç hem de dış denetimlerinin yapılması gerektiği konusunu düşündürmektedir. Ayrıca, kurumlarda olan eksik müfredat hedefleri için kurum dışı rotasyonlar da mutlaka uygulamaya geçirilmelidir.

Eğiticilere "Sizce kliniğinizde verilen eğitim TUK tarafından kabul edilen TUKMOS Anesteziyoloji ve Reanimasyon v.2.1 çekirdek eğitim müfredat ve standartlarını tam karşılamıyorsa bunun nedenleri ne/neler olabilir?" sorusu yöneltildiğinde eğiticilerin %40'ı eksik cerrahi branşların olması, %30'u eğitici ve TUÖ'lerinin iş yoğunluğu, %26'sı donanım, eğitim araçları, mekan eksiklikleri, %15'i iç rotasyon (yoğun bakım – algoloji) eksiklikleri, %10'u eğitici eksikliği, %8'i yönetim / organizasyon eksikliği, %8'i eğitici isteksizliği / acemiliği, %4'ü TUÖ eksikliği, %4'ü farkındalık eksikliği, %2'si, ise dış denetim / akreditasyon olmaması yanıtını vermiştir. Gerçekten de hem çalışmamız hem de Onat ve ark (1). çalışması birlikte değerlendirildiğinde, eğitici ve TUÖ'lerinin iş yükü yoğunluğu, eksik iç rotasyonlar, TUÖ eksikliği oldukça dikkati çekmektedir. Eğitim kurumu olarak yetkilendirilmiş kurumlarda eksik ya da eğitim vermeyen cerrahi branşların varlığı da önemli bir sorundur ve Sağlık Bakanlığı TUK sayfasından güncel olarak ulaşılan yetkilendirilmiş uzmanlık eğitim programları (YUEP) listede bu tip kurumların sayılarının arttığı görülebilmektedir (9).

Sonuç olarak; çalışmamıza katılan eğitimcilerin TUKMOS ve çekirdek eğitim müfredatı konusunda farkındalıklarının ve bilgilerinin eksik olduğu, eğiticilerin kurumlarının önemli bir kısmında TUKMOS eğitim müfredat hedeflerinin tamamının karşılanmadığı, bazı iç ve dış rotasyonların yetersiz olduğu ve eğitim hedefine ulaşılamadığı, özellikle algoloji eğitiminin yetersiz olarak değerlendirildiği, bazı kurumlarda bazı iç rotasyonların uygulanma oranının düşük olduğu belirlenmiştir. Bunun nedeni olarak eğiticiler tarafından, kurumlarında cerrahi branşlarda eksiklerin olması, iş yoğunluğu, donanım, eğitim araç mekan eksiklikleri belirtilmektedir. Çalışmamızda eğiticilerin de TUÖ'lerinin eğitim süreçlerini genel olarak yorucu ve stresli olarak nitelendirdiği belirlenmiştir.

Kaynaklar

1. Onat L, Hancı V, Özbilgin Ş, Boztaş N, Taşdöğen A, Yurtlu S, Kuvaki B, Arkan A. Anaesthesiology and Reanimation Education in Turkey: Residents' Views. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2019;47(6):496-502.
2. Terzi C, Eryılmaz M, Erel S, Mutlu F, Aytaç E, Gülkesen H. Türk Cerrahi Derneği Asistan Komisyonu Türk Cerrahi Derneği Asistan Komisyonu Genel Cerrahi Uzmanlık Eğitimi Raporu 2010. Türk Cerrahi Derneği, 2010; 7-272. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Erman_Aytac/publication/268216630_TURKISH_SURGICAL_ASSOCIATION_RESIDENT_COMMITTEE_REPORT_ON_SURGICAL_EDUCATION/links/5465155d0cf25b85d17d254f/TURKISH-SURGICAL-ASSOCIATION-RESIDENT-COMMITTEE-REPORT-ON-SURGICAL-EDUCATION.pdf (10.02.2021).
3. Ergün O, Huri E, Acar C, Binbay M, Zümrütbaş AE, Acar Ö, et al. A look to the urology education and urology profession in Turkey: evaluation of survey results. Turk J Urol 2010; 36: 298-302.
4. Çiçek C, Terzi C. Tıpta uzmanlık eğitimi (İzmir ölçekli iki araştırma ve karşılaştırmalı sonuçları). Türk Tabipleri Birliği Yayınları. Birinci Baskı. Ankara 2006; 1-132.
5. Çıtak N, Altaş Ö. The perspective of thoracic surgery and cardiovascular surgery residents in Turkey on situation of medical training programs and institutions. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2012; 20: 826-34.
6. Kösemehmetoğlu K, Öcal BG, Coşkunoğlu EZ, Çulha İ, Çiçek AF, Dağlar E, et al. Resident training in pathology: From resident's point of view. Turk J Pathol 2008; 24: 21-6.
7. Goldmann K, Steinfeldt T, Wulf H. [Anaesthesia education at german university hospitals: the teachers' perspective -- results of a nationwide survey]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2006 Apr;41(4):204-9
8. Aykut G, Efe EM, Bayraktar S, Şentürk S, Başeğmez İ, Özkumit Ö, et al. Mobbing exposure of anaesthesiology residents in Turkey. Turk J Anaesthesiol Reanim 2016; 44: 177-89.
9. <https://tuk.saglik.gov.tr/TR,30148/programlar.html> (Erişim tarihi: 10.02.2021)

Evaluation of Inflammation With Plateletcrit, RDW, Sedimentation and CRP in Patients With Restless Legs Syndrome

Huzursuz Bacak Sendrom Hastalarında İnflamasyonun Plateletkrit, RDW, Sedimentasyon ve CRP ile Değerlendirilmesi

Abstract

Zeynep BAŞTUĞ GÜL* 0000-0002-3256-5394

Rabia Gökçen GÖZÜBATIK ÇELİK* 0000-0002-8186-8703

Department of Neurology, University of Health Sciences, Bakirkoy Prof. Dr. Mazhar Osman Training and Research Hospital for Psychiatric, Neurologic and Neurosurgical Diseases, Istanbul, Turkey.

Corresponding Author: Zeynep BAŞTUĞ GÜL

¹Department of Neurology, Bakirkoy Training and Research Hospital for Psychiatry and Neurological Disorders, University of Health Sciences, Istanbul, Turkey
E-mail: drzeynep34@hotmail.com

Introduction: While restless legs syndrome (RLS) pathophysiology is unclear, it is understood that inflammatory processes play a role. In this research, the role of red cell distribution width (RDW), plateletcrit, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) as an inflammatory biomarker in the RLS was investigated.

Methods: One hundred and eight patients diagnosed with RLS and one hundred and six healthy control group with similar demographic characteristics were included in this study. Total blood count (RDW, WBC, platelet, neutrophil, lymphocyte, plateletcrit, neutrophil lymphocyte ratio (NLR)), CRP, ESR, glucose, creatinine, ferritin, and vitamin B12 were compared in both groups. Demographic and laboratory values were recorded in SPSS.

Results: RDW, plateletcrit, platelet and ESR results were statistically higher in the RLS group compared to the control group. Neutrophil, CRP and NLR were higher in the RLS group without significance. There was positive correlations between RDW and RLS group, CRP, ESR, platelet and NLR. In multivariate analysis, RDW was found as a significant independent predictor of RLS after adjusting for other risk factors ($p=0.027$). In a receiver operating characteristic curve analysis, an RDW value of 13.55% was identified as an effective cut-off RLS (area under curve=0.597, 95% CI=0.518–0.675, $p=0.014$). An RDW value of more than 13.55 % yielded a sensitivity of 60.2% and a specificity of 60.4%.

Conclusion: Our study first investigated RDW and plateletcrit as an inflammatory biomarker in RLS patients and revealed that RDW is an independent predictor in RLS patients.

Keywords: Restless legs syndrome, Neurogenic Inflammation, RDW, plateletcrit

Öz

Giris ve Amaç: Huzursuz bacak sendromu (HBS) patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte inflamatuvar süreçlerin rol oynadığı anlaşılmaktadır. Bu araştırmada HBS'de kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), plateletkrit, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP)'nin inflamatuvar bir biyobelirteç olarak rolü araştırılmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya HBS tanısı almış 108 hasta ve benzer demografik özelliklere sahip 106 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Toplam kan sayımı (RDW, WBC, trombosit, nötrofil, lenfosit, plateletkrit, nötrofil lenfosit oranı (NLO)), CRP, ESR, glukoz, kreatinin, ferritin ve B12 vitamini her iki grupta karşılaştırıldı. Demografik ve laboratuvar değerleri SPSS'ye kaydedildi.

Geliş Tarihi: 09/03/2021

Kabul Tarihi:15/05/2021

Results

A total of 214 people, including 108 patients admitted to the neurology clinic with the diagnosis of RLS and 106 healthy controls from the general population were included in the study. The mean age of the RLS group was 46.68±15.72 years and the mean age of the control group was 44.27±13.1 years (p=0.23). There were 53 women in the RLS group and 57 women in the control group (p=0.49). The initial demographic, laboratory and clinical characteristics of the study groups were summarized in Table 1.

The results of plateletcrit, platelet count, RDW and ESR were statistically higher in the RLS group compared to the control group (p=0.014, p=0.008, p=0.003, p=0.017, respectively). Although neutrophil, CRP and NLR were higher in the RLS group, the results did not reach statistical significance. Ferritin and hemoglobin levels were lower in the RLS group and there was no statistically significant difference, compared to the control group (Table 1).

Table 1: Baseline characteristics of study patients

	RLS group (n=108)	Control group (n=106)	p value
Age, years	46.68±15.72	44.27±13.1	0.23
Male (n) (%)	55 (51)	49 (46)	0.49
Female (n) (%)	53 (49)	57(54)	
Hypertension	19 (17.6)	18 (17)	0.9
White blood cell (10 ³ /mm ³)	7.26±2.04	7.01± 1.69	0.35
Neutrophil(10 ³ /mm ³)	4.31±1.64	3.96±1.27	0.08
Lymphocyte(10 ³ /mm ³)	2.20±0.60	2.29±0.66	0.29
Platelet(10 ³ /mm ³)	272.90±63.80	251.67±51.85	0.008
Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR)	2.12±1.12	1.90±1.18	0.16
Plateletcrit, (%)	0.30±0.10	0.27±0.06	0.014
RDW (%)	14.22±2.28	13.47±1.20	0.003
Glucose (mg/dL)	98.93±12.40	98.80±17.58	0.82
Creatin (mg/dL)	0.72±0.19	0.76±0.16	0.2
ESR (mm/h)	14.91±10.6	11.5±9.91	0.017
CRP (mg/dL)	3.98±4.48	3.14±4.71	0.18
Ferritin (ng/mL)	41.53±31.42	45.86±46.9	0.41
Haemoglobin (g/dL)	13.51±1.9	13.83±1.55	0.18
B12	272.5±133	246.7±106	0.12

Mean values (standart deviation) and % (n) are reported for continuous and categorical variables, respectively. RLS= Restless legs syndrome, RDW= Red cell distribution width, ESR= Erythrocyte sedimentation rate, CRP= C-reactive protein.

We performed univariate and multivariate analysis to determine the factors associated with RLS. For multivariate analysis, possible factors identified by univariate analysis were further entered into logistic regression analysis to determine the independent predictor of RLS (RDW, platelet and neutrophil counts, ESR, plateletcrit). Among these values, RDW level was independently higher in the RLS group compared to the control group (p=0.027) (Table 2).

Table 2. Univariate and multivariate analyses for independent predictors RLS.

	Univariate			Multivariate		
	OR	CI	p	OR	CI	p
RDW	1.259	1.074-1.475	0.004	1.196	1.021-1.415	0.027
Platelet	1.006	1.002-1.011	0.009	1.003	0.997-1.009	0.31
ESR	1.034	1.005-1.063	0.019	1.023	0.993-1.052	0.14
Neutrophil	1.182	0.980-1.426	0.080	1.115	0.906-1.356	0.32
Plateletcrit	62.36	2.203-1765	0.015	13.84	0.304-754.8	0.17

RLS= Restless legs syndrome, RDW= Red blood cell distribution width, ESR= Erythrocyte sedimentation rate, OR= odds ratio, CI= confidence interval

The correlation analysis between RDW and other parameters was shown in Table 3. There was a positive correlation between RDW and RLS group, CRP, ESR, platelet count and NLR. There was a negative correlation between RDW and hemoglobin.

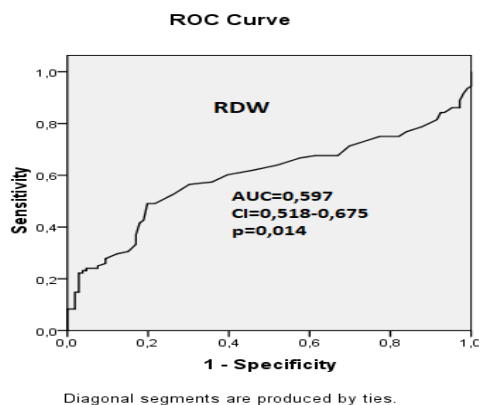
Table 3: Correlations analysis between red blood cell distribution width and other parameters

	RDW	
	r	P
RLS group	0.168	0.014
Platelet	0.190	0.005
NLR	0.155	0.023
Haemoglobin	-0.223	0.001
ESR	0.250	0.001<
CRP	0.207	0.002

RLS= Restless legs syndrome, NLR= Neutrophil-lymphocyte ratio, CRP= C-reactive protein, ESR= Erythrocyte sedimentation rate,

In a receiver operating characteristic curve analysis, an RDW of 13.55% was identified as an effective cut-off RLS (AUC=0.597, 95% CI=0.518–0.675, $p=0.014$). An RDW value above 13.55 % provided a sensitivity of 60.2% and a specificity of 60.4% (Figure 1).

Figure 1. In a receiver operating characteristic curve analysis, an RDW of 13.55% was identified as an effective cut-off RLS (AUC=0.597, 95% CI=0.518–0.675, $p=0.014$). An RDW value above 13.55 % provided a sensitivity of 60.2% and a specificity of 60.4%.



Discussion

In this study, RDW, plateletcrit, platelet count and ESR results were statistically higher in the RLS group compared to the control group. However, neutrophil count, CRP and NLR were higher in the RLS group, but were not statistically significant. There was a positive correlation between RDW and RLS group, CRP, ESR, platelet count and NLR. To our knowledge, our study is the first study in which RDW and plateletcrit was investigated as inflammatory biomarkers in patients with RLS and revealed that RDW can be used as an independent predictor.

The theories for the pathogenesis of RLS include iron deficiency, dopamine irregularity and peripheral neuropathy. RLS has been found to be associated with chronic inflammatory diseases and immunological processes(6). In our study, although ferritin and hemoglobin levels were lower in the RLS group, no statistically significant difference was found. RDW, considered as an inflammatory marker in multivariate analysis, was found to be a significant independent predictor of RLS after adjustment for other riskfactors ($p=0.027$).

Many different biochemical and hematological parameters have been accepted as indicator of systemic inflammation so far. Coupled with the evidence from the literature, CRP, ESR and WBC have been found to be associated with inflammatory diseases as an indicator of inflammatory cycle(3, 12, 14,17). Another important thing to remember is that, especially in chronic diseases, it is important to determine the inflammation with cheap and simple parameters.

The evaluation of complete blood count parameters such as platelet count, plateletcrit, NLR and RDW is quite easy and practical.

RDW is a numerical value that indicates the diversity of the erythrocyte circulating cell type and can be routinely measured as part of an automated complete blood count examination, as in the plateletcrit which is an indicator of total platelet mass. Platelets release many mediators such as thromboxanes, leading to increased inflammation(16, 18). Platelets play a vital role in inflammation, thrombosis and cardiovascular pathology(19, 20). Inflammatory cytokines and oxidative stress suppress bone marrow function, causing immature erythrocytes to be released into the circulation, which ultimately affects the RDW value. Consequently, these mechanisms including chronic inflammatory state, neurohormonal activation and accelerated atherosclerotic process may contribute to poor clinical outcome(21, 22).

Looking at the literature, in the study of Tak et al.it was found that NLR and PLR values were similar in the RLS and control groups, but the number of neutrophils was significantly higher in the RLS group. It was thought that it was caused by the fact that hematological parameters such as neutrophil, lymphocyte and platelet count could be easily affected by various conditions or low number of patients was a limitation(13). In comparison, in our study, RDW, plateletcrit, ESR, CRP were evaluated and the number of patients was sufficient. Similarly, Sonkaya et al. evaluated the role of inflammation in the pathophysiology of RLS only with NLR and did not observe a significant relationship(23).On the contrary, the results of the study of Varim and his colleagues supported that higher NLR values were associated with chronic systemic inflammation, thus, systemic inflammation could play a role in RLS(14). In another study, high levels of CRP, N-terminal pro-B type natriuretic peptide, interleukin-6, ferritin and 8-hydroxy-2p-deoxyguanosine were observed in the RLS subgroup of patients undergoing hemodialysis, which highlights a chronic inflammatory condition and oxidative stress in patients with RLS(24). Consistent with previous studies, our research supports the role of inflammatory mechanisms in RLS by showing that patient with RLS have higher RDW, plateletcrit, platelet count and ESR.

Cardiovascular and cerebrovascular diseases mainly consist of heart failure, myocardial infarction, atherosclerosis, arrhythmia, hypertension and stroke. It is clearly known that there are many similarities in the pathophysiologies of these diseases. A better understanding of the underlying pathophysiologies and finding possible biomarkers for early diagnosis, treatment, and intervention has been the main goal of research of interest. In terms of similar mechanisms such as increased sympathetic system, neuroinflammation and tachycardia, it has been identified that, there is a relationship between restless legs syndrome and cardiovascular and cerebrovascular diseases are associated in chronic patients.

The parameters such as RDW or plateletcrit have been proposed as predictive or independent risk factors for many diseases, particularly cardiovascular disease, but studies are not enough for RLS. Moreover, there are many studies showing that, high RDW has been associated with inflammatory bowel disease acute and chronic heart failure, vascular occlusive diseases, atrial fibrillation, atherosclerosis, stroke, inflammatory diseases(25-29). It has been reported that this is due to RDW reflecting the increase in inflammatory markers (interleukin 6, tumour necrosis factor alpha, hepcidin) in the blood. In our study, RDW values were significantly higher in the RLS group compared to the control group, and it was found to be correlated with inflammatory parameters such as CRP, ESR, NLR and platelets.

Limitations of the Study: Firstly, our study was single-center study and the number of patients was limited. The second limitation was that interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and B-type natriuretic peptide and other markers of oxidative stress or other proinflammatory cytokines were not evaluated because such inflammatory biomarkers are expensive and cannot be routinely used in daily practice.

Thirdly, it is known that higher RDW values are more common in anemic patients. In this study, although ferritin and hemoglobin levels were evaluated and were not associated with the high values of RDW in the RLS group, iron levels or iron binding capacity were not investigated.

Conclusion:To our knowledge, our study is the first study investigating the predictive value of RDW in patients with RLS. RDW can be used as an inflammatory biomarker in restless legs syndrome in which neuroinflammation plays a role in the pathophysiology. Complete blood count parameters such as RDW, plateletcrit, NLR are easily accessible and cost-effective, and provide valuable information in RLS as in many other diseases.

References

1. [Moreira](#) NCV, [Damasceno](#) RS, [Medeiros](#) CAM, et al. Restless leg syndrome, sleep quality and fatigue in multiple sclerosis patients. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41(10):932-37.
2. Ghorayeb I, Tison F. Epidemiology of restless legs syndrome. *Rev Neurol* 2009;165(8-9):641-49.
3. Demir AU, Ardic S, Firat H, et al. M for the [TAPES Investigation Committee](#). Prevalence of sleep disorders in the Turkish adult population epidemiology of sleep study. *Sleep and Biological Rhythmes* 2015;13:298-308.
4. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, [Trenkwalder](#) C, [Walters](#) AS, [Montplaisi](#) J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003; 4(2):101-19.
5. Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, et al. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016;87(24):2585-93.
6. Weinstock LB, Walters AS, Pauksakon P. Restless legs syndrome e Theoretical roles of inflammatory and immunemechanisms. *Sleep Medicine Reviews* 2012;16(4):341-54.
7. Gjevre JA, Taylor Gjevre RM. Restless legs syndrome as a comorbidity in rheumatoid arthritis. *Autoimmune Dis* 2013:352782
8. Weinstock LB, Bosworth BP, Scherl EJ, [Li](#) E, [Iroku](#) U, [Munsell](#) MA, [Mullen](#) GE, [Walters](#) AS. Crohn's disease is associated with restless legs syndrome. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(2):275-79.
9. Weinstock LB, Walters AS, Mullen GE, Duntley SP. Celiac disease is associated with restless legs syndrome. *Dig Dis Sci* 2010; 55(6):1667-73.
10. Patton SM, Ponnuru P, Snyder AM, Podskalny GD, Connor JR. Hypoxia-inducible factor pathway activation in restless legs syndrome patients. *Eur J Neurol* 2011; 18(11):1329-35.
11. Hassan N, Pineau CA, Clarke AE, Vinet E, Ng R, Bernatsky S. Systemic lupus and risk of restless legs syndrome. *J Rheumatol* 2011;38(5):874-6.
12. Imtiyaz HZ, Simon MC. Hypoxia-inducible factors as essential regulators of inflammation. *Curr Top Microbiol Immunol* 2010;345:105-120.
13. Tak AZA, Sengul Y. Evaluation of Inflammation with Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Platelet-to-lymphocyte Ratio in Restless Legs Syndrome. *Turk J Neurol* 2018;24(3):259-63.
14. Varim C, Acar BA, Uyanik MS, et al. Association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio, a new marker of systemic inflammation, and restless legs syndrome. *Singapore Med J* 2016;57(9):514-16.
15. Gul M, Uyarel H, Ergelen M, et al. [The relationship between red blood cell distribution width and the clinical outcomes in non-ST elevation myocardial infarction and unstable angina pectoris: a 3-year follow-up](#). *Coron Artery Dis* 2012; 23(5):330-36.
16. Gul M, Uyarel H, Akgul O, et al. Long-term prognostic significance of admission plateletcrit values in patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016;27(6):696-01.
17. Wang YQ, Zhi QJ, Wang XY, Yue DS, Li K, Jiang RC. Prognostic value of combined platelet, fibrinogen, neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with lung adenocarcinoma. *Oncol Lett* 2017;14(4):4331-38.
18. Balta S, Demirkol S, Kucuk U. The platelet lymphocyte ratio may be useful inflammatory indicator in clinical practice. *Hemodial Int* 2013;17(4):668-69.
19. Akkaya E, Gul M, Ugur M. Platelet to lymphocyte ratio: a simple and valuable prognostic marker for acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2014;177(2):597-98.
20. Ugur M, Ayhan E, Bozbay M, et al. The independent association of plateletcrit with long-term outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Crit Care* 2014;29(6): 978-81.
21. Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion* 2005;20(2):83-90.
22. Kiefer CR, Snyder LM. Oxidation and erythrocyte senescence. *Curr Opin Hematol* 2000;7(2):113-16.
23. Sonkaya AR, Ceylan M. Investigation of inflammation with neutrophil/lymphocyte ratio in restless legs syndrome. *J Surg Med* 2019;3(4):288-91.
24. [Higuchi](#) T, [Abe](#) M, [Mizuno](#) M, et al. Association of restless legs syndrome with oxidative stress and inflammation in patients undergoing hemodialysis. *Sleep Med*;16(8):941-48.
25. Felker GM, Allen LA, S. J. Pocock SJ, et al. [CHARM Investigators](#). Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM program and the Duke databank. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(1): 40-7.
26. Kara H, [Degirmenci](#) S, [Bayir](#) A, et al. Red cell distribution width and neurological scoring systems in acute stroke patients. [Neuropsychiatr Dis Treat](#) 2015; 11: 733-739.
27. Wen Y. High red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension. *Exp Clin Cardiol* 2010;15(3):37-40.
28. Arhan M, Onal İK, Tas A, et al. The role of red cell distribution width as a marker in inflammatory bowel disease. *Turk J Med Sci* 2011;41(2):227-34.
29. Sarikaya S, Sahin S, Akyol L, [Börekçi](#) B, [Yılmaz](#) YK, [Altunkas](#) F, [Karaman](#) K. Is there any relationship between RDW levels and atrial fibrillation in hypertensive patient? [Afr Health Sci](#) 2011;14(1):267-72.

TNF- α ile Oluşturulan in Vitro İnsan Safen ven Ateroskleroz Modelinde Atorvastatin ve Pitavastatinin Matriks Metalloproteinaz 2 Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Comparison of the Effect of Atorvastatin and Pitavastatin on Matrix Metalloproteinase 2 in TNF- α Induced in vitro Human Saphenous Vein Atherosclerosis Model

Öz

Giriş: Ateroskleroz, arteriyel duvarda kolesterol içeren düşük dansiteli lipoprotein parçacıklarının birikmesi ile tetiklenen farklı tip hücreler ve ekstraselüler matriks birikiminin kalınlaşmaya sebep olduğu kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Aterosklerotik süreçte subendotelial matriks modifikasyonuna dahil olan başta matriks metalloproteinazları (MMP) olmak üzere birçok yapısal proteinlerin ve enzimlerin sentezi ile salınımında artışlar görülür. Patolojik vasküler dokularda özellikle MMP-2, -3 ve -9 ekspresyonunda ve bu enzimlerin proteolitik aktivitelerinde artış meydana gelir. Statinler, 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz enzimini inhibe ederek kolesterol sentezini azaltan lipid düşürücü ajanlardır, ateroskleroz ve vasküler endotelial hasara karşı koruyucu etkilere sahiptir. Statinler, direkt olarak vasküler ve immün hücrelerinin inflamatuvar fonksiyonlarını etkileyerek pleiotropik anti-inflamatuvar etki gösterirler.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda, insan safen ven endotelial hücrelerinde (HSAVEC) tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ile uyararak oluşturduğumuz aterosklerozun inflamatuvar süreci modelinde, koroner bypass cerrahisi sonrası sıklıkla reçetelenen statinlerden atorvastatin ve pitavastatinin anti-inflamatuvar etkilerini karşılaştırdık. HSAVEC'lere 10 ve 50 μ M atorvastatin ve 1 ve 2 μ M pitavastatin uygulamalarının ardından, TNF- α ile inflamasyon oluşturduk, laktat dehidrogenazı (LDH) spektrofotometrik olarak ölçerek sitotoksiteleri belirledik. MMP-2 ekspresyon seviyelerini qRT-PCR ile tespit ettik.

Bulgular: DMSO grubu ile karşılaştırıldığında, her iki ilaç uygulamasının yapıldığı gruplardaki LDH düzeylerinin daha düşük olduğunu belirledik. TNF- α uygulaması sonucunda, MMP-2 ekspresyon seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığını gözlemledik ($p < 0.05$). Buna karşın farklı dozlarda atorvastatin ve pitavastatin uygulamasının ardından TNF- α ile uyarılan hücrelerde MMP-2 ekspresyon seviyesinin anlamlı düzeyde arttığını tespit ettik ($p < 0.05$).

Tartışma: Düşük sitotoksik etki gösteren bu iki statin uygulamasının, *in vitro* ateroskleroz modelinde MMP-2 ekspresyonu üzerindeki etkileri saptanarak, inflamasyonda düzenleyici etkilere sahip oldukları gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, safen ven, statin

Abstract

Introduction: Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease, in which variety of cell types and extracellular matrix accumulation leads to thickening, that is induced by accumulation cholesterol-containing low-density lipoprotein on arterial wall. In the atherosclerotic process, there is an increment in synthesis and release of several functional proteins and enzymes for subendothelial matrix modification, like matrix metalloproteinases (MMPs).

Deniz ÖZEN* 0000-0002-3095-1208

Burak ÖNAL**0000-0002-7846-875X

Merve ALAYLIOĞLU***0000-0002-3396-5437

Duygu GEZEN AK***0000-0001-7611-2111

Erdinç DURSUN****0000-0003-3701-6674

Ahmet Gökhan AKKAN*****0000-0002-6799-1721

¹ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Beyin ve Nörodejeneratif Hastalıklar Araştırma Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

⁴ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵ Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi: Burak ÖNAL

Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi: 11/03/2021

Kabul Tarihi:23/06/2021

Especially MMP-2, -3, and -9 enzyme expressions and their proteolytic activities increase in pathological vascular tissues. Statins are lipid-lowering agents, which inhibit 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase enzyme, leading to decrease the cholesterol synthesis and they have protective roles against vascular endothelial damage. Statins directly affect inflammatory functions of vascular and immune cells with their pleiotropic anti-inflammatory effects.

Material and Methods: In our study, we compared anti-inflammatory effects of atorvastatin and pitavastatin, which are commonly prescribed after bypass surgery, in the inflammatory process model of atherosclerosis, which we generated by inducing human saphenous vein endothelial cells (HSAVECs) with tumor necrosis factor alpha (TNF- α). Following the pretreatment of 10 and 50 μ M of atorvastatin and 1 and 2 μ M of pitavastatin on HSAVECs, inflammation was induced by TNF- α and cytotoxicity was detected by spectrophotometric measurement of lactate dehydrogenase (LDH). MMP-2 expression levels were detected by qRT-PCR method.

Results: LDH levels of the treatment groups were lower when compared with the DMSO group. MMP-2 expression level was decreased after TNF- α induction in comparison with the control group ($p < 0.05$). On the other hand, there was a statistically significant dose-dependent increase in MMP-2 expression levels in the cells, that were induced with TNF- α after atorvastatin and pitavastatin treatments ($p < 0.05$).

Discussion: We observed the regulatory function of treatment of these two statins, with low cytotoxicity, in an *in vitro* atherosclerosis model by detecting their effects on MMP-2 expression.

Keywords: Atherosclerosis, saphenous vein, statin

Giriş

Ateroskleroz, vasküler endotelial disfonksiyona sebep olan karmaşık inflamatuvar bir süreçtir. Özellikle, hipertansiyon ile birlikte, dislipidemiye neden olan artan plazma düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyi aterosklerozun en temel risk faktörlerindedir (1). Okside olmuş LDL, sitokinler veya akış bozukluğu gibi çeşitli uyarılara yanıt olarak meydana gelen endotelial aktivasyonu, aterosklerozun erken patogeneze evresi olarak tanımlanabilir. İnflamasyon; vasküler endotelial hücrelerde disfonksiyona veya hasara yol açan çeşitli stres faktörlerine yanıt olarak gelişir. Böylece endotelde oluşan vazokonstriksiyon, inflamatuvar hücrelerin birikimi, düz kas hücrelerinin migrasyonu, sitokin üretiminin artışı gibi olaylar aterosklerotik plak oluşumuna neden olur (2).

Aterosklerotik plak oluşum mekanizmasında immünitinin rolü; plaklarda makrofaj ve T hücreleri ile birlikte, IL-6, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin, çeşitli adezyon moleküllerinin, kemokinlerin, CD40, CD40 ligand ve C reaktif proteinlerin varlığı ile açıklanabilir. Bununla birlikte; IL-1, TNF- α ve CD40L gibi proinflamatuvar sitokinlerin, matris metalloproteinazların (MMP'lerin) ekspresyonunu ve aktivasyonunu düzenlediği de bilinmektedir (3). Dokuların yeniden şekillenmesinde ve onarımında önemli bir rol oynayan MMP'lerin düzensizliği ateroskleroz dahil olmak üzere çeşitli patolojik durumlarda görülür. MMP'lerin hiperaktivasyonu, büyüyen aterosklerotik plakların neovaskülarizasyonu ile ilişkilidir (4).

Statinler; kolesterol sentezinde rol oynayan, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz enziminin inhibitörleridir (5). Statiner, direkt olarak vasküler ve immün hücrelerin, hepatositlerin ve adipositlerin inflamatuvar fonksiyonlarını etkiler. Böylece, aterojenik lipidlerin plazma değerlerini ve plak hacmini azaltmanın yanında; anti-inflamatuvar, antioksidan, immünomodülatör, endotelial fonksiyonları geliştirici, matris dengeleyici ve antitrombotik etkiler gibi pleiotropik etkilere de sahiptirler (6). Statiner, MMP-2 ve MMP-9 da dahil olmak üzere birçok MMP'nin aterogenetik lezyonlarda rolü olan makrofajlardaki ekspresyon ve işlevini azaltırlar. MMP düzeyindeki azalma, trombotik etkiyi olumsuz yönde etkiler ve bu antiinflamatuvar etki sayesinde, statinlerin ateroskleroz tedavisinde oldukça etkili oldukları düşünülmektedir (7). İkinci nesil statinlerden olan atorvastatin; kalp yetmezliği hastalarında, hastaneye yatma oranını düşürdüğü kanıtlanan ilk HMG-CoA redüktaz inhibitörüdür. Aterogenez oluşumu sırasında görülen inflamatuvar süreçler ve endotelial disfonksiyon üzerinde, atorvastatinin iyileştirici etkisi olduğu bilinmektedir (8). Pitavastatin ise üçüncü nesil statinlerdendir ve plazma LDL düzeylerini düşürmenin yanında, endotelial hücreler üzerinde anti-inflamatuvar etkiye de sahiptir (9).

Otolog insan safen veni kullanılarak yapılan koroner arter bypass cerrahisi, sıklıkla kullanılan ileri ateroskleroz tedavi yöntemidir. Koroner arter bypass greftinin bir yıl sonrasında gözlenen en dominant lezyonu, aterosklerozdur (10). Bu lezyonların progresyonu sırasında gerçekleşen doku yeniden modellenmesi ve MMP aktivitesindeki artış sebebi ile vasküler patolojinin iyileştirilebilmesi amaçlanarak yapılacak olan bir terapötik girişimde MMP'ler, potansiyel tedavi hedefi olarak düşünülebilir (11). Yaptığımız çalışmada; koroner bypass operasyonu sonrasında rutin olarak kullanılan statinlerin anti-inflamatuvar etkilerini incelemeyi hedefledik. TNF- α ile aterosklerozun inflamatuvar sürecini oluşturduğumuz insan safen ven endotelial hücre kültürü modelinde, rutin tedavide sıklıkla kullanılan atorvastatin ve pitavastatinin ateroskleroz gelişimi üzerindeki anti-inflamatuvar etkilerini MMP-2 mRNA seviyelerini tespit ederek karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

İnsan Safen Ven Endotelial Hücre Kültürü

İnsan safen ven endotelial hücreleri (HSAVEC) daha önce belirtildiği şekilde kültüre edildi (12). Dondurularak saklanmış HSAVEC'ler (Promocell, C-12231, Heidelberg, GE) tip I Kollajen (ThermoFisher, Waltham, USA) kaplı flasklara, 2×10^4 hücre/cm² olacak şekilde endotelial hücre büyüme medyumunda (C-22010, Promocell, Heidelberg, GE) ekildi. %90-100 konfluense ulaşan hücreler, Promocell Detach Kit (C-41200, Heidelberg, GE) kullanılarak kaldırıldı ve ilaç uygulamasına hazır hale gelmek üzere % 5-6 konfluens ile tip I Kollajen kaplı 6 kuyucuklu plaklara ekildi. Hücreler %70-80 konfluense ulaştığında, farklı ilaç konsantrasyonlarındaki atorvastatin (10 ve 50 μ M) ve pitavastatin (1 ve 2 μ M) ile 24 saatlik ön ilaç uygulaması yapıldı. İnflamasyonun tetiklendiği gruplardaki hücreler, ön ilaç uygulamasının son 6 saatinde, TNF- α (10 ng/mL) ile muamele edildi. Deney grupları ve uygulanan ilaç dozları ile süreleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Atorvastatin ve pitavastatin uygun dozlarda hazırlanırken, çözücü olarak dimetil sülfoksit (DMSO) kullanılmıştır.

Tablo 1: İnsan safen ven endotelial hücrelerine uygulanan ilaçlar ve dozları

Grup Adı	Atorvastatin (ATV)	Pitavastatin (PTV)	TNF- α
Kontrol	-	-	-
DMSO	-	-	-
TNF	-	-	6 sa (10ng/mL)
ATV1	24 sa (10 μ M)	-	-
ATV2	24 sa (50 μ M)	-	-
PTV1	-	24 sa (1 μ M)	-
PTV2	-	24 sa (2 μ M)	-
ATV1+TNF	24 sa (10 μ M)	-	6 sa (10ng/mL)
ATV2+TNF	24 sa (10 μ M)	-	6 sa (10ng/mL)
PTV1+TNF	-	24 sa (1 μ M)	6 sa (10ng/mL)
PTV2+TNF	-	24 sa (2 μ M)	6 sa (10ng/mL)

DMSO: Dimetil sülfoksit, ATV: atorvastatin, PTV: pitavastatin, TNF: Tümör nekroz faktörü, TNF- α : Tümör nekroz faktörü alfa

Sitotoksitesite Ölçümü

Yapılan uygulamaların sitotoksitesitesi, Roche Cytotoxicity Detection Kit (11644793001, Basel, Switzerland) kullanılarak; ölmüş veya hasarlı hücrelerden salınan laktat dehidrogenaz (LDH) miktarının ölçülmesi ile belirlendi. İlaç uygulamaları tamamlandıktan sonra her bir kuyucuktaki üst sıvıda, salınan LDH miktarları 492 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçüm ile belirlendi. Her ölçüm iki kez tekrarlandı.

Kantitatif RT-PCR Reaksiyonu

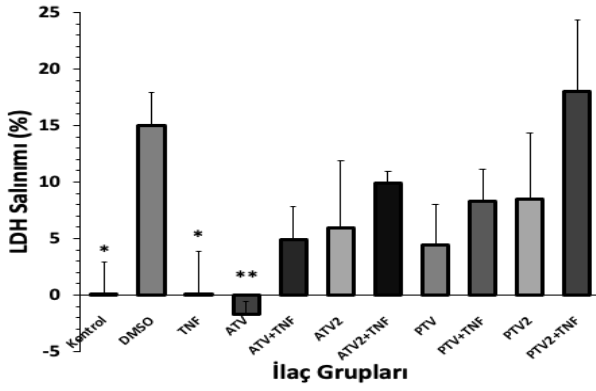
HSAVEC'ler 18 saatlik 10 ve 50 μ M atorvastatin veya 1 ve 2 μ M pitavastatin ön uygulamasının ardından, 6 saat boyunca 10 ng/mL TNF- α ile indüklendi. Total RNA izolasyonundan önce hücrelerin üst sıvıları toplandı ve hücreler PBS ile yıkandıktan sonra, PromoCell Detach Kit ile kaldırıldı. HSAVEC'ler tutundukları yüzeylerden kazındı ve qRT-PCR uygulaması için; hücre lizatlarından RNA izolasyonu, Thermo Fisher Pure Link RNA Mini Kit (12183018A, Waltham, MA, USA) kullanılarak yapıldı. Nano Drop One UV-Vis Spektrofotometre kullanılarak, izole edilen RNA örneklerinin saflık ve miktarları tayin edildi. Ardından, her bir RNA örneği, Thermo Fisher High-Capacity RNA-to-cDNA Kit (4387406, Waltham, MA, USA) kullanılarak cDNA'ya reverse transkriptte edildi. MMP-2 ekspresyon düzeyleri, Thermo Fisher TaqMan Gene Expression Assay (Hs01548727_m1 – 4331182, Waltham, MA, USA) protokolü takip edilerek; aktin beta ekspresyon (Hs01060665_g1 – 4331182) ile göreceli olarak belirlendi. qPCR sırasında; 95°C'de 10 dk. boyunca başlangıç denatürasyonunun ardından 35 döngü halinde 95°C'de 15 sn. ve 60°C'de 60 sn. boyunca denatürasyon, primer bağlanması ve uzama aşamaları gerçekleştirildi. Döngüler tamamlandıktan sonra 60°C'de 5 dk. boyunca son uzama basamağı gerçekleşti. Böylece hedef genler çoğaltılmış oldu.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, GraphPad Prism 8 yazılımı (San Diego, CA, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikte standart sapma, ortalama ve medyan değerleri kullanıldı. Göreceli ekspresyon düzeylerinin istatistiksel analizi ise Mann Whitney-U test ile belirlendi. P<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Sitotoksitesite deneyi sonuçlarına göre LDH salınımı yüzdeleri Şekil 1'de sunulmuştur. İlaçların çözücüsü olan DMSO' nun tek başına uygulandığı gruptaki LDH düzeyinin, hiçbir uygulama yapılmayan kontrol grubu ile yalnızca TNF- α uygulaması yapılan TNF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlendi (p<0.05). Benzer şekilde, yalnızca 10 μ M atorvastatin uygulaması yapılan gruptaki hücrelerden salınan LDH seviyesi, DMSO grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha düşük olarak tespit edildi (p<0.01). İlaç uygulaması yapılan diğer gruplar ile DMSO grubu arasında anlamlı bir fark olmasa da; ilaç gruplarındaki LDH düzeyinin daha düşük olması, uygulanan ilaç dozlarının hücreler üzerinde toksik etkiye sebep olmadığını gösterir niteliktedir (Şekil 1).



Şekil 1: İnsan safen ven endotelial hücre gruplarındaki laktat dehidrogenaz (LDH) salınım yüzdeleri (ATV: Atorvastatin; PTV: Pitavastatin; TNF: Tümör nekroz faktör alfa (10 ng/mL); ATV1: 10 µM Atorvastatin; ATV2: 50 µM Atorvastatin; PTV1: 1 µM Pitavastatin; PTV2: 2 µM Pitavastatin). *p<0.05 DMSO grubu ile karşılaştırıldı; **p<0.01 DMSO grubu ile karşılaştırıldı.

Uygulamaların ardından qRT-PCR yöntemi kullanılarak belirlenen MMP-2 ekspresyon seviyeleri Tablo 2’de gösterilmektedir. Herhangi bir uygulama yapılmayan kontrol grubu ile DMSO grubu kıyaslandığında, MMP-2 mRNA seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.0952). Yalnızca TNF-α uygulaması yapılan TNF hücrelerindeki MMP-2 mRNA ekspresyon seviyelerinin, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi (p=0.0093). Her iki ilacın her iki dozu ile ön uygulama yapıldıktan sonra, TNF-α ile indüklenen gruplar, TNF grubu ile kıyaslandığında; ilaç uygulamasının MMP-2 mRNA ekspresyon seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı derecede artırdığı belirlendi (p=0.0003). Atv1 ve Atv1+TNF (p=0.0023), Atv2 ve Atv2+TNF (p=0.0204), Ptv2 ve Ptv2+TNF (p=0.0169) gruplarında tespit edilen MMP-2 mRNA ekspresyon seviyeleri kendi içinde karşılaştırıldığında, ilaç ile birlikte TNF-α uygulaması ekspresyon düzeyini anlamlı olarak düşürdü. Ancak; 1 µM pitavastatin uygulanan Ptv1 grubu ile Ptv1+TNF grubundaki MMP-2 mRNA ekspresyon seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0.9178). 50 µM atorvastatin ön uygulamasının ardından TNF-α ile indüklenen hücrelerde eksprese edilen MMP-2 mRNA düzeyleri, sırasıyla Atv1+TNF, Ptv1+TNF ve Ptv2+TNF grupları ile karşılaştırıldığında; Atv2+TNF grubundaki MMP-2 mRNA ekspresyon seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi (p=0.0006) (Şekil 2).

Tablo 2: qRT-PCR metodu ile saptanan matris metalloproteinaz 2 (MMP-2) ekspresyon seviyeleri

	MMP-2			p
	ORT ± SS	Medyan	Min-Mak	
Kontrol	0,0411 ± 0,072	0,0386	0,0340 – 0,0529	0,000
DMSO	0,0508 ± 0,0041	0,0518	0,0454 – 0,0563	
TNF	0,0335 ± 0,0031 ^a	0,0339	0,0294 – 0,0377	
Atv1	0,0820 ± 0,0076	0,0816	0,0684 – 0,0921	
Atv1+TNF	0,0672 ± 0,0064 ^{b,c}	0,0684	0,0563 – 0,0748	
Atv2	0,1323 ± 0,0181	0,1276	0,1127 – 0,1550	
Atv2+TNF ^f	0,1122 ± 0,0058 ^{b,d}	0,1088	0,1066 – 0,1207	
Ptv1	0,0697 ± 0,0103	0,0733	0,0529 – 0,0786	
Ptv1+TNF	0,0691 ± 0,0079 ^b	0,0743	0,0579 – 0,0759	
Ptv2	0,1060 ± 0,0148	0,1111	0,0836 – 0,1241	
Ptv2+TNF	0,0859 ± 0,0146 ^{b,e}	0,0786	0,0718 – 0,1051	

ORT: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Mak: Maksimum, DMSO: Dimetil sülfoksit, Atv: atorvastatin, Ptv: pitavastatin, TNF-α: Tümör nekroz faktörü alfa

a P<0.05 Kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

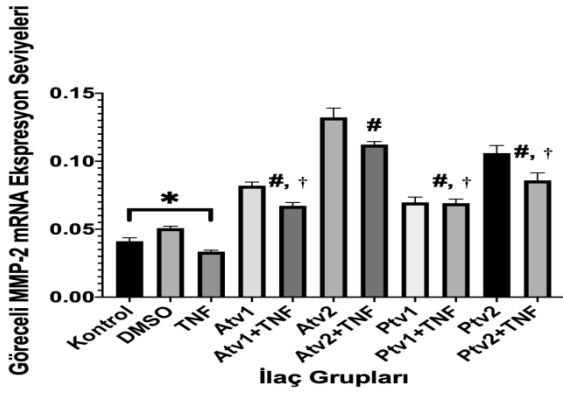
b P<0.05 TNF grubu ile karşılaştırıldı.

c P<0.05 Atv1 grubu ile karşılaştırıldı.

d P<0.05 Atv2 grubu ile karşılaştırıldı.

e P<0.05 Ptv2 grubu ile karşılaştırıldı.

f P<0.05 Statinlerin diğer dozları + TNF uygulanan gruplar



Şekil 2: İnsan safen ven endotelial hücre gruplarındaki göreceli MMP-2 mRNA ekspresyon seviyeleri (ATV: Atorvastatin; PTV: Pitavastatin; TNF: Tümör nekroz faktör alfa (10 ng/mL); ATV1: 10 µM Atorvastatin; ATV2: 50 µM Atorvastatin; PTV1: 1 µM Pitavastatin; PTV2: 2 µM Pitavastatin). *P<0.05 TNF grubu kontrol grubuna göre karşılaştırıldı; #p<0.05 TNF grubu ile karşılaştırıldı; †p<0.05 Atv2+TNF grubuna göre karşılaştırıldı.

Tartışma

Vasküler endotelial patoloji; ateroskleroz, tümör anijogenez, metastaz ve kronik allograft rejeksiyonu gibi birçok hastalığın merkezinde yer almaktadır. Bu nedenle, vasküler endotelium araştırmalarında oluşturulan *in vitro* modellerde uygun endotelial hücrelerin kullanılması önemlidir (13-15). Umbilikal venin kolay bir şekilde elde edilmesi, bu dokunun sıklıkla primer endotelial hücre kaynağı olarak kullanılmasına sebep olur; ancak safen ven endotelial hücreler ile karşılaştırıldığında, iki hücre tipi arasında; sitokin ve ox-LDL stimülasyonuna verilen yanıt ve antijen sunumu gibi özellikler açısından önemli farklar olduğu belirtilmiştir (16). İnsan safen ven endotelial hücreleri, primer arteryal endotelial hücrelere işlevsel olarak daha benzerdir ve yetişkin vasküler endotelial patofizyolojiyi çalışmak için daha iyi bir model oluşturabilir (17). Bunun yanında, birçok adezyon molekülünün ekspresyon seviyesi de iki hücre tipi arasında farklılık göstermektedir (18). İnsan umbilikal ven endotelial hücrelerinde adezyon moleküllerinin yukarı-regülasyonu, insan safen ven endotelial hücrelerindeki inflamatuvar sitokinlerden dört kat daha düşüktür (19). Buna ek olarak, insan umbilikal ven endotelial hücrelerinde bazı adezyon moleküllerinin ekspresyonunu tetiklemek için HSaVEC ve arteryal endotelial hücrelere göre 10 kat daha yüksek konsantrasyonda ox-LDL gerekmektedir. Bunlar göz önünde bulundurulduğunda; insan safen ven endotelial hücrelerinin hem ateroskleroz hem de immün-endotelial etkileşimleri içeren patolojileri incelemek için daha iyi bir model oluşturacağı anlaşılmaktadır (17). Biz de çalışmamızda, koroner bypass cerrahisi sonrası rutin tedavide yaygın olarak reçetelenen atorvastatin ve pitavastatinin inflamatuvar süreçlerdeki etkilerini gözlemek amacıyla öncelikle LDH sitotoksitesite testi yaparak, her iki ilacın da HSaVEC hücrelerinde DMSO'nun sebep olduğu sitotoksitesiteyi azalttığını gösterdik.

Hem uygulanan ilaç dozlarının hem de inflamasyonu tetiklediği bilinen 10 ng/mL TNF-α uygulamasının ciddi toksik etkilerinin olmadığını belirledik.

Statinler; fibrinolitik aktiviteyi, vasküler tonusu ve matriks döngüsünü kontrol eden endotelial proteinlerin ekspresyonunu düzenler. Statinler, aterosklerotik lezyonlarda T hücre aktivasyonu ve çoğalmasını azaltarak, adezyon moleküllerinin etkileşimlerini engellemekle birlikte, kemokinler ve MMP'lerin üretimini de inhibe ederler (7). MMP'ler, ekstraselüler matriks yeniden modellenmesinde ve degradasyonunda görev alan proteinalardır. Aterosklerozda MMP aktivitesinin bozulduğu gözlemlenmiştir. Kardiyovasküler hastalıklarda, arteryal intima hiperplazisinin oluşumunda ve gelişmiş aterosklerotik lezyonların yayılması ile bozulmasında MMP'ler önemli role sahiptir (20). Aterosklerotik arterlerin özellikle kopmaya yakın uç bölgelerinde ve makrofajlar ile köpük hücrelerinin biriktiği bölgelerdeki plak dokusundaki MMP düzeyleri yüksektir. Özellikle MMP-2 ve MMP-9 metalloproteinazları, ateromatöz plakta aktif olarak sentezlenir. Aynı zamanda, önemli bir pro-inflamatuvar mediyatör olan TNF-α'nın proteolitik kesiminde görev alarak aktivitesini düzenleyen MMP-2 ve MMP-9; inflamatuvar hücre göçü üzerinde de etkilidir (21). TNF-α'nın; diğer sitokinlerin ve kemokinlerin salınmasını kontrol ederek ve endotelial hücrelerin inflamasyon bölgesine aktive edilmiş lökositlerin göçünü sağlayan adezyon molekülleri ile reaktif oksijen türlerini eksprese etmesine yol açarak inflamasyonu düzenlediği bilinmektedir (22).

Statinler, dokular arasındaki kollajenazlar (MMP-1, MMP-13), jelatinazlar (MMP-2, MMP-9) ve MMP-3 gibi birçok MMP'nin, makrofajlardaki ekspresyonunu ve işlevini azaltırlar (23). İnsan ateromunda, tavşanlarda ve *in vitro* çalışmalarda statinlerin; makrofaj ve düz kas hücrelerindeki MMP-1,-2,-3 ve -9 ekspresyon ve salınımını azalttığı gözlemlenmiştir (24). Bir başka çalışmada, karotis endarterektomisi ardından pravastatin tedavisi gören hastalarda, aterosklerotik plaklardaki lipid miktarında azalma ve hem inflamasyon hem de MMP aktivitesinde düşüş olduğu bildirilmiştir (25). İnsan umbilikal ven endotelial hücreleri ile yapılan bir çalışmada; simvastatin ve atorvastatinin hem endotelial proanjiojenik potansiyeli, hem de COX-2 ve MMP-9 ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (26). Biz de çalışmamızda; literatüre göre (12) inflamasyonu tetiklediği bilinen TNF-α uygulaması sonucunda, insan safen ven endotelial hücrelerindeki göreceli MMP-2 mRNA ekspresyon seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığını gözlemledik. Bunun yanında, 10 µM ve 50 µM atorvastatin ile 1 µM ve 2 µM pitavastatin uygulamasının ardından TNF-α ile uyarılan hücrelerde ise MMP-2 mRNA ekspresyon seviyesinin arttığını tespit ettik.

Bu da her iki statinin, TNF- α 'nın MMP-2 ekspresyonunu azaltıcı özelliğini geri çevirebildiğini göstererek; inflamasyonun çözümlenme evresinde etkili anti-inflamatuvar ajanlar olarak kullanılabilirliklerini düşündürmüştür.

İnflamasyon sırasında salınan pro-inflamatuvar sitokinlerin düzenlenmesi enzimatik süreç ile gerçekleşir. İnflamasyonun çözümlenebilmesi için ise farklı tür kemokinler ve sitokinlerin varlığı ile sinyal yolağının pro-inflamatuvar dan anti-inflamatuvar evreye geçmesi gerekir. Kemokinlerin proteolitik aktiviteye maruz kalması, onları reseptör antagonistlerine dönüştürebilir ve bu da MMP'lerin inflamasyonun çözümlenmesine nasıl katkı sağladığını açıklar niteliktedir (27). Akut inflamasyonun çözümlenme evresinde görev alan farklı MMP alt türleri tanımlanmıştır ve bu MMP'lerin inhibisyonu sonucunda, kronik inflamasyona bağlı doku hasarının meydana gelebileceği bildirilmiştir (28). Eksprese edildikleri şartlara bağlı olarak; MMP'ler proteolitik aktivite sonucunda sitokinler ile kemokinlerin biyolojik işlevlerini aktive, inaktive veya antagonize edebilirler. Örneğin; MMP-2, -3 ve -9, inflamatuvar yanıtta önemli bir aracı olan IL-1 β 'yi aktive edebileceği gibi, bu enzimlerin proteolitik aktiviteleri sayesinde IL-1 β 'nin aktif formunu degrade ettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (29). MMP-2'nin; inflamatuvar hücrelerin dokudaki inflamasyon bölgesine çağrılmasında önemli rol oynayan kemokinlerden CCL-8'in potent inhibitörü olduğu bilinmektedir (30). MMP-2 aynı zamanda, CC-kemokin ligandı 7'yi (MCP-3) keserek, hala reseptöre bağlanabilen ancak antagonist görevi gören CC-kemokin antagonistine dönüşmesine sebep olarak; inflamatuvar yanıtı inhibe eder (31). MMP-2'nin hepatik iskemi-reperfüzyon hasarındaki rolünün incelendiği bir çalışmada, MMP-2-eksik farelerin karaciğerlerinde aşırı derecede lökosit infiltrasyonu olduğu ve pro-inflamatuvar sitokin seviyelerinin yükseldiği gözlemlenmiştir (32).

Çalışmamızda *in vitro* inflamatuvar yanıt modelinde, her iki ilacın artan dozlarda MMP-2 mRNA ekspresyon seviyelerini arttırdığı belirlendi. Özellikle 50 μ M atorvastatin uygulaması, 10 μ M atorvastatin ile 1 μ M ve 2 μ M pitavastatin uygulamaları ile kıyaslandığında MMP-2 mRNA ekspresyon seviyesini anlamlı bir şekilde artırdığı tespit edildi.

Bu veriler göz önünde bulundurulduğunda artan MMP-2 ekspresyonu ve aktivitesi; inflamatuvar yanıtın çözümlenmesi ile bağdaştırılabilir ve inflamasyonu düzenleyici bir etki olarak görülebilir. Bu bağlamda çalışmamızda inflamatuvar yanıt oluşturulan insan safen ven endotelial hücrelerinde, 50 μ M atorvastatin uygulamasının anti-inflamatuvar etkisinin daha yüksek olduğu öne sürülebilir.

Sonuç olarak; TNF- α ile aterosklerozun inflamasyon basamağı oluşturulan çalışmamızda insan safen ven endotelial hücrelerine yapılan atorvastatin ve pitavastatin uygulamalarının MMP-2 mRNA ekspresyon seviyelerini artırdığı gözlemlenmiştir.

İnflamasyonun başlangıç evresinde MMP-2'nin pro-inflamatuvar etkiye sahip olduğu bilindiğinden, statinlerin bu evredeki anti-inflamatuvar etkileri MMP-2 mRNA ekspresyon seviyesi dışında bir parametre tarafından belirlenebilir. Bunun yanında hem aterosklerozun ileri seviyelerindeki hem de inflamasyonun çözümlenme evresindeki MMP-2 aktivitesinin koruyucu rolü göz önünde bulundurulduğunda ise; elde ettiğimiz verilere göre atorvastatinin, koroner bypass cerrahisinde kullanılan safen vende gözlenen restenozun geciktirilmesi/önlenmesi anlamında daha etkili bir tedavi sunabileceği düşünülebilir. Daha net sonuçlar elde edebilmek amacı ile bu statinlerin dahil edileceği ileri çalışmalarda özellikle aterosklerotik yolakta görev alan pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar moleküllerin araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Destek

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 32152).

Teşekkür

Desteklerinden dolayı İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı personeli Faruk Çağman' a teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Gencer S, Evans BR, van der Vorst EP, Döring Y, Weber C. Inflammatory Chemokines in Atherosclerosis. *Cells*. 2021;10(2):226.
2. Tanrıverdi B, Savaş Tetik Ş. Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri. *Marmara Pharmaceutical Journal*. 2017; 21: 1-9.
3. Kuzuza M, Nakamura K, Sasaki T, WuCheng X, Itohara S, Iguchi A. Effect of MMP-2 deficiency on atherosclerotic lesion formation in apoE- deficient mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2006;26(5):1120-5.
4. Myasoedova VA, ChistiakovDA, Grechko AV, Orekhov AN. Matrix metalloproteinases in pro-atherosclerotic arterial remodeling. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2018;123:159-67.
5. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science*. 2001;292(5519):1160-4.
6. Liberale L, Carbone F, Montecucco F, Sahebkar A. Statins reduce vascular inflammation in atherogenesis: a review of underlying molecular mechanisms. *The international journal of biochemistry&cell biology*. 2020;122:105735.
7. Olejarsz W, Łacheta D, Kubiak-Tomaszewska G. Matrix Metalloproteinases as Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Instability. *International Journal of MolecularSciences*. 2020;21(11):3946.
8. Liu X, Zhang W, Zhao M, Jia G, Sun R. Effect of atorvastatin treatment on circulating adiponectin: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids in health and disease*. 2019;18(1):1-8.
9. Katsiki N, Reiner Ž, Tedeschi Reiner E, Al-Rasadi K, Pirro M, Mikhailidis DP, et al. Improvement of endothelial function by pitavastatin: a meta-analysis. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2018;19(3):279-86.
10. Yuan S-M, Jing H. A re appraisal of saphenous vein grafting. *Annals of Saudi medicine*. 2011;31(1):62-71.
11. Kallenbach K, Salcher R, Heim A, Karck M, Mignatti P, Haverich A. Inhibition of smooth muscle cell migration and neointima formation in vein grafts by overexpression of matrix metalloproteinase-3. *Journal of vascular surgery*. 2009;49(3):750-8.
12. Önal B, Özen D, Demir B, Gezen Ak D, Dursun E, Demir C, et al. The anti-inflammatory effects of anacardic acid on a tnf- α -induced human saphenous vein endothelial cell culture model. *CurrPharmBiotechnol*. 2020;21(8):710-9.
13. Guo J, Mei H, Sheng Z, Meng Q, Véniant MM, Yin H. Hsa-miRNA-23a-3p promotes atherogenesis in a novel mouse model of atherosclerosis. *Journal of Lipid Research*. 2020;61(12):1764-75.
14. Ma Y, Liang X, Li C, Li R, Tong X, Zhang R, et al. 5-HT_{2A} Receptor and 5-HT Degradation Play a Crucial Role in Atherosclerosis by Modulating Macrophage Foam Cell Formation, Vascular Endothelial Cell Inflammation, and Hepatic Steatosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2021:58305.
15. Xu Y, Miao C, Cui J, Bian X. miR-92a-3p promotes ox-LDL induced-apoptosis in HUVECs via targeting SIRT6 and activating MAPK signaling pathway. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2021;54(3):e9386
16. Twine CP, McLain AD. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010 ;12(5):CD001487.
17. Tan P, Chan C, Xue S, Dong R, Ananthesayanan B, Manunta M, et al. Phenotypic and functional differences between human saphenous vein (HSVEC) and umbilical vein (HUVEC) endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2004;173(2):171-83.
18. Raab M, Daxecker H, Markovic S, Karimi A, Griesmacher A, Mueller MM. Variation of adhesion molecule expression on human umbilical vein endothelial cells upon multiple cytokine application. *Clinica Chimica Acta*. 2002;321(1-2):11-6.
19. Daculsi R, Rémy-Zolghadri M, Grellier M, Conrad V, Fernandez P, Bareille R, et al. Signal Transduction and Pro coagulant State of Human Cord Blood-Progenitor-Derived Endothelial Cells after Interleukin-1 α Stimulation. *Endothelium*. 2007;14(3):163-71.
20. Jeon S, Kim TK, Jeong S-J, Jung I-H, Kim N, Lee M-N, et al. Anti-Inflammatory Actions of Soluble Ninturin-1 Ameliorate Atherosclerosis. *Circulation*. 2020;142(18):1736-51.
21. Chen L, Yang Q, Ding R, Liu D, Chen Z. Carotid thickness and atherosclerotic plaque stability, serum inflammation, serum MMP-2 and MMP-9 were associated with acute cerebral infarction. *Experimental and therapeutic medicine*. 2018;16(6):5253-7.
22. Gopalakrishnan M, Silva-Palacios F, Taytawat P, Pant R, Klein L. Role of inflammatory mediators in the pathogenesis of plaque rupture. *The Journal of invasive cardiology*. 2014;26(9):484-92.
23. Schönbeck U, Libby P. Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductaseinhibitors: statins as anti inflammatory agents? *Circulation*. 2004;109(21_suppl_1):II-18-II-26.
24. Newby AC. Metalloproteinases and vulnerable atherosclerotic plaques. *Trends in cardiovascular medicine*. 2007;17(8):253-8.
25. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation*. 2001;103(7):926-33.
26. Massaro M, Zampolli A, Scoditti E, Carluccio MA, Storelli C, Distante A, et al. Statins inhibit cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 in human endothelial cells: anti-angiogenic actions possibly contributing to plaque stability. *Cardiovascular research*. 2010;86(2):311-20.
27. Fingleton B. Matrix metalloproteinases as regulators of inflammatory processes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2017;1864(11):2036-42.
28. Iyer RP, de Castro Brás LE, Patterson NL, Bhowmick M, Flynn ER, Asher M, et al. Early matrix metalloproteinase-9 inhibition post-myocardial infarction worsens cardiac dysfunction by delaying inflammation resolution. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2016;100:109-17.
29. Ito A, Mukaiyama A, Itoh Y, Nagase H, Thøgersen IB, Enghild JJ, et al. Degradation of interleukin 1 β by matrix metalloproteinases. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271(25):14657-60.
30. McQuibban GA, Gong J-H, Wong JP, Wallace JL, Clark-Lewis I, Overall CM. Matrix metalloproteinase processing of monocyte chemoattractant proteins generates CC chemokine receptor antagonists with anti-inflammatory properties in vivo. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2002;100(4):1160-7.
31. McQuibban GA, Gong J-H, Tam EM, McCulloch CA, Clark-Lewis I, Overall CM. Inflammation dampened by gelatinase A cleavage of monocyte chemoattractant protein-3. *Science*. 2000;289(5482):1202-6.
32. Kato H, Duarte S, Liu D, Busuttill RW, Coito AJ. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) gene deletion enhances MMP-9 activity, impairs PARP-1 degradation, and exacerbates hepatic ischemia andreperfusion injury in mice. *PLoSOne*. 2015;10(9):e0137642.

Meme Karsinomu Nedeniyle Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi Yapılan Hastalarda Preoperatif Meme Ultrason ve Mamografi İle Aksiller Bölgenin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Effectiveness of Preoperative Breast Ultrasound and Mammography to Detect Axillary Lymph Node Metastasis in Patients Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy Due to Breast Carcinoma

Kürşat YEMEZ* 0000-0002-8875-1049

Serkan KARAIŞLI** 0000-0001-8876-0191

Gülten SEZGİN BENER*** 0000-0001-6193-6011

Murat Kemal ATAHAN** 0000-0002-0096-8789

*Clinic of General Surgery, Samsun Training and Research Hospital Samsun, Turkey

**Clinic of General Surgery, İzmir Kâtip Çelebi University, Atatürk Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

***Clinic of Radiology, İzmir Kâtip Çelebi University, Atatürk Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

Yazışma Adresi: Kürşat YEMEZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği,
Samsun-Türkiye

e-mail adresi: kyemez@gmail.com

Geliş Tarihi: 12/03/2021

Kabul Tarihi:10/05/2021

Öz

Giriş: Klinik olarak aksilla negatif meme kanseri hastalarında sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) aksiller evreleme için rutin uygulanan bir prosedürdür. Sentinel lenf nodu (SLN) hastaların önemli bir kısmında aksiller lenf metastazında tek odaktır. Biz de çalışmamızda, hastanemizde SLNB uygulanan hastalarda, preoperatif dönemde yapılan meme ultrasonografi ve mamografinin güvenilirliğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya meme kanseri nedeniyle metilen mavisi ve/veya Teknesyum-99m Sülfür Kolloid ile SLNB uygulanan 95 hasta dahil edildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışma grubu, premenopozal ve postmenopozal olarak iki gruba ayrıldı. Preoperatif yapılan meme ultrason ve mamografisi ile postoperatif SLN durumu, yaş, tümör taraf ve kadran dağılımı, uygulanan cerrahi tedavi şekli, primer tümör büyüklüğü, aksiller lenf nodu metastaz durumu, TNM evresi, hormon reseptör durumu, c-erbB2 geni durumu, Ki-67 proliferasyon indeksi oranı değişkenler olarak kaydedilip gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 53,05±9,86 (29-81) idi. Hastaların 22'sinde (%23,2) SLN benign ve 73'ünde (%76,8) SLN malign saptandı. Hastanın yaşı, tümör çapı, tümör lokalizasyonu, hormon reseptör pozitifliği/negatifliği, Ki 67 ve p53 durumu ile SLN metastazı arasında istatistiksel anlamlı sonuç elde edilmedi ($p>0,05$). TNM evresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

Tartışma ve sonuç: Gereksiz biyopsileri azaltmak için meme ultrasonografi ve mamografinin duyarlılığı ve özgüllüğü artırılmalıdır. Bu görüntüleme yöntemleri meme hastalıkları konusunda uzman radyologlar tarafından değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Mamografi; meme kanseri; meme ultrasonografisi; sentinel lenf nodu biyopsisi

Abstract

Introduction: Sentinel lymph node biopsy (SLNB) is a routine procedure for axillary staging in clinically negative breast cancer patients. Sentinel lymph node (SLN) is the only focus in axillary lymph metastasis in most patients. In this study, we aimed to investigate the reliability of preoperative breast ultrasonography and mammography in patients who underwent SLNB.

Materials and Methods: Ninety-five patients who underwent SLNB with methylene blue and / or Technetium-99m Sulfur Colloid for breast cancer were included in the study. Patient files were analyzed retrospectively. The study group was divided into two groups as premenopausal and postmenopausal. Preoperative breast ultrasound and mammography, postoperative SLN status, age, tumor side and quadrant distribution, surgical treatment type, primary tumor size, axillary lymph node metastasis status, TNM stage, hormone receptor status, c-erbB2 gene status, Ki-67 proliferation index rate was recorded as variables and compared between groups.

Results: The mean age of the patients was 53.05 ± 9.86 (29-81). SLN was found benign in 22 (23.2%) of the patients and SLN was found to be malign in 73 (76.8%). No correlation was obtained between the patient's age, tumor size, tumor localization, hormone receptor positivity / negativity, Ki 67, p53 status and SLN metastasis ($p > 0.05$). A statistically significant difference was found between the groups in terms of TNM stage ($p < 0.05$).

Discussion and conclusions: The sensitivity and specificity of breast ultrasonography and mammography should be increased in order to reduce unnecessary biopsies. These imaging modalities should be evaluated by radiologists who are expert on breast diseases.

Keywords: mammography; breast cancer; breast ultrasonography; sentinel lymph node biopsy

INTRODUCTION

Breast cancer is one of the most important issues for general surgeons and oncologists. An important reason for this interest is the availability of effective screening programs and the availability to make a diagnosis in subclinical status. Another reason is the prevalence of breast cancer in the female population. Carcinomas are the most common breast malignancies, and breast cancer is the most common non-skin malignancy in women. The probability of developing breast malignancy in a woman living to the age of 90 is one in eight. Approximately 1.38 million new cases are added every year to breast cancer cases, which are the most common in women and constitute 23% of female cancers (1, 2). Breast cancer is the second leading cause of death in women after lung malignancy-related deaths. Nevertheless, with effective screening methods and developing treatment methods, there has been a significant decrease in breast cancer death rates (2).

While all breast cancers were treated with aggressive surgical methods such as radical mastectomy in the past, breast-conserving surgical procedures have been applied in appropriate and selected patients since the second half of the 20th century. In breast cancer surgery, axillary dissection has three goals: Providing local control, the correct staging of the disease, and directing adjuvant therapy (3).

Today, parameters such as tumor size, histological grade, histological subtype, lymphovascular and axillary lymph node (ALN) invasion are known as the most important factors in determining breast cancer prognosis. However, the presence of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) in the tumor cells has also been added to this list (4, 5).

ALN metastasis is an important prognostic factor in early-stage breast cancer; tumor size, lymphovascular invasion, tumor grade and patient's age are predictive factors for ALN involvement (6).

Nevertheless, none of these predictive factors could replace the histological examination in determining ALN involvement. Therefore, determining the status of ALNs is still the standard procedure for breast cancer surgery (3, 7). In this study, we aimed to evaluate the sensitivity and specificity of preoperative breast ultrasonography (US) and mammography (MMG) for ALN metastasis in patients who underwent sentinel lymph node (SLN) biopsy for breast carcinoma in our clinic.

MATERIAL-METHODS

Ethics committee approval was obtained from the Non-Interventional Clinical Researches Ethics Committee of İzmir Kâtip Çelebi University (Decision date: 05.02.2015, Decision no: 3). This research was conducted according to the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013). Written informed consents were obtained from the patients who participated in this study for this study.

This study includes the retrospective analysis of 233 female patients who applied to İzmir Kâtip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital General Surgery Clinic between January 2009 and August 2014 due to breast cancer and underwent SLN biopsy. The evaluation was done using hospital computer software system and patient files. SLN biopsy was performed in patients with node-negative axilla or a suspicious metastatic appearance in a single lymph node on the US and/or MMG. Radiologically, lymph node size > 1 cm, halo loss and loss of the ovoid shape of the lymph node were accepted as positive criteria for lymph node metastasis. The patients with radiological appearance compatible with multiple ALN metastases underwent a fine-needle aspiration biopsy (FNAB) preoperatively and these patients were excluded from the study. The patients whom breast US and MMG performed in another hospital or with insufficient file information were also excluded.

Physical examination, US and MMG were performed for all patients for diagnosis and treatment planning. The method of surgery was decided with clinical findings and patient consent. Mastectomy + SLN biopsy or mastectomy + ALN dissection or breast-conserving surgery + ALN dissection or breast-conserving surgery + SLN biopsy were performed in patients.

The patients were divided into two groups as premenopausal and postmenopausal. As variables, preoperative breast US and MMG, postoperative SLN status, age, tumour side and quadrant distribution, surgery type, tumour size, ALN metastasis status, TNM stage (7th edition of The American Joint Committee on Cancer, Cancer Staging Manual), hormone receptor status, c-erbB-2 gene status, KI-67 proliferation index ratio was recorded as variables and compared between groups.

Statistical Analysis

Statistical analysis of the data was done with 95% confidence in SPSS 15.0 (Statistical Package Programme for the Social Sciences) (IBM Corp. in Armonk, NY). Pearson Chi-Square and Fisher's Exact test analyzes were used for comparisons between groups. Radiology and SLN positivity were evaluated with Kappa analysis, and the relationship between lymph node and tumor diameter was evaluated with Gamma correlation. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

95 patients with breast cancer who underwent SLN biopsy were included in our study. 36 (37.8%) of these cases are in premenopause and 59 (62.2%) are in the postmenopausal period. The mean age of the premenopause group was 42.86 ± 5.13 (29-52), while the mean age of the postmenopause group was 59.27 ± 6.62 (44-81). The general mean age was 53.05 ± 9.86 (29-81). Mastectomy + SLN biopsy was performed in 10 patients, breast-conserving surgery + ALN dissection in 19 patients, breast-conserving surgery + SLN biopsy in 66 patients (Table 1).

Table 1. Menopause status, surgery, mammography, ultrasound and SLN positivity rate distribution of the cases (n = 95)

		n	%
Menopause status	Premenopausal	36	37,9
	Postmenopausal	59	62,1
Surgery	Mastectomy+SLN Biopsy	10	10,5
	BCS+ALND	19	20,0
	BCS+SLN Biopsy	66	69,5
Mammography	Negative	85	89,5
	Positive	10	10,5
Ultrasound	Negative	85	89,5
	Positive	10	10,5
SLN Biopsy	Benign	73	76,8
	Malign	22	23,2

SLN: Sentinel lymph node; BCS: Breast-conserving surgery; ALND: Axillary lymph node dissection

When the distribution of SLN positivity rates according to the age groups and histopathological characteristics of the cases was examined, a statistically significant difference was found between the groups in terms of TNM staging ($p < 0.05$). No statistically significant difference was found between the groups in terms of other variables ($p > 0.05$) (Table 2).

Table 2: Distribution of sentinel lymph node positivity rates according to histopathological characteristics of the cases

		SLN metastasis (-) n (%)	SLN metastasis (+) n (%)	p
Tumour Side	Right	28 (38,4)	10 (45,5)	0,551 ^a
	Left	45 (61,6)	12 (54,5)	
Quadrant of Tumour	Upper outer	42 (57,5)	15 (68,2)	0,409 ^b
	Upper inner	12 (16,4)	1 (4,5)	
	Lower outer	5 (6,8)	1 (4,5)	
	Lower inner	3 (4,1)	3 (13,6)	
	Central	10 (13,7)	2 (9,1)	
	Occult	1 (1,4)	0 (0)	
TNM Stage	Stage 0	2 (2,7)	0 (0)	<0,001 ^b
	Stage I	39 (53,4)	0 (0)	
	Stage II	27 (37)	14 (63,6)	
	Stage III	3 (4,1)	6 (27,3)	
	Stage IV	2 (2,7)	2 (9,1)	
Stage	Early Stage (Stage 0-I-II)	68 (93,2)	14 (63,6)	0,002 ^b
	Advanced Stage (Evre III-IV)	5 (6,8)	8 (36,4)	
Tumour diameter	Tx	1 (1,4)	0 (0)	0,713 ^b
	T0	1 (1,4)	0 (0)	
	Tis	2 (2,7)	1 (4,5)	
	T1	41 (56,2)	9 (40,9)	
	T2	24 (32,9)	11 (50)	
	T3	3 (4,1)	1 (4,5)	
	T4	1 (1,4)	0 (0)	
Lymph Node Metastasis	N0	73 (100)	0 (0)	-
	N1	0 (0)	17 (77,3)	
	N2	0 (0)	2 (9,1)	
	N3	0 (0)	3 (13,6)	

SLN: Sentinel lymph node. *a*:Pearson Chi-Square, *b*:Fisher's Exact test

Specificity of breast US and MMG was found to be 89.4%, sensitivity was 9.09%, a false-negative rate 90.9%, false positive rate 10.95%, positive predictive value 20%, negative predictive value 76.4%, and accuracy 70.2% in the study group. Breast US and MMG specificity was 92.8% and sensitivity was 12.5% in premenopausal patients. The accuracy was calculated as 69.2%. In postmenopausal patients, specificity was 86% and sensitivity was 6.25%. The accuracy was calculated as 64.4%. Kappa coefficient was calculated as -0.023 in the Kappa analysis performed to match the presence of SLN metastasis with MMG and US results. The calculated Kappa p-value was not statistically significant ($p > 0.05$) (Table 3).

Table 3. Sensitivity and specificity of MMG and US results in premenopausal and postmenopausal patients and the Kappa analysis results for the presence of SLN metastasis

		SLN Metastasis (+)	SLN Metastasis (-)	Kappa Value	Kappa
		n (%)	n (%)		
MMG and US (Premenopausal) (n=36)	Positive	1(2,8)	2(5,6)		
	Negative	7(19,4)	26(72,2)		
MMG and US (Postmenopausal) (n=59)	Positive	1(1,7)	6(10,1)		
	Negative	15(25,4)	37(62,8)		
MMG and US (Whole study group) (n=95)	Positive	2(2,1)	8(8,4)	-0,023	0,802
	Negative	20(21,1)	65(68,4)		

US: Ultrasonography; MMG: Mammography; SLN: Sentinel lymph node

There was no correlation between MMG and US results and SLN metastasis. In the ROC analysis, the power of MMG and US for detection of SLN metastasis was not found statistically significant (AUC: 0.491 95% CI: 0.353-0.628 p: 0.895 p> 0.05) (Figure 1).

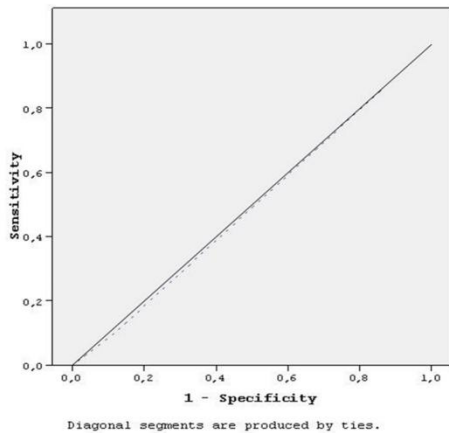


Figure 1: Receiver operating characteristic (ROC) curve for the compatibility of mammography and ultrasonography results with the presence of sentinel lymph node metastasis

It was observed that breast cancer was mostly in the upper outer quadrant. There was no statistically significant difference between the groups according to the quadrant distribution (p> 0.05). T1 tumours were the most common tumours (in 19 (52.8%) premenopausal patients and 31 (52.5%) postmenopausal patients). When the distribution of the groups according to tumour diameter, TNM stage, lymph node metastasis, ER status, PR status, P53 status, c-erbB-2 status, and Ki-67 proliferation index was examined, no statistically significant difference was found between the groups (all p> 0.05) (Table 4).

Table 4: Comparison of the clinicopathological characteristics of study groups

		Premenopausal n(%)	Postmenopausal n (%)	p
Quadrant of Tumour	Upper outer	19 (52,8%)	38 (64,4%)	0,333 ^b
	Upper inner	7 (19,4%)	6 (10,2%)	
	Lower outer	1 (2,8%)	5 (8,5%)	
	Lower inner	4 (11,1%)	2 (3,4%)	
	Central	5 (13,9%)	7 (11,9%)	
	Occult	0 (0%)	1 (1,7%)	
Tumour diameter	Tx	0 (0%)	1 (1,7%)	0,705 ^b
	T0	1 (2,8%)	0 (0%)	
	Tis	1 (2,8%)	2 (3,4%)	
	T1	19 (52,8%)	31 (52,5%)	
	T2	12 (33,3%)	23 (39%)	
	T3	2 (5,6%)	2 (3,4%)	
Lymph Node Metastasis	T4	1 (2,8%)	0 (0%)	0,875 ^b
	N0	29 (80,5%)	44 (74,6%)	
	N1	6 (16,7%)	11 (18,6%)	
	N2	0 (0%)	2 (3,4%)	
	N3	1 (2,8%)	2 (3,4%)	
TNM Stage	Stage 0	1 (2,8%)	1 (1,7%)	0,770 ^b
	Stage I	17 (47,2%)	22 (37,3%)	
	Stage II	15 (41,7%)	26 (44,1%)	
	Stage III	2 (5,6%)	7 (11,9%)	
	Stage IV	1 (2,8%)	3 (5,1%)	
ER	Negative	10 (27,8%)	9 (15,3%)	0,139 ^a
	Positive	26 (72,2%)	50 (84,7%)	
PR	Negative	9 (25%)	20 (33,9%)	0,361 ^a
	Positive	27 (75%)	39 (66,1%)	
P53	Negative	19 (52,8%)	26 (44,1%)	0,409 ^a
	Positive	17 (47,2%)	33 (55,9%)	
c-erbB-2	Negative	22 (61,1%)	29 (49,2%)	0,257 ^a
	Positive	14 (38,9%)	30 (50,8%)	
Ki-67	≤15	18 (62,1%)	37 (75,5%)	0,411 ^a
	15-45	4 (13,8%)	5 (10,2%)	
	>45	7 (24,1%)	7 (14,3%)	

a:Pearson Chi-Square, b:Fisher's Exact test

Of the 22 axillary metastases, 7 (31.8%) were in the premenopausal group, and 15 (68.2%) were in the postmenopausal group. Although the highest ALN metastasis was in T2 tumours (n = 12), no statistically significant correlation was found between lymph node metastasis and tumour diameter (p> 0.05).

DISCUSSION

Age is the most important independent risk factor for breast cancer, in which dependent and independent risk factors are at varying degrees. Female breast cancer is diagnosed at a median age of 62. Eighty-two per cent of the women breast cancers are diagnosed 50 years old and older ages. Additionally, 9 out of 10 deaths due to women breast cancer occur in women aged ≥ 50 years. In other words, breast cancer is more common in the postmenopausal period (2). The most important factor in determining the prognosis of breast cancer and choosing the adjuvant treatment protocol is the status of the axillary lymph nodes (8). Axillary dissection can lead to a number of complications that impair quality of life, such as lymphedema, seroma formation, nerve damage, paresthesia, and limitation in shoulder movement. SLN is defined as the first lymph node to receive lymphatic flow in the axilla. SLN biopsy is a less-invasive method that provides information about axillary involvement and prognosis (3, 9). Although SLN biopsy emerged as an alternative method to routine axillary dissection, its use has become widespread rapidly. It has been determined that SLN biopsy reduces complications such as lymphedema, arm pain, and numbness compared to routine axillary dissection, as well as shortening the length of hospital stay, reducing the cost, and allowing more accurate and precise determination of adjuvant therapy (7, 10, 11). SLN biopsy has been a standard approach in patients with clinically negative axilla in determining the status of axillary metastasis of breast cancer (12). It was reported that menopausal status has no correlation with SLN metastasis (13, 14). In our study, 22 (23.1%) of 95 patients had ALN metastasis, 7 of these patients were premenopausal (7.3%) and 15 were postmenopausal (15.8%). Similar to the literature, it was observed that the rate of ALN metastasis was higher in the postmenopausal patients in our study group but the difference was not statistically significant. No correlation was found between the side of breast cancer and the risk of SLN metastasis. Similarly, it has been reported that the quadrant where the tumour is located is not an effective parameter for SLN metastasis (13-15). Similar to previous studies, we found that the side and quadrant have no prognostic significance for SLN metastasis. Tumour diameter impacts ALN involvement. As the diameter increases, there is an increase in the number of metastatic nodes in addition to the axillary involvement. It has been reported that the risk of axillary metastasis increases especially in tumours larger than 2 cm (13-15, 16, 17). In addition, some authors (13, 14, 17) reported that tumour size is an independent risk factor for SLN metastasis. In our study, axillary lymph node metastasis was detected in 8 (16%) of 50 patients with T1 tumours, 12 (34.2%) of 35 patients with T2 tumours, and 1 (25%) of 4 patients with T3 tumours. In our study, although the relative risk of axillary metastasis increased with increased tumour size, no statistically significant difference was found between tumour size and axillary metastasis. Dividing our patients into many groups between T0 and T4 may have a role in this different result. Many methods including physical examination, MMG, US, computed tomography, positron emission tomography, and magnetic resonance imaging (MRI) are performed to detect ALN metastasis (18).

MMG is the first step imaging for screening breast disease. Only the lower part of the axilla may be seen on the MMG sections because MMG positioning makes a larger part of the axillary tissue push out of the image. This condition decreases the sensitivity of the MMG on axillary screening (19). The sensitivity and accuracy of MMG were reported to be 21% and 79.5%, respectively (18). On the other hand, detecting suspicious nodes on MMG was reported to reveal lymph nodes are metastatic with a specificity rate of 99.5% (19). Axillary US is another indispensable imaging method for evaluation of the status of ALN. Valente *et al.* (18) reported that sensitivity and specificity of US were 21% and 99.5%, respectively. Another study from China revealed that US had 69.4% sensitivity and 81.8% specificity for detecting ALN metastasis of breast cancer (16). In another study, sensitivity, specificity and accuracy of axillary US for ALN metastases was reported to be 47.6%, 95.7% and 78.7%, respectively (17). However, it was advocated that if both US and MMG were negative for ALN metastasis, 82.8-86% of final SLNB pathology would be benign (18, 20). In the presented study, the specificity of breast US and MMG was found to be 89.4%, sensitivity was 9.09%, positive predictive value 20%, negative predictive value 76.4%, and accuracy 70.2%. Our results are consistent for specificity, but the sensitivity of US and MMG in our series is lower than prior studies. This may be due metastatic patients have mostly had 1-3 lymph node metastasis (N1) in our series.

A macroscopic sized tumour involvement is required to detect ALN metastasis in scanning. Microscopic metastasis cannot be revealed by imaging preoperatively. A negative US and MMG cannot exclude lymph node metastasis due to high rates of false-negative (20). Combination of US and MMG or any other imaging modalities are considered to not to be as safe and sensitive as SLN biopsy on the evaluation of the axilla (18, 20). On the other hand, preoperative imaging and FNAB were reported to be effective for detecting 42% of the cases with ALN metastasis (18). Preoperative FNAB may be applied to determine patients who are candidates for neoadjuvant therapies in cases with suspicious ALN metastasis on breast US and MMG (21).

This study has some limitations to be pointed out. It is a retrospective study conducted in a single centre. Additionally, the sample size is inadequate. Finally, US and MMG of our patients were evaluated by multiple radiologists.

CONCLUSION

The sensitivity and specificity of MMG and breast US should be increased in order to reduce unnecessary biopsies. Since breast US and MMG are human-dependent diagnostic and screening tools, a high percentage of false positives or false negatives may be found. Thus, these imaging modalities should be evaluated by radiologists who are expert on breast diseases. In addition, we believe that radiologists working in the field of MMG and US should be periodically subjected to training and exams for proficiency.

REFERENCES

1. Gewefel H, Salhia B. Breast cancer in adolescent and young adult women. *Clin Breast Cancer* 2014; 14(6): 390-395.
2. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:438–451.
3. Apple SK. Sentinel lymph node in breast cancer: review article from a pathologist's point of view. *J Pathol Transl Med* 2016;50:83–95.
4. Cavalli LR, Cavalli IJ. Molecular classification and prognostic signatures of breast tumors. In: Urban C, Rietjens M, El-Tamer M, Sacchini V (eds) *Oncoplastic and reconstructive breast surgery*. Springer, Cham; 2019, pp.129–138.
5. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galvan P, Fernandez A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast* 2015;24(2):S26-S35.
6. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15(4): 433-451.
7. Bouquet de Jolinière J, Major A, Khoms F, Ben Ali N, Guillou L, Feki A. The Sentinel Lymph Node in Breast Cancer: Problems Posed by Examination During Surgery. A Review of Current Literature and Management. *Front Surg* 2018; 5: 56.
8. Wang K, Ren Y, Li H, et al. Comparison of Clinicopathological Features and Treatments between Young (≤ 40 Years) and Older (> 40 Years) Female Breast Cancer Patients in West China: A Retrospective, Epidemiological, Multicenter, Case Only Study. *PLoS One* 2016;11:e0152312
9. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: Stgallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. *Ann Oncol* 2015;26(8):1533-1546
10. Zahoor S, Haji A, Battoo A, Qurieshi M, Mir W, Shah M. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: A Clinical Review and Update. *J Breast Cancer* 2017;20(3):217-227.
11. He L, Zhao S, Liu M, Su Z, Ren Y, Song Y. The reciprocal influences of prognosis between two types of surgical interventions and early breast cancer patients with diverse luminal subtypes: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(11): e14912.
12. Özçınar B, Güler SA, Kocaman N, Özkan M, Güllüoğlu BM, Özmen V. Complications Associated with Loco-Regional Treatment of Breast Cancer and Their Impact on Quality-of-Life. *Eur J Breast Health* 2018;15(1): 51-58.
13. Üreyen O, Çavdar DK, Adibelli ZH, İlhan E. Axillary metastasis in clinically node-negative breast cancer. *J Egypt Natl Canc Inst* 2018;30(4): 159-163.
14. Ding J, Jiang L, Wu W. Predictive Value of Clinicopathological Characteristics for Sentinel Lymph Node Metastasis in Early Breast Cancer. *Med Sci Monit* 2017;23: 4102-4108.
15. Mao F, Yao R, Peng L, Zhao JL, Liang ZY, Sun Q. Predictive clinicopathological characteristics affecting sentinel lymph node metastasis in early breast cancer patients. *Transl Cancer Res* 2017; 6(5): 968-975.
16. Zhang YN, Wang CJ, Xu Y, et al. Sensitivity, Specificity and Accuracy of Ultrasound in Diagnosis of Breast Cancer Metastasis to the Axillary Lymph Nodes in Chinese Patients. *Ultrasound Med Biol* 2015; 41(7): 1835-1841.
17. Stachs A, Göde K, Hartmann S, et al. Accuracy of axillary ultrasound in preoperative nodal staging of breast cancer - size of metastases as limiting factor. *Springerplus* 2013; 2: 350.
18. Valente SA, Levine GM, Silverstein MJ, et al. Accuracy of predicting axillary lymph node positivity by physical examination, mammography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:1825-1830.
19. Shetty MK, Carpenter WS. Sonographic evaluation of isolated abnormal axillary lymph nodes identified on mammograms. *J Ultrasound Med* 2004;23:63–71.
20. Khan A, Masroor I, Khandwala K, Abbasi SU, Tariq MU. Utility of Ultrasound and Mammography in Detection of Negative Axillary Nodal Metastasis in Breast Cancer. *Cureus* 2020; 12(1): e6691.
21. Houssami N, Turner RM. Staging the axilla in women with breast cancer: the utility of preoperative ultrasound-guided needle biopsy. *Cancer Biol Med* 2014; 11(2): 69-77.

Üçüncü Basamak Bir Üniversitesi Hastanesine Başvuran Türk Ve Mülteci Gebelerin *Toxoplasma Gondii*, Rubella Ve Sitomegalovirüs Seropozitifliklerinin Karşılaştırılması

Comparison Of *Toxoplasma Gondii*, Rubella And Cytomegalovirus Seropositivities Of Turkish And Refugee Pregnant Women Presented To A Tertiary University Hospital

Öz

Amaç: *Toxoplasma gondii*, Rubella virüsü ve Sitomegalovirüs (CMV) gebelik döneminde geçirildiklerinde fetüste kalıcı hasarlara yol açabilmektedir. Amacımız bölgemizdeki gebelerde *T. gondii*, rubella ve CMV seropozitifliğini belirlemek ve mülteci gebeler ile Türk gebelerin seropozitifliğini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada Ocak 2017 ile Aralık 2019 yılları arasında Karabük Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesine başvuran Türk ve mülteci gebelerin *T. gondii*, rubella ve CMV IgM, IgG ve IgG avidite test sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 3432 gebenin 3260 (%95) ı Türk, 172 (%5) si mültecidir. Gebelerin yaş ortalaması 30.54±5.5 dir. Türk gebelerde *T. gondii*, rubella ve CMV için IgM pozitifliği sırasıyla % 0.4, % 0.2 ve % 1.5; mültecilerde ise % 0.5, % 0.6 ve % 0.6 iken; Türk gebelerde *T. gondii*, rubella ve CMV için IgG pozitifliği sırasıyla % 15, % 91.4 ve % 98.7; mültecilerde % 17.4, % 79 ve % 98.2 dir. Türk gebelerde rubella IgG pozitiflik oranı mülteci gebelere göre daha yüksek oranda olup aradaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0.001). IgG avidite testi çalışılan 51 kişinin %96 sında yüksek avidite indeksi saptanmış primer akut enfeksiyon dışlanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda *T.gondii* IgG seropozitifliği literatürdeki diğer çalışmalara göre düşük oranlarda bulunmuştur. Gebeler mutlaka *T.gondii* enfeksiyonunun bulaş yollarına karşı koruyucu tedbirler almalıdır. Bölgemizdeki mülteci gebelerde rubella IgG seropozitifliği düşük oranlarda bulunmuştur. Bu nedenle doğurgan yaştaki mülteci kadınlar mutlaka rubella açısından taramalı ve seronegatiflik durumunda bu kadınlara aşı yapılması sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Gebe, *Toxoplasma gondii*, rubella, sitomegalovirüs

Abstract

Aim: Our aim is to determine seropositivity of *Toxoplasma gondii*, rubella and Cytomegalovirus (CMV) in pregnant women in our region and to compare the seropositivity of Turkish and refugee pregnant women.

Materials and Methods: In the study, *T. gondii*, rubella and CMV IgM, IgG and IgG avidity test results of Turkish and refugee pregnant women presented to Karabük University Training and Research Hospital between January 2017 and December 2019 were retrospectively analyzed.

Result: Of the 3432 pregnant women included in the study, 3260 (95%) are Turkish and 172 (5%) are refugees. The mean age of pregnant women is 30.54 ± 5.5. IgM positivity for *T. gondii*, rubella and CMV was 0.4%, 0.2% and 1.5%, respectively, in Turkish pregnant women; and 0.5%, 0.6% and 0.6%, respectively, in refugees; while IgG positivity for *T. gondii*, rubella and CMV was 15%, 91.4% and 98.7%, respectively, in Turkish pregnant women; and 17.4%, 79% and 98.2%, respectively, in refugees. Rubella IgG positivity in Turkish pregnant women was higher than that of refugee, and the difference was significant (p=0.001).

Sibel MUTLU*0000-0002-3149-5013

Şerife YILMAZ**0000-0001-5310-3933

Şeyda ÇALIŞKAN***0000-0001-6225-8705

*Gebze Özel Yüzyıl Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kocaeli

**Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak

*** Gölcük Necati Çelik Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği, Kocaeli

Yazışma Adresi: Sibel MUTLU

Gebze Özel Yüzyıl Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kocaeli

Doğum Kliniği, Kocaeli

e-mail adresi: drsibelmutlu@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi: 08/03/2021

Kabul Tarihi:01/06/2021

Primary acute infection with high avidity index was excluded in 96% of 51 individuals.

Conclusion: In our study, *Toxoplasma gondii* IgG seropositivity was found to be lower compared to other studies. Pregnant women must necessarily take protective measures against transmission routes of *T.gondii* infection. Rubella IgG seropositivity was found to be at low rates in refugee pregnant women. Therefore, refugee women of fertile age should definitely be screened in terms of rubella, and should be vaccinated in case of seronegativity.

Keywords: Pregnant, *Toxoplasma gondii*, Rubella, Cytomegalovirus

Introduction

Toxoplasma gondii, rubella virus and Cytomegalovirus (CMV) are classified as TORCH pathogens, and they may lead to adverse outcomes when pregnant women have these infections during their pregnancies (1, 2). *Toxoplasma gondii* infection is usually transmitted by consuming foods that are contaminated with cat feces containing oocyst or undercooked or raw meats, and it has an asymptomatic or mild course in individuals with a strong immune system. However, it may lead to miscarriages, stillbirths or intrauterine malformations in the fetus in individuals who are infected during pregnancy (3, 4). Rubella virus may cause congenital rubella syndrome when pregnant women have it in the first two months of pregnancy (5). This syndrome results in multiorgan damage, such as congenital heart disease, glaucoma, cataract, hearing disorders, and mental retardation. In addition, an important step has been taken toward control of rubella infection with the increase in the number of countries implementing the vaccination program (6, 7). CMV, another TORCH group infection, is considered to be the virus that is the most common cause of intrauterine infections at a rate of 0.3-2.4%. This virus is transmitted through saliva, urine and genital secretions. Vertical transmission may be observed after primary infection of pregnant women and reactivation in seropositive individuals. Congenital CMV infection leads to serious fetal defects such as growth retardation, microcephaly, hearing loss, and intracerebral calcifications (2,8,9).

TORCH screening in pregnant women can facilitate early diagnosis of infections, but no definite opinion has been reported about the necessity of screening. This is because the prevalence of TORCH infection varies between countries and regions. Therefore seropositivity rates for a particular region should be known first in order to decide whether routine screening of these agents should be performed in pregnant women in that region (8, 10, 11).

The hospital in our province is one of the tertiary healthcare centers of the Western Black Sea Region, and there are many patients from the surrounding provinces. In addition, there are about ten thousand refugees, mostly Syrian, in our province who migrated from other countries. Tests used for screening in TORCH infections are IgM and IgG antibody tests, and IgG avidity tests also help distinguish between primary acute infection and recurrent or past infection (12). High avidity index in the first trimester indicates that the individual had the infection at least three months ago. Low avidity test results indicate the possibility of a primary acute infection (13). In the present study, our aim is to determine seropositivity of *T. gondii*, rubella and CMV in pregnant women in our region and to compare seropositivity in refugee pregnant and Turkish pregnant women.

Material and Method

The present study is retrospective, and *T. gondii*, rubella and CMV IgM, IgG and IgG avidity test results of Turkish and refugee pregnant women who presented to Karabuk University Training and Research Hospital between January 2017 and December 2019 were included in the study. *Toxoplasma gondii*, rubella and CMV IgM and IgG tests were conducted in the serum samples using Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method on the ARCHITECT i2000 SR device (Abbott Diagnostics, USA). In the system; for *T. gondii* IgM, values below 0.5 IU/ml are considered negative, values between 0.5 and 0.59 IU/ml are considered borderline, and values equal to and above 0.6 IU/ml are considered positive; for *T. gondii* IgG, values below 1.6 IU/ml are considered negative, values between 1.6 and 2.9 IU/ml are considered borderline, values equal to and above 3 IU/ml are considered positive; for Rubella IgM, values below 1.2 IU/ml are considered negative, values between 1.2 and 1.59 IU/ml are considered borderline, and values equal to and above 1.6 IU/ml are considered positive; for Rubella IgG, values below 5 IU/ml are considered negative, values between 5 and 9.99 IU/ml are considered borderline, and values equal to and above 10 IU/ml are considered positive; for CMV IgM, values below 0.85 IU/ml are considered negative, values between 0.85 and 0.99 IU/ml are considered borderline, and values equal to and above 1 IU/ml are considered positive; for CMV IgG, values below 6 IU/ml are considered negative, and values equal to and above 6 IU/ml are considered positive. For *T. gondii*, CMV or rubella, when IgM and IgG are both positive, the IgG avidity test was additionally run on the VIDAS® device. The avidity index was reported to be high if it was greater than 0.29, and low if it was less than 0.2 for *Toxoplasma gondii*; high if it was greater than 60%, and low if it was less than 40% for rubella; and high if it was greater than 0.65, and low if it was less than 0.40 for CMV. This study was approved by the Noninvasive Clinical Research Ethics Board of Karabuk University (approval number:2020/235).

Statistical analysis SPSS 22.0 program (SPSS Inc, Armonk, NY, USA) was used for statistical analysis of the data obtained in the study.

Descriptive statistics were expressed in numbers (n), percentages (%), and median values. Pearson chi-square test and Fisher exact test were used for group comparisons. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

3432 pregnant women who presented to our hospital within the period 2017-2019 were included in the present study, and 3260 (95%) of these women were Turkish, while 172 (5%) of them were refugee pregnant women. The mean age of the pregnant women was 30.54 ± 5.5 . IgM positivity for *T. gondii*, rubella and CMV was 0.4%, 0.2% and 1.4%, respectively; and IgG positivity was 15.2%, 90.8% and 98.7%, respectively in all pregnant women. *T. gondii*, rubella and CMV IgM and IgG positivity rates of Turkish and refugee pregnant women are given in Table 1. Rubella IgG positivity rates among Turkish pregnant women and refugee pregnant women were 91.3% and 79%, respectively, and the difference was significant ($p: 0.001$). The results of IgG avidity test for *T. gondii*, rubella and CMV in Turkish and refugee pregnant women are given in Table 2.

Table 1. *Toxoplasma gondii*, Rubella and Cytomegalovirus IgM and IgG seroprevalence in Turkish and refugee pregnant women

	Turkish pregnant women		Refugee pregnant women		p value
	n	%	n	%	
<i>T. gondii</i> IgM					
Positive	12	0.4	1	0.5	0.48 ^a
<i>T. gondii</i> IgG					
Positive	490	15	30	17.4	0.6 ^b
Rubella IgM					
Positive	5	0.2	1	0.6	0.39 ^a
Rubella IgG					
Positive	2979	91.4	136	79	0.001 ^b
CMV* IgM					
Positive	48	1.5	1	0.6	0.5 ^a
CMV IgG					
Positive	3218	98.7	169	98.2	0.49 ^a

a: Fisher's exact test. b: Pearson's chi-square test.

*: Cytomegalovirus

Table 2. IgG avidity test results of *T. gondii*, rubella and CMV IgM and IgG positive cases

	IgG avidity index (n (%))			
	Low	High	Not tested	Total
<i>T. gondii</i> IgG (+) IgM (+)	2 (15)	7 (54)	4 (31)	13 (100)
Rubella IgG (+) IgM (+)	-	5 (84)	1 (16)	6 (100)
CMV IgG (+) IgM (+)	-	39 (80)	10 (20)	49 (100)

Discussion

Although TORCH infections have an asymptomatic or mild course during pregnancy, they may cause permanent damage to the fetus. Serological tests have high sensitivity and specificity in the diagnosis of these infections (8). In the present study, we determined *T. gondii*, rubella and CMV seropositivity in pregnant women in our province, where there is a high refugee immigration. We also compared seropositivity of these infections between refugee and Turkish pregnant women. If we first examine *T. gondii* seropositivity, *T. gondii* IgM positivity was found to be 0.4% in Turkish pregnant women vs. 0.5% in refugee pregnant women, and *T. gondii* IgG seropositivity was found to be 15% in Turkish pregnant women vs. 17.4% in refugee pregnant women, which were close to each other, in the present study. In the study by Altunal et al. (8) comparing the seropositivity of TORCH group agents between Syrian pregnant women and Turkish pregnant women, *T. gondii* IgM positivity was similar to the present study, whereas *T. gondii* IgG positivity rate was 26.3% in Turkish pregnant women and 58.3% in Syrian refugees. Şirin et al. (12) found that IgM positivity was 1.9%, and IgG positivity was 32.3% for *T. gondii* in pregnant women, while Aynioğlu et al. (11) found *T. gondii* IgM positivity to be 2.5%; and *T. gondii* IgG positivity to be 43.9% in 1800 pregnant women. It may be seen that *T. gondii* IgG positivity is lower in the present study compared to other studies. Nine patients with positive *Toxoplasma gondii* IgM and IgG were tested for avidity, and low avidity indices were observed in two individuals. Since the present study is retrospective, it could not be clarified whether these two pregnant women had a primary infection.

Rubella infection screening in pregnant women is recommended for those who have not been vaccinated and those who have not had this infection before. Rubella vaccination has been routinely performed in Turkey since 2006, and IgG seropositivity is observed at high rates thanks to the effect of the vaccine (14). In the studies conducted, Kader et al. (15) found IgM/IgG seropositivity to be 0.1/94% in pregnant women in Yozgat province; Aşık et al. (14) found it to be 1.8/92.5% in pregnant women in Afyon province; and Obut et al. (16) found it to be 0.1/94.1% in Diyarbakır province. This rate was 0.2/90.8% in the present study, which was similar to the data of Turkey. Rubella IgM antibodies can be positive in tests for a year or longer after natural infection, vaccination, or asymptomatic infection. Therefore, the IgG avidity index must definitely be analyzed (17). In the present study, five of six patients with positive rubella IgM and IgG were tested for IgG avidity, and a high index was found in all of them. This excludes primary infection. One of the remarkable results in the present study is that the rubella IgG positivity rates among Turkish and refugee pregnant women were 91.3% and 79%, respectively, and the difference was significant. Similar to the present study, Altunal et al. (8) reported that rubella IgG positivity was 93.8% in Turkish pregnant women, while it was lower (87.4%) in Syrian pregnant women.

This may be explained by the sending country not having followed the vaccination program for rubella.

CMV infection during pregnancy is the most common cause of congenital malformations (18). While CMV seroprevalence is 50 to 85% in developed countries, the prevalence in developing countries is close to 100% (7). CMV IgM positivity has varied between 0.2% and 1.6%; and CMV IgG positivity has varied between 98% and 100% in the studies conducted in Turkey (7, 8, 16, 19). In the present study, CMV IgG positivity was 98% in both Turkish and refugee pregnant women, while CMV IgM positivity was 1.5% in Turkish pregnant women, and 0.6% in refugee pregnant women. Thirty-nine of 49 pregnant women who were found positive for CMV IgM were tested for avidity, and all of them had a high avidity index, which did not suggest primary CMV infection.

The main limitations of this study are that it is retrospective, and the numbers of Turkish and refugee pregnant women are not evenly distributed.

In conclusion, since *T.gondii* IgG seropositivity was found at very low rates in the present study, pregnant women should necessarily be informed about the transmission route of *T.gondii* infection as well as the permanent damage to the fetus it may cause, and protective measures should be taken. In addition, rubella IgG seropositivity was significantly lower in pregnant refugees in our region compared to the data of Turkey. Therefore, refugee women of fertile age should definitely be screened in terms of rubella, and these women should be vaccinated in case of seronegativity.

Financial Resource

No financial use has been made for this article.

Conflict of Interest

There is no conflict of interest regarding this article

References

- 1.Nahmias AJ, Chang TW. Exogenous reinfection with herpes-simplex virus. The New England journal of medicine 1971; 285 (4): 236.
- 2.Wang Y, Li S, Ma N, et al. The association of TORCH infection and congenital malformations: A prospective study in China. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 2019; 240: 336-40.
- 3.Bakacak M, Serin S, Aral M, et al. Seroprevalance Differences of Toxoplasma Between Syrian Refugees Pregnants and Indigenous Turkish Pregnants in Kahramanmaraş. Türkiye parazitoloji dergisi 2015; 39 (2): 94-7.
- 4.Bozok T. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in Pregnant Women in Adana, Turkey from 2014 to 2016. Flora 2017; 22: 67-72.
- 5.Okur M, Erbey F, Kaya A, Güven A. Seroprevalence of Cytomegalovirus, Rubella and Toxoplasmosis in the Children between 0–18 Years Age Groups in Van Lake Region. Konuralp Medical Journal 2012; 4 (1): 13-6.
- 6.Çetinkaya RA, Yenilmez E. The seroprevalence of Rubella in pregnant women in Turkey: a meta-analysis research of 90988 Rubella IgM, 84398 Rubella IgG, and 522 avidity results. Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology 2019; 16 (1): 63-71.
- 7.Gülseren YD, Taşbent FE, Ozdemir M. Investigation of CMV and Rubella Seroprevalence and Age Related Distribution in Pregnant Women. Turk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 2019; 49 (3): 154-61.
- 8.Altunal LN, Esen AB, Karagöz G, Kart Yaşar K. Seroprevalence of Toxoplasma gondii, Rubella and Cytomegalovirus Among Pregnant Refugees and Turkish Women: A Retrospective Comparative Study. South. Clin. Ist. Euras. 2018; 29 (4): 235-9.
- 9.Zeytinoglu A, Terek D, Arslan A, et al. Investigation of congenital CMV infection with the presence of CMV DNA in saliva samples of new born babies. Mikrobiyoloji bülteni. 2019; 53: 53-60.
- 10.Gurlek B, Colak S. Antenatal Toxoplasma gondii, Rubella and Cytomegalovirus Infection Screening Among Pregnant Women Attending Tertiary University Hospital. Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine. 2019:1.
- 11.Aynioglu A, Aynioglu O, Altunok ES. Seroprevalence of Toxoplasma gondii, rubella and Cytomegalovirus among pregnant females in north-western Turkey. Acta Clinica Belgica. 2015; 70 (5): 321-4.
- 12.Sirin MC, Agus N, Yilmaz N, et al. Seroprevalence of Toxoplasma gondii, Rubella virus and Cytomegalovirus among pregnant women and the importance of avidity assays. Saudi Med J. 2017; 38 (7): 727-32.
- 13.Şimşek M, Demir C, Çetinkaya Ö, Ariöz DT. Investigation seroprevalence of Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus Type 2 in pregnant women followed in the Application and Research Hospital, Afyon Kocatepe University. Ortadoğu Tıp Dergisi. 2016; 8 (1): 1-6.
- 14.Aşık G, Unlu BS, Er H, et al. Seroprevalence of Toxoplasma and Rubella in pregnant women in Afyon region. Pamukkale Medical Journal. 2013; 6: 128-32.
- 15.Kader Ç KM, Göçmen A.Y, Erbay A, Polat M.F. Antibodies against vaccine preventable diseases in pregnant women measles, mumps, rubella, varicella and tetanus in Yozgat, Turkey. Konuralp Medical Journal. 2017; 9 (2): 106-11.
- 16.Obut M, Doğan Y, Bademkiran M, et al. Toxoplasma, Rubella And Cytomegalovirus Seroprevalence In Pregnant Women In Diyarbakir Dicle Medical Journal. 2019; 46 (2): 189-194.
- 17.Başkesen T, Ecemiş T, Şanlıdağ T. Evaluation Of Rubella Immunity in Pregnants. Kocatepe Medical Journal. 2010; 11 (1): 19-22.
- 18.Madendağ Y, Şahin M, Madendağ İ, Sahin E, Acmaz G, Müderris İ. Investigation of toxoplasma, cytomegalovirus and rubella seroprevalence in pregnant women admitted to our hospital. Perinatal Journal. 2018; 26: 7-10.
- 19.İnci A, Yener C, Guven D. The Investigation of Toxoplasma, Rubella and Cytomegalovirüs Among Pregnant Women in a State Hospital. Pamukkale Medical Journal. 2014; 7: 143-6.

Kollajen Doku Hastalığı ile İlişkili İnterstiyel Akciğer Hastalığı ile İdiopatik Pulmoner Fibrozisin BT Bulguları Arasındaki Farklar

Differences Between CT Findings of Collagen Tissue Disease Associated Interstitial Lung Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Şebnem KARASU* 0000-0002-0106-5901
Elif Durak EDİBOĞLU** 0000-0001-5504-1094
Muzaffer Onur TURAN*** 0000-0001-6320-0470
Cesur GÜMÜŞ* 0000-0002-0117-768X

*Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji ABD
**Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları ABD, Romatoloji BD
***Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ABD

Yazışma Adresi: Şebnem KARASU
Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji ABD, 35360, Basinsitesi, Karabağlar, İzmir
e-posta: sebnem.karasu@gmail.com

Geliş Tarihi:06/04/2021
Kabul Tarihi:01/06/2021

Öz

Amaç: Bu çalışmada kollajen doku hastalığı ile ilişkili interstiyel akciğer hastalığı (KDH-İAH)'nı interstiyel pulmoner fibrozis (İPF)'den ayırt etmede kullanılabilecek yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) bulgularının tanımlanması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Hastane veri tabanı retrospektif olarak taranarak 2016-2020 yılları arasında tanı alan ve YÇBT incelemeleri bulunan KDH-İAH ve İPF olguları çalışmaya dahil edildi. YÇBT'de olağan interstiyel pnömoni (OİP), olası OİP ve nonspesifik interstiyel pnömoni (NSİP) paternleri, retikülasyon, balpeteği, büyük balpeteği kist, traksiyon bronşektazisi, buzluca, düz kenar bulgusu ve anterior üst lob bulgusu KDH-İAH ve İPF grupları ve KDH'nın romatoid artrit (RA), skleroderma ve Sjögren sendromu subgrupları arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 50'si İPF, 50'si KDH olmak üzere 100 hasta dahil edildi. KDH grubunun %30'u (n=15) RA, %8'i skleroderma (n=29) ve %12'si (n=6) Sjögren sendromu tanılıydı. İPF grubunda retikülasyon, balpeteği ve traksiyon bronşektazisi (OİP paterni), KDH grubunda ise buzluca (NSİP paterni) anlamlı olarak daha fazlaydı. Anterior üst lob bulgusu ve düz kenar bulgusu açısından İPF ve KDH-İAH grupları arasında anlamlı fark yoktu. Ancak düz kenar bulgusu Sjögren'de KDH'nın diğer subgruplarına göre anlamlı olarak daha fazlaydı. Skleroderma grubu İPF'e göre daha genç ve kadın ağırlıklı olgulardan oluşmaktaydı. Sklerodermada buzluca ve NSİP paterni İPF'ye göre daha fazla, retikülasyon, balpeteği, büyük balpeteği kistler ve traksiyon bronşektazisi daha az oranlarda saptandı.

Sonuç: YÇBT, İPF ve KDH-İAH tanısı ve ayırıcı tanısında önemli bir rol oynamaktadır. Düz kenar bulgusu Sjögren'e bağlı İAH'nı, RA ve sklerodermanın akciğer tutulumundan ayırt ettirebilir. Anterior üst lob bulgusu İPF'de ve KDH-İAH'da OİP paternine eşlik edebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer; bilgisayarlı tomografi; interstiyel pulmoner fibrozis; kollajen doku hastalığı

Abstract

Aim: In this study, it is aimed to define high resolution computed tomography (HRCT) findings that can be used to distinguish collagen tissue disease associate dinterstitial lung disease (CTD-ILD) from interstitial pulmonary fibrosis (IPF).

Material and Methods: The hospital database was scanned retrospectively and CTD-ILD and IPF cases diagnosed between 2016-2020 with HRCT examinations were included. Usual interstitial pneumonia (UIP), probable UIP and nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) patterns, reticulation, honeycombing, large honeycomb cysts, traction bronchiectasis, ground-glass, straight edge sign and anterior upper lobe sign were compared between CDH-ILD and IPF groups and rheumatoid arthritis, scleroderma and Sjögren's syndrome sub groups.

Results: There were 100 patients (50 IPF and 50 CTD-ILD). Among CTD group 30% (n=15) was RA, 8% (n=29) was scleroderma and 12% (n=6) was Sjogren's syndrome. Reticulation, honeycombing and traction bronchiectasis (UIP) were significantly higher in the IPF group, and ground-glass (NSIP) was significantly higher in the CDH group. There was no significant difference between IPF and CDH-ILD groups in terms of anterior upper lobe and straight edge signs. Straight edge sign was significantly higher in Sjogren than other subgroups of CTD. The scleroderma group consisted of younger and mostly female cases compared to IPF. Ground-glass and NSIP patterns were found more commonly in scleroderma than IPF, while reticulation, honeycombing, large honeycomb cysts and traction bronchiectasis were found less.

Conclusion: HRCT plays an important role in the diagnosis and differential diagnosis of IPF and CTD-ILD. Straight edge sign can distinguish Sjogren's syndrome from lung involvements of RA and scleroderma. Anterior upper lobe sign may accompany the UIP pattern in IPF and CTD-ILD.

Keywords: Collagen tissue disease; computed tomography; interstitial pulmonary fibrosis; lung

Giriş

Romatoid artrit (RA), skleroderma, Sjögren sendromu gibi kollajen doku hastalıklarının (KDH) akciğerlerde sıklıkla oluşturduğu interstiyel akciğer hastalığı (İAH) önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (1). İdiopatik pulmoner fibrozis (İPF) ise sebebi bilinmeyen, kronik, ilerleyici akciğer fibrozisi olup fatal seyir göstermektedir (2). Her iki hastalığın da akciğer tutulumlarının tanısında yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) önemli bir rol oynamaktadır. Bu hastalıkların akciğerlerde olağan interstiyel pnömoni (OİP), olası OİP ve nonspesifik interstiyel pnömoni (NSİP) paterni gibi ortak radyolojik bulgular oluşturduğu bilinmektedir. Anterior üst lob bulgusu ve düz kenar bulgusu gibi spesifik YÇBT bulgularının bu hastalıkları birbirinden ayırt etmede kullanılabileceği bildirilmiştir (3). Ancak bu konuda literatür verileri yetersizdir. Bu çalışmada KDH ile ilişkili İAH'nı (KDH-İAH), İPF'den ayırt etmede kullanılabilecek YÇBT bulgularının araştırılması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma Helsinki ilkelerine uygun olarak yapıldı ve Kâtip Çelebi Üniversitesi etik kurulu tarafından onaylandı (02.07.2020, 793). Retrospektif olması nedeni ile aydınlatılmış onam formundan feragat edildi. Hastanemizin elektronik veri tabanı ICD-10 kodları kullanılarak tarandı ve 2014-2020 yılları arasında İPF ve KDH tanısı alan hastalar saptandı. KDH, romatoid artrit (RA), skleroderma ve Sjögren subgruplarına ayrıldı. Bu hastalardan YÇBT incelemesi yapılmış olanlar çalışmaya dahil edildi.

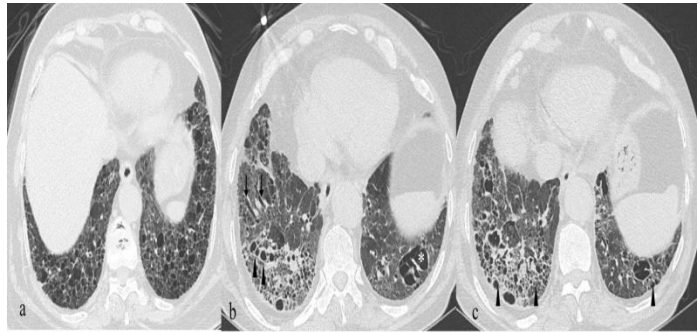
Yaş, cinsiyet, YÇBT'lerdeki akciğer tutulum bulguları Fleischner Derneği'nin toraks görüntüleme terimleri sözlüğüne göre (4) buzluca opasite, retikülasyon, balpeteği, traksiyon bronşektazisi ve Amerikan Toraks Derneği yönergesine göre (5) OİP, olası OİP ve NSİP paternleri olarak adlandırıldı. YÇBT'de iki cm'den büyük çaplı balpeteği kistler büyük balpeteği kistler olarak tanımlandı. Koronal reformat kesitlerde akciğer bazallerine sınırlı olan fibrozisin kraniokaudal yönde düz ve keskin bir hat ile sonlanması düz kenar bulgusu, balpeteğinin veya diğer fibrozis bulgularının aksiyel kesitlerde üst lobların anterior kesimlerinde yoğun olarak görülmesi ise anterior üst lob bulgusu olarak tanımlandı (3). Bulgular İPF ve KDH grupları ve KDH'nin subgrupları arasında karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS (versiyon 22.0) programı ile yapıldı. Parametrik veriler için bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (student's t test) ve Varyans analizi; non-parametrik veriler için, Kruskal-Wallis testi, Mann Whitney U testi, sayımlarla elde edilmiş verilerin değerlendirilmesi için Ki-kare ve Fisher' Exact testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmada 50 KDH (38 kadın, 12 erkek, yaş ortalaması $61,2 \pm 12,9$) ve 50 İPF (12 kadın 38 erkek, yaş ortalaması $69,4 \pm 9,5$) olmak üzere 100 hasta vardı. İPF grubu, yaş ortalaması KDH grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek ($p=0,001$) ve çoğunluğu erkek olan ($p < 0,001$) hastalardan oluşmaktaydı. KDH grubunda hastaların %30'u (n=15) RA, %8'i skleroderma (n=29) ve %12'si (n=6) Sjögren tanılı idi. İPF grubunda OİP paterni, retikülasyon, balpeteği ve traksiyon bronşektazisi (Resim 1), KDH grubunda ise NSİP paterni ve buzluca anlamlı olarak daha fazla oranlarda saptandı (Resim 2).



Resim 1: İPF tanılı 58 yaşında kadın (a) ve 73 yaşında erkek (b,c) olgulara ait YÇBT kesitlerinde; bilateral akciğer bazallerinde periferik dominansi gösteren OİP paterni ile uyumlu retikülasyon (a), balpeteği kistler (ok başları), büyük balpeteği kist (*) ve traksiyon bronşektazileri (oklar) görülmektedir.



Resim 2: Skleroderma tanılı 63 yaşında kadın olguya ait YÇBT kesitinde; her iki akciğer bazalinde traksiyon bronşektazileri (oklar) içeren simetrik periferel buzlucam opasiteler, NSİP paterni ile uyumludur. Subplevral parankimin ince bir hat şeklinde korunduğuna dikkat ediniz (ok başları).

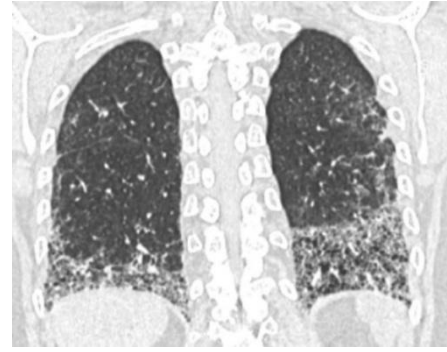
OİP paterni, İPF'de %80, KDH'da %52 oranında izlendi ve aralarında anlamlı fark vardı ($p < 0,001$). Olası OİP paterni açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1).

Tablo 1: KDH ve İPF hastalarının demografik özellikleri ve YÇBT bulgularının karşılaştırılması

	KDH (n=50) (%)	İPF (n=50) (%)	p
Yaş (ortalama±SS)	61,2±12,9	69,4±9,5	0,001
Cinsiyet			
Kadın	38 (76,0)	12 (24,0)	<0,001
Erkek	12 (24,0)	38 (76,0)	
Patern			
OİP	26 (52,0) *	40 (80,0) *	<0,001
Olası OİP	10 (20,0)	10 (20,0)	
NSİP	14 (28,0) *	0 (0,0) *	
Anterior üst lob bulgusu			
Var	15 (30,0)	13 (26,0)	0,656
Yok	35 (70,0)	37 (74,0)	
Düz kenar bulgusu			
Var	17 (34,0)	10 (20,0)	0,115
Yok	33 (66,0)	40 (80,0)	
Buzlucam			
Var	23 (46,0)	4 (8,0)	<0,001
Yok	27 (54,0)	46 (92,0)	
Retikülasyon			
Var	37 (74,0)	49 (98,0)	0,001
Yok	13 (26,0)	1 (2,0)	
Balpeteği			
Var	25 (50,0)	40 (80,0)	0,002
Yok	25 (50,0)	10 (20,0)	
Büyük balpeteği kistler			
Var	3 (6,0)	11 (22,0)	0,021
Yok	47 (94,0)	39 (78,0)	
Traksiyon bronşektazisi			
Var	31 (62,0)	48 (96,0)	<0,001
Yok	19 (38,0)	2 (4,0)	

KDH: kolajen doku hastalığı, İPF: interstiyel pulmoner fibrozis, OİP: olağan interstiyel pnömoni, NSİP: nonspesifik interstiyel pnömoni, SS: Standart sapma, *Anlamlı fark yaratan gruplar

Düz kenar bulgusu Sjögren'de diğer subgruplara göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,025$) (Resim 3).



Resim 3: Düz kenar bulgusu: Sjögren sendromu tanılı 55 yaşında kadın olguya ait koronal reformat YÇBT kesitinde; bilateral akciğer bazallerinde, normal parenkimden düz bir hat ile ayrılan OİP paterninde interstiyel fibrozis izlenmektedir.

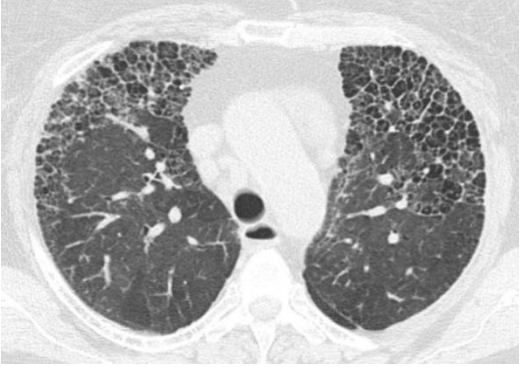
İPF'de traksiyon bronşektazisi RA'e göre daha fazla görüldü ($p=0,006$). İPF skleroderma ile karşılaştırıldığında ise yaş, cinsiyet, tutulum paterni, buzlucam, retikülasyon, balpeteği ve traksiyon bronşektazisi varlığı açısından iki grup arasında anlamlı anlamlı farklar vardı (Tablo 2).

Tablo 2: Skleroderma ve İPF hastalarının demografik özellikleri ve YÇBT bulgularının karşılaştırılması

	Skleroderma (n=29) (%)	İPF (n=50) (%)	p
Yaş (ortalama±SS)	56,9±12,9	69,4±9,5	<0,001
Cinsiyet			
Kadın	25 (86,2)	12 (24,0)	<0,001
Erkek	4 (13,8)	38 (76,0)	
Patern			
OİP	12 (41,4)*	40 (80)*	<0,001
Olası OİP	6 (20,7)	10 (20)	
NSİP	11 (37,9)*	0 (0)*	
Anterior üst lob bulgusu			
Var	8 (27,6)	13 (26)	0,878
Yok	21 (72,4)	37 (74)	
Düz kenar bulgusu			
Var	8 (27,6)	10 (20)	0,438
Yok	21 (72,4)	40 (80)	
Buzlucam			
Var	17 (58,6)	4 (8)	<0,001
Yok	12 (41,4)	46 (92)	
Retikülasyon			
Var	19 (65,5)	49 (98)	<0,001
Yok	10 (34,5)	1 (2)	
Balpeteği			
Var	12 (41,4)	40(80)	<0,001
Yok	18(72,1)	10(20)	
Büyük balpeteği kistler			
Var	1 (3,4)	11 (22)	0,047
Yok	28 (96,6)	39 (78)	
Traksiyon bronşektazisi			
Var	17 (58,6)	48 (96)	<0,001
Yok	12 (41,4)	2 (4)	

İPF: interstiyel pulmoner fibrozis, OİP: olağan interstiyel pnömoni, NSİP: nonspesifik interstiyel pnömoni, SS: Standart sapma, *Anlamlı fark yaratan gruplar

Anterior üst lob bulgusu ve düz kenar bulgusu KDH'da İPF'ye göre daha fazla görülmekle birlikte aradaki fark anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0,656$ ve $p=0,115$). KDH'da retikülasyon ve balpeteği ile buzlu cam negatif (sırasıyla $r=-0,551$ ve $r=-0,602$), anterior üst lob bulgusu (Resim 4) balpeteği ile pozitif ($r=0,306$), düz kenar bulgusu büyük balpeteği kistler ile pozitif korelasyon göstermekteydi ($r=0,352$). İPF'de ise anterior üst lob bulgusu ile balpeteği ve büyük balpeteği kistler arasında pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $r=0,296$ ve $r=0,346$).



Resim 4: Anterior üst lob bulgusu: Skleroderma tanılı 56 yaşında kadın olguya ait YÇBT kesitinde; bilateral akciğer üst lob anterior kesimlerinde OİP paterni ile uyumlu, simetrik retikülasyon ve balpeteği fibrozis izlenmektedir.

TARTIŞMA

İPF, ileri yaş, erkek cinsiyet gibi demografik özelliklerin yanı sıra multisistemik tutulum bulgularının olmaması, antikor negatifliği, tanımlanabilen diğer etiyolojik faktörlerin bulunmaması gibi klinik ve laboratuvar özellikler ile KDH-İAH'dan ayırt edilmekle birlikte tanısı için YÇBT'de OİP paterninin tanımlanması gerekmektedir. OİP paterni ise bazal ve periferik ağırlıklı interlobulerseptal kalınlaşma (retikülasyon), balpeteği bulgusu ve traksiyon bronşektazileri ile karakterizedir (6-8). İPF'nin tersine KDH-İAH daha genç yaşta ve çoğunlukla kadın olgularda görülmektedir. Akciğer dışında plevra, vasküler yapılar, havayolları ve ekstratorasik multisistemik tutulum bulguları eşlik etmektedir. Akciğer tutulumu ise başta NSİP paterni olmak üzere, OİP, olası OİP, kriptonjenik organize pnömoni (KOP) ve lenfositik interstiyel pnömoni (LİP) gibi değişik paternlerde izlenmektedir. En sık görülen NSİP paterni radyografik olarak retikülasyon ve traksiyon bronşektazilerinin eşlik ettiği buzlu cam opasiteler ile karakterizedir (9,10). Çalışmamızda da literatür tanımlarına uygun şekilde retikülasyon ve balpeteğinin izlendiği OİP paterni İPF'de (%80), KDH-İAH'na göre (%52) daha yüksek oranda bulunmuştur. Buzlu camın izlendiği NSİP paterni ise KDH-İAH'da (%28) İPF'e (%0) göre daha sık olarak bulunmuştur.

İPF için tanısız kabul edilen OİP paterni, RA başta olmak üzere KDH-İAH'da da sıklıkla görülebilmektedir (11,12). KDH-İAH (%31), andiferansiye KDH-İAH (%32) ve İPF (%37) gruplarını içeren toplam 203 hasta ile yapılan bir çalışmada BT bulguları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (13). Ancak Chung ve ark. KDH ile ilişkili OİP'yi İPF'ye ait OİP'den ayırt etmek için üç tane yeni bulgu önermişlerdir. Bu bulgular fibrozis alanının %70'inden fazlasının balpeteği kistlerden oluştuğu abartılı bal peteği bulgusu, normal akciğer parankimi ile fibrozis arasında keskin bir hat şeklinde izlenen düz kenar bulgusu ve fibrozisin akciğer bazalleriyle birlikte üst lobların anterior kesimlerini tuttuğu anterior üst lob bulgusudur. Bu bulguların KDH-İAH'da (%22,3-25,4), İPF'ye göre (%6,0-12,8) daha sık görüldüğünü ve ve düz kenar bulgusunun en duyarlı (%25,4) ve özgül (%94) bulgu olduğunu bildirmişlerdir (3). Bu çalışmada tanımlanan bulguların tamamı yalnızca OİP paterninde araştırılmış NSİP paterni ile karşılaştırma yapılmamıştır. OİP ve NSİP paternlerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada düz kenar bulgusunun bilateral yokluğunun biyopsi ile kanıtlanmış OİP için yüksek özgüllükte olduğu (%93,3) saptanmış ve bu bulgunun OİP'yi NSİP'den ayırt etmede kullanılabileceği sonucuna varılmış, ancak paternlerin hangi hastalık grubuna (İPF, KDH) ait olduğu belirtilmemiştir (13). Çalışmamızda düz kenar bulgusu ve anterior üst lob bulgusu OİP ve NSİP paternleri arasında değil İPF ve KDH grupları arasında karşılaştırılmıştır. Düz kenar bulgusunun yokluğu İPF grubunda %80 oranında saptanmış olup KDH grubundan (%66) yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Diğer çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre oluşan bu farklı sonucun çalışmamızda KDH grubunun her iki paterni de içermesi olabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde düz kenar bulgusunu KDH subgrupları arasında karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda incelenen parametreler KDH-İAH subgrupları arasında karşılaştırıldığında yalnızca düz kenar bulgusu Sjögren'de (%83,3) skleroderma (%27,6) ve RA'e (%26,7) göre istatistiksel olarak daha fazla oranda saptanmıştır. Düz kenar bulgusunun sebebi net olarak bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalarda NSİP ya da NSİP zemininden gelişmiş bir OİP'nin göstergesi olabileceği (14) ve NSİP paternindeki fibrozisin peribronkovasküler aksiyel alandan başlayarak hastalık ilerledikçe akciğerin lateral kenarlarına ulaşip bu bulguya neden olabileceği öne sürülmektedir (3). Sjögren'de de benzer bir fizyopatolojik süreç buna yol açıyor olabilir ancak düz kenar bulgusunun nasıl ortaya çıktığının anlaşılması için fibrozis sürecinin uzun dönem takip YÇBT'ler ile değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KDH-İAH'larını birbirinden ayırt etmek için kullanılabilir spesifik BT bulgularının araştırıldığı bir çalışmada Yamakawa ve ark. anterior üst lob balpeteği benzeri lezyonun RA ile ilişkili İAH'nın OİP ve NSİP paternleri için spesifik bir görüntüleme bulgusu olduğunu belirtmişlerdir (15). OİP'nin erken döneminde görülen buzluca opasiteler, fibrozisin progresyonu ile balpeteğine dönüşmektedir (15). Çalışmamızda bulguların zaman içindeki değişimi araştırılmamış olmakla birlikte retikülasyon ve balpeteğinin buzluca ile ters yönde korelasyon göstermesi bu veriyi desteklemektedir. Literatürde anterior üst lob bulgusu OİP paterni için tanımlanmıştır (3). Bu nedenle çalışmamızda hem İPF hem de KDH-İAH grubunda balpeteği kistlerin varlığı ile pozitif korelasyon göstermiştir.

Fleishner topluluğu, İAH'nın son evresini temsil eden balpeteğini, boyutları 3-10 mm arasında değişen, iyi sınırlı duvar yapısına sahip, kümeleşmiş kistik hava boşlukları olarak tanımlamaktadır (4). İPF'de balpeteği içerisinde çapları 2 cm'yi geçen büyük kistler de bulunabilmektedir. Alveoler septal destrüksiyon ile bronşiyoler stenoz ve obliterasyonun büyük kistlerin gelişimde rol oynadığı öne sürülmektedir (17). KDH-İAH'da da makrokistik balpeteği tanımlanmıştır (18). Çalışmamızda büyük balpeteği kistler, İPF grubunda anterior üst lob bulgusu ile ve KDH-İAH'da düz kenar bulgusu ile pozitif korelasyon göstermiştir.

Akciğer görüntülemesinde traksiyon bronşektazisi ve bronşiolektazileri, fibrozisin önemli bir ayırt ettirici bulgusu ve prognostik belirteçidir (19). BT'de havayollarında düzensiz variköz görünümüne neden olur. OİP'de baskın şekilde akciğerlerin periferinde retikülasyon ve buzluca opasitelerle birlikte izlenir (20). Buzluca varlığında traksiyon bronşektazisi görülmemesi ise NSİP'in selüler formunu akla getirmektedir (21). Çalışmamızda traksiyon bronşektazisinin, KDH'nin subgruplarını ayırt ettirmediği görülmekle birlikte İPF'de RA ve sklerodermaya göre anlamlı olarak daha fazla oranda saptanmıştır. Bu durumun İPF'de fibrozisin KDH'na göre daha yoğun ve kaba olması ve olasılıkla NSİP'in tamamının fibrotik paternde olmaması ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz.

Sklerodermalı olguların %80'inde YRBT'de İAH bulguları görülmektedir ve en sık periferik buzluca opasiteler ve traksiyon bronşektazileri ile karakterize fibrotik NSİP paterni izlenmektedir (22).

Desai ve ark. sistemik sklerozlu olgulardaki İAH'da tutulumunun İPF'ye göre daha sınırlı, daha az kaba ve buzluca ağırlıklı olduğu, idiopatik NSİP'e benzerlik gösterdiği sonucuna varmışlardır (23). Ancak yapısal bozulma, retikülasyon ve balpeteği ile karakterize OİP paterni de %44'e varan oranlarda görülebilmektedir (21,24). KDH ile ilişkili interstisyel pnömonilerin karşılaştırıldığı 187 olgu içeren bir çalışmada, balpeteğinin RA için en önemli belirteç ve traksiyon bronşektazisinin en sık görülen bulgu olduğu bildirilmiştir. Sistemik skleroz ile ilişkili interstisyel pnömonide ise lenfadenomegali ve özefageal dilatasyon hastalık belirteçleri olarak tanımlanırken patolojik NSİP'in radyolojik karşılığı olan buzluca opasitelerin en sık görülen bulgu olduğu ifade edilmiştir (25). Çalışmamızda İPF ile KDH-İAH bulguları arasında en çarpıcı farklılık skleroderma sub grubu ile saptanmıştır. Literatür verilerine benzer şekilde skleroderma grubunda, İPF'ye göre anlamlı olarak yüksek oranda NSİP (%37,9) paterni ancak anlamlı olarak az olmakla birlikte önemli oranlarda OİP (%41,4) paterni ve traksiyon bronşektazileri (%58,7) izlenmiştir.

Bu çalışmanın sınırlılıkları, YÇBT'de tanımlanan bulguların histopatolojik kanıtının bulunmaması ve KDH-İAH sub gruplardaki hasta sayılarının yetersizliği olarak sayılabilir. Literatürde yakın zamanda tanımlanmış olan düz kenar ve anterior üst lob bulgularını ortaya çıkaran fizyopatolojik sürecin aydınlatılması amacı ile daha geniş olgu serilerinde radyolojik-patolojik korelasyon çalışmalarına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak akciğerin interstisyel hastalıklarının ayırtıcı tanısında hasta yaşı, cinsiyeti ve klinik öykünün yanı sıra, retikülasyon, balpeteği, traksiyon bronşektazisi ile karakterize OİP paterni İPF, buzluca ağırlıklı NSİP paterni ise KDH-İAH'nı akla getirmelidir. Düz kenar bulgusu Sjögren'e bağlı İAH'nı, RA ve sklerodermanın akciğer tutulumundan ayırt ettirebilir. Anterior üst lob bulgusu İPF'de ve KDH-İAH'da OİP paternine eşlik edebilmektedir.

Kaynaklar

1. Antin-Ozerkis D, Hinchcliff M. Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease: Evaluation and Management. *Clin Chest Med*. 2019 Sep;40(3):617-636.
2. Mohning MP, Richards JC, Huie TJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: the radiologist's role in making the diagnosis. *Br J Radiol*. 2019 Jul;92(1099):20181003.
3. Chung JH, Cox CW, Montner SM ve ark. CT Features of the Usual Interstitial Pneumonia Pattern: Differentiating Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Feb;210(2):307-313.
4. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008 Mar;246(3):697-722.
5. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL ve ark. American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep 1;198(5):e44-e68.
6. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD ve ark. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018 Feb;6(2):138-153.
7. Kim HJ, Perlman D, Tomic R. Natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2015 Jun;109(6):661-70.
8. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A ve ark. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Oct 20;3:17074.
9. American Thoracic Society/ European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 165(2): 277-304, 2002.
10. MacDonald SL, Rubens MB, Hansell DM ve ark. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia: comparative appearances at and diagnostic accuracy of thin-section CT. *Radiology* 2001;221(3):600-5.
11. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F ve ark. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2010 Jun;35(6):1322-8.
12. Kocheril SV, Appleton BE, Somers EC ve ark. Comparison of disease progression and mortality of connective tissue disease-related interstitial lung disease and idiopathic interstitial pneumonia. *Arthritis Rheum* 2005;53(4):549-57.
13. Pan L, Liu Y, Sun R, Fan M, Shi G. Comparison of characteristics of connective tissue disease-associated interstitial lung diseases, undifferentiated connective tissue disease-associated interstitial lung diseases, and idiopathic pulmonary fibrosis in Chinese Han population: a retrospective study. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:121578.
14. Zhan X, Koelsch T, Montner SM ve ark. Differentiating Usual Interstitial Pneumonia From Nonspecific Interstitial Pneumonia Using High-resolution Computed Tomography: The "Straight-edge Sign". *J Thorac Imaging*. 2018 Jul;33(4):266-270.
15. Yamakawa H, Ogura T, Sato S ve ark. The potential utility of anterior upper lobe honeycomb-like lesion in interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Respir Med*. 2020 Oct;172:106125.
16. Salvatore M, Singh A, Yip R ve ark. Progression of probable UIP and UIP on HRCT. *Clin Imaging*. 2019 Nov-Dec;58:140-144.
17. Mino M, Noma S, Kobashi Y, Iwata T. Serial changes of cystic air spaces in fibrosing alveolitis: a CT-pathological study. *Clin Radiol*. 1995 Jun;50(6):357-63.
18. Akira M. Radiographic Differentiation of Advanced Fibrocystic Lung Diseases. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Mar;14(3):432-440.
19. Edey AJ, Devaraj AA, Barker RP, Nicholson AG, Wells AU, Hansell DM. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: HRCT findings that predict mortality. *Eur Radiol* 2011; 21: 1586-93.
20. Jacob J, Hansell DM. HRCT of fibrosing lung disease. *Respirology* 2015; 20: 859-72.
21. Chung JH, Walker CM, Hobbs S. Imaging Features of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *J Vis Exp*. 2020 Jun 16;(160).
22. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017 Oct 7;390(10103):1685-1699.
23. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM ve ark. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology*. 2004 Aug;232(2):560-7.
24. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG ve ark. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jun 15;165(12):1581-6.
25. Tanaka N, Kunihiro Y, Kubo M ve ark. HRCT findings of collagen vascular disease-related interstitial pneumonia (CVD-IP): a comparative study among individual underlying diseases. *Clin Radiol*. 2018 Sep;73(9):833.e1-833.e10.

Yoğun Bakım Ünitesinde Tedavi Alan Olguların Hepatit Seroprevalanslarının Retrospektif Olarak Araştırılması; Tanı ve Tedavi Takibinin Klinik Açından Değerlendirilmesi

Retrospective Investigation of Hepatitis Seroprevalences in Intensive Care Unit Patients; Clinical Evaluation of Diagnosis and Treatment Follow-up

Bülent ATİK*0000-0002-6876-2963

Aslı AKCAN ATASOY**0000-0001-8524-6904

Remzi ATASOY**0000-0001-8898-4179

Volkan YARAR**0000-0002-3855-7539

Alev ÇETİN DURAN***0000-0002-1681-8240

Tuğba KULA ATİK****0000-0002-2433-1977

*Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Balıkesir,

** Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Servisi, Balıkesir,

*** Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Balıkesir,

****Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir,

Yazışma Adresi: Bülent ATİK

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çağış Yerleşkesi.10145 Bigadiç yolu üzeri 17 km, Balıkesir.

e-mail adresi: bulent_atik@yahoo.com

Geliş Tarihi: 23/02/2021

Kabul Tarihi:20/04/2021

Öz

Amaç: Yoğun bakım ünitelerinde yatan geriatrik hasta grubunun HbsAg ve antiHCV açısından seroprevalanslarının belirlenerek yoğun bakım çalışanlarının risklerini ortaya koymayı ve yoğun bakımlarda hasta yatışlarında yapılan enzime bağlı immünosorbent (ELISA) testlerindeki özellikle zayıf pozitiflik durumlarında doğrulama testlerinin gerekliliğini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Yoğun bakım ünitelerinden tarama amacıyla gönderilen 3823 adet kan örneklerinin sonuçları retrospektif olarak incelendi ve HbsAg, Anti-HCV sonuçları pozitiflik oranları belirlendi. <1 S/CO altındaki değerlere sahip örnekler negatif ve ≥ 1 S/CO değerlere sahip örnekler pozitif olarak değerlendirilmiştir. HBV-DNA düzeyleri belirlenmesi için gönderilen örnekler gerçek zamanlı PCR yöntemi ile test edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 3823 hastanın 2002'si (%52,4) erkek, 1821'i (%47,6) ise kadındı. Hastaların yaş ortalaması 76.49 ± 8.23 olarak bulundu. 78 hastada (%2) HbsAg pozitifliği saptandı. 36 hastada (%0,9) Anti-HCV pozitifliği saptandı. HbsAg S/CO ≥ 10 olan 66 hastanın 7'sinin HBV-DNA'sı pozitif olarak saptanmış, diğer 59 hastanın ise HBV-DNA'sı araştırılmamıştır. HbsAg S/CO < 10 olan 12 hastanın 2'sinin HBV-DNA'sı negatif olarak saptanmış ve yalancı pozitiflik olarak değerlendirilmiş; diğer 10 hastanın ise HBV-DNA'sı araştırılmamıştır. Anti-HCV S/CO ≥ 10 olan 13 hastanın 3'ünün HCV-RNA'sı pozitif olarak saptanmış, diğer 10 hastanın ise HCV-RNA'sı araştırılmamıştır. Anti-HCV S/CO < 10 olan 23 hastanın 8'inin HCV-RNA'sı negatif olarak saptanmış ve yalancı pozitiflik olarak değerlendirilmiş; S/CO'su 8.81 olan 1 hastanın HCV-RNA'sı pozitif olarak belirlenmiş, diğer 14 hastanın ise HCV-RNA'sı araştırılmamıştır.

Sonuçlar: Çalışmamızda yaşlılardaki hepatit prevalansları ülkemizin genel popülasyonu ile uyumlu çıkmış olup, zayıf pozitif sonuçlar PCR testleri ile doğrulanmadığından, hasta yatışlarında elisa testleri yapılması hasta maliyetlerini gereksiz arttırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Geriatri, Hepatit, Yoğun Bakım

Abstract

Objective: We aimed to determine HbsAg and anti-HCV seroprevalence at the geriatric patients' hospitalization, identify risks of intensive care workers, and investigate ELISA test requirement when not done confirmation tests.

Method: The results of 3823 blood samples from intensive care units were retrospectively analyzed, and HbsAg and Anti-HCV positivity rates were determined. S/CO < 1 values were considered negative and S/CO ≥ 1 values were considered positive. HBV-DNA levels were tested by the real-time PCR method.

Results: 3823 patients were included in the study. 2002 (52,4%) patients were male and 1821 (47,6%) patients were female. The mean age of the patients was 76.49 ± 8.23 . HbsAg positivity was detected in 78 (2%) patients. Anti-HCV positivity was detected in 36 (0,9%) patients.

7 of 66 patients' HBV-DNA with HBsAg S/CO ≥ 10 was found to be positive, while the other 59 patients were not investigated. 2 of 12 patients' HBV-DNA with HBsAg S/CO ≤ 10 was found negative and evaluated false positivity. Other 10 patients' HBV-DNA was not investigated. 3 of 13 patients' with anti-HCV S/CO ≥ 10 was found positive, while the other 10 patients' HCV-RNA was not investigated. 8 of 23 patients' anti-HCV S/CO < 10 was found negative and evaluated false positivity. While 1 patient with HCV-RNA S / CO 8.81 was determined as positive, the other 14 patients' HCV-RNA was not investigated.

Conclusions: In our study, hepatitis prevalence in elderly patients was compatible with the general population in our country. Therefore the ELISA tests increase patient costs; because the weak positive results do not confirm with PCR tests.

Keywords: Geriatrics, Hepatitis, Intensive care unit

Giriş

Dünyada hepatit B (HBV), Hepatit C (HCV) enfeksiyonları önemli bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verilerine göre 2015 yılında hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif olan 25 milyon kronik hepatit B enfeksiyonlu insan bulunmaktadır. 2016 yılında ise 27 milyon insan hepatit enfeksiyonları olduğunu bilirken, 4.5 milyon insan ise herhangi bir tedavi sırasında haberdar olmaktadır (1).

Yaşam süresinin artması ile günümüzde yaşlılarda kronik hastalıkların görülmesi de artmıştır. Geriatrik hastalarda karaciğer hastalıklarının seyri değişiklikler gösterebilmekle beraber, genellikle geriatrik hasta grubunda karaciğer hastalıklarının tedavileri diğer yaş grupları ile farklılık göstermez (2).

HBV enfeksiyonu geriatrik hasta grubunda çoğunlukla hafif semptomlarla görülmektedir. Geriatrik hasta grubunda kronik hepatit ise çoğunlukla yavaş seyirlidir. Son yıllarda yaşam sürelerinin artması ile geriatrik hastaların takipleri de önem kazanmaktadır. Budurumun sebeplerinden biride kronik hepatit C enfeksiyonu geriatrik hasta grubu sayısının artmasıdır (2).

Hepatit B enfeksiyonlarında viral replikasyonun ve enfektivitenin belirlenmesinde kullanılan HBV DNA tespiti, özellikle serolojik göstergelerin yetersiz kaldığı olgularda tanının konmasında ve değerlendirilmesinde yardımcı olmaktadır (3).

Hepatit C enfeksiyonlarında ise akut dönemde ve inaktif enfeksiyon varlığında, anti-HCV düzeyleri tanı koydurucu olmamaktadır (4). Bu nedenle özellikle zayıf pozitif sonuçların doğrulama testlerinin yapılması özellikle korunmada önem kazanmaktadır.

Bu çalışma; hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde yatan geriatrik hasta grubunun HBsAg ve anti-HCV açısından seroprevalanslarının belirlenerek yoğun bakım çalışanlarının günlük çalışma ortamlarındaki risklerini ortaya koymak ve yoğun bakımlarda hasta yatışlarında yapılan ELISA testlerindeki özellikle zayıf pozitiflik durumlarında doğrulama testlerinin gerekliliğini araştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Yöntemler

Yerel etik kurul onamı (19.12.2020 tarih ve 2020/34 karar no) alındıktan sonra 01/01/2017-31/12/2019 tarihleri arasında mikrobiyoloji laboratuvarına yoğun bakım ünitelerinden tarama amacıyla gönderilen 3823 adet kan örneklerinin sonuçları retrospektif olarak incelendi ve HBsAg, Anti-HCV sonuçları pozitiflik oranları belirlendi. Serum örneklerinin HBsAg ve anti-HCV testleri kemiluminesans tekniği kullanılan Abbot Architect I 1000 cihazı (Abbott Laboratories, Illinois, USA) çalışılmıştır. Sonuçların yorumu üretici firmanın önerileri doğrultusunda; < 1 S/CO altındaki değerlere sahip örnekler negatif ve ≥ 1 S/CO değerlere sahip örnekler pozitif olarak değerlendirildi. HBV-DNA düzeyleri belirlenmesi için gönderilen örnekler gerçek zamanlı PCR yöntemi (Cobas TaqMan TM 48, Roche, Almanya) ile test edildi.

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde istatistik paket programı SPSS (22.0, SPSS Inc. Chicago, Illinois, ABD) kullanıldı. İstatistiksel analizlerde frekans, yüzde, ortalama \pm standart sapmalar hesaplandı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 3823 hastanın 2002'si (%52.4) erkek, 1821'i (%47.6) ise kadındı. Hastaların yaş ortalaması 76.49 ± 8.23 (65-100) olarak bulundu. 78 hastada (%2) HBsAg pozitifliği saptandı. Bu hastaların yaş ortalaması 73.70 ± 7.91 (65-96) idi. Bunların 51'i (%65.4) erkek, 27'si (%34.6) ise kadındı. 36 hastada (%0.9) Anti-HCV pozitifliği saptandı. Bu hastaların yaş ortalaması 75.88 ± 7.92 (65-92) idi. Hastaların 12'si (%33.3) erkek, 24'ü (%66.7) ise kadındı. (Tablo 1)

Tablo 1. Hastaların HBsAg ve Anti-HCV pozitiflik oranları

	Kadın (n %)	Erkek (n %)	Toplam (n %)	Yaş (ort)
	1821 (%47.6)	2002 (%52.4)	3823 (%100)	76.49 \pm 8.23
HBsAg	27 (%34.6)	51 (%65.4)	78 (%2)	73.70 \pm 7.91
Anti-HCV	24 (%66.7)	12 (%33.3)	36 (%0.9)	75.88 \pm 7.9

Çalışmamızda HBsAg ve Anti-HCV pozitifliğinin birlikte saptandığı hasta yoktu.

2903 hastaya Anti-HBs bakılmış ve 1179'unda (%40.6) pozitiflik saptanmıştır. Bunların 628'i (%53.3) erkek, 551'i (%46.7) ise kadındı.

HBsAg S/CO ≥ 10 olan 66 hastanın 7'sinin HBV-DNA'sı pozitif olarak saptanmış, diğer 59 hastanın ise HBV-DNA'sı araştırılmamıştır. HBsAg S/CO < 10 olan 12 hastanın 2'sinin (ortalama \pm SD/min-max: 2.62 \pm 1.42/1.61-3.63) HBV-DNA'sı negatif olarak saptanmış ve yalnızca pozitiflik olarak değerlendirilmiş; diğer 10 hastanın ise HBV-DNA'sı araştırılmamıştır (Tablo 2).

Tablo 2. HBsAg pozitif hastaların S/CO değerlerinin analizi

HBsAg (+) (n:78)	S/CO	Ortalama \pm SD	Min-Maks
66 hasta	≥ 10	2722.41 \pm 2176.41	18.52-6861.07
12 hasta	< 10	5.05 \pm 3.75	1.11-9.87
7 hasta	≤ 3	2.07 \pm 0.90	1.11-3.63
5 hasta	4-10	9.21 \pm 0.61	8.32-9.87

SD: Standart deviasyon, S/CO: Sample/cut-off

Anti-HCV S/CO ≥ 10 olan 13 hastanın 3'ünün HCV-RNA'sı pozitif olarak saptanmış, diğer 10 hastanın ise HCV-RNA'sı araştırılmamıştır. Anti-HCV S/CO < 10 olan 23 hastanın 8'inin (ortalama \pm SD/min-max: 3.47 \pm 1.80/1.30-6.39) HCV-RNA'sı negatif olarak saptanmış ve yalnızca pozitiflik olarak değerlendirilmiş; S/CO'su 8.81 olan 1 hastanın HCV-RNA'sı pozitif olarak belirlenmiş, diğer 14 hastanın ise HCV-RNA'sı araştırılmamıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Anti-HCV pozitif hastaların S/CO değerlerinin analizi

Anti-HCV (+) (n:36)	S/CO	Ortalama \pm SD	Min-Maks
13 hasta	≥ 10	13.38 \pm 2.48	10.13-17.08
23 hasta	< 10	3.82 \pm 2.10	1.30-8.81
15 hasta	≤ 3	2.54 \pm 0.80	1.30-3.99
8 hasta	4-10	6.23 \pm 1.56	4.12-8.81

SD: Standart deviasyon, S/CO: Sample/cut-off

Tartışma

Geriatrik hastalarda akut hepatit B enfeksiyonu nadir görülür. Fakat geriatrik hastalarda kronikleşme eğilimi daha yüksektir. Japonya'da yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 77.4 \pm 9.3 olan hastaların %59'unda kronik HBV enfeksiyonu geliştiği gösterilmiştir.

Bu oran akut HBV enfeksiyonu geçiren immun sistemi sağlam erişkinlerde %2-7 arasındadır (5). Bizim çalışmamızda ise 78 hastada (%2) HBsAg pozitifliği saptanırken, bu hastaların yaş ortalaması 73.70 \pm 7.91 idi. Bunların 51'i (%65.4) erkek, 27'si (%34.6) ise kadındı.

Geriatrik hasta grubunda Hepatit C enfeksiyonu karaciğer hastalıkları için önemli bir sorundur. Anti-HCV pozitifliği yaşla birlikte artmaktadır (6,7). Ülkemiz, HCV enfeksiyonu açısından düşük endemik, HBV enfeksiyonu açısından ise orta endemik bir ülke olup, HBsAg pozitiflik oranı %0.8-5.7 arasındadır(8). Çalışmamızda genel popülasyona göre pozitiflik oranı benzerdi. 3823 hastada HbsAg pozitifliği 78 (%2) iken, AntiHCV pozitifliği 36 (%0.9)'du.

Bu hastalardan 2903 tanesine Anti-HBs bakılmış ve 1179'unda (%40.6) pozitiflik saptanmıştır. Bunların 628'i (%53.3) erkek, 551'i (%46.7) ise kadındı. Hastaların Anti-HBcIgG sonuçları bilinemediği için hastaların aşı mı yoksa hastalığı geçirip doğal bağışıklık mı kazandığının ayrımı yapılamamıştır.

Ancak serolojik göstergeler hepatit B enfeksiyonu tanısında yetersiz kalabilmektedir(9). Moleküler tanı yöntemlerinin kullanılması HBV enfeksiyonlarında tanının netleşmesinde büyük kolaylık sağlamaktadır.

Çalışmamızda HBsAg S/CO ≥ 10 olan 66 hastanın 7'sinin HBV-DNA'sı pozitif olarak saptanmıştır. HBsAg S/CO < 10 olan 12 hastanın 2'sinin HBV-DNA'sı negatif olarak saptanmış ve yalnızca pozitiflik olarak değerlendirilmiş; diğer 10 hastanın ise HBV-DNA'sı araştırılmamıştır (Tablo 2). Bu oranı Altındış ve ark. %14,3 iken Odaibo ve ark. %81,9; Rabbi ve ark. %92,9 olarak bildirmişlerdir (10-12) Hepatit B enfeksiyonunun endemik olduğu ülkelerde kantitatif HBsAg testinin kullanılmasının, aktif hepatit B enfeksiyonunun belirlenmesi için ilk seçenek tarama aracı olabileceği ve kalitatif HBsAg ve HBV DNA test kombinasyonuna göre daha ekonomik olabileceği belirtilmektedir(13).

Hepatit C enfeksiyonunun laboratuvar tanısında ise virusa karşı oluşan antikorların immünolojik yöntemlerle saptanması ile birlikte virüs viral nükleik asitin moleküler yöntemlerle belirlenmesi tanıda önem taşımaktadır (14).

Elisa testleri kolay ve ucuz olmalarıyla tanıda ilk tercih edilen testlerdir(15). Ülkemizde hepatit C seroprevalansı yapılan bir çalışmada %1 olarak bulunmuştur (16). Biz de çalışmamızda yoğun bakım ünitelerinde yatan 65 yaş üstü hastalarımızda 36 hastada (%0.9) Anti-HCV pozitifliği saptadık bu sonuç Türkiye'nin genel popülasyonundaki seroprevalans ile uyumlu idi.

Hepatit C enfeksiyonunun akut döneminde ya da inaktif hepatit C enfeksiyonu varlığında, anti-HCV seviyeleri her zaman karar vermeye yardımcı olmamaktadır (17-19). Bu nedenle özellikle zayıf pozitif sonuçların doğrulama testlerinin yapılması önem kazanmaktadır. Çalışmamızda; Anti-HCV S/CO ≥ 10 olan 13 hastanın 3'ünün HCV-RNA'sı pozitif olarak saptandığı, diğer 10 hastanın ise HCV-RNA'sının araştırılmadığı görüldü.

Anti-HCV S/CO <10 olan 23 hastanın 8'inin HCV-RNA'sı negatif olarak saptanmıştı ve yalancı pozitiflik olarak değerlendirilmişti; S/CO'su 8.81 olan 1 hastanın HCV-RNA'sı pozitif olarak belirlenmiş, diğer 14 hastanın ise HCV-RNA'sın araştırılmadığı görüldü.

Sağlık çalışanlarının hepatit enfeksiyonlarından korunmasında tam anlamıyla kabul görmüş kurallar bulunsada, olası bulaşların önlenmesi amacıyla yoğun bakımlarda yatan hastalarda HBsAg, anti-HCV taraması ülkemizde sıklıkla uygulanmaktadır. Her hastaya potansiyel enfektif olarak yaklaşıması gerekse de ve ülkemizde sağlık kuruluşlarında koruyucu önlemler yeterli olsa da tarama testlerinin yapılmasını savunan çalışmalar da mevcuttur (20,21).

Sonuç

Hayat standartlarının dünyadaki gelişmiş ülkelere paralel olarak ülkemizde yükselmesiyle birlikte yoğun bakımlarımızda ve palyatif bakım ünitelerimizde yatan geriyatrik hasta popülasyonlarımız giderek artmaktadır.

Ülkemiz her ne kadar hepatit B enfeksiyonları için orta endemik, hepatit C enfeksiyonları için düşük endemik bir ülkede olsa gerek yoğun bakım ünitelerinde gereksede preoperatif değerlendirmelerde hepatit taraması için laboratuvar tetikleri yapılmaktadır. Çalışmamızdaki sonuçlar değerlendirildiğinde yaşlılarda hepatit prevalansları ülkemizin genel popülasyonuyla uyumlu çıkmaktadır. Bununla birlikte özellikle zayıf pozitiflik çıkan vakaların doğrulamalarının yapılmadığını çalışmamızda saptadık. Bu nedenle özellikle zayıf pozitif ELISA sonuçlarının PCR doğrulama testleri yapılmadığından sağlık çalışanlarının korunması amacıyla hastalardan ELISA testleri yapılması hasta maliyetlerini gereksiz arttırmaktadır.

Kaynaklar

- World Health Organization 2019, Hepatitis B factsheet <https://www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/hepatitis-b>
- Kasapoğlu B, Türkay C. Yaşlanan Karaciğer ve Hastalıkları. *Guncel gastroenteroloji dergisi*. 2009;13(2):101-106
- Kazak E, Yılmaz E, Mistik R, Akalın H, Akgöz S, Göral G. Antibody Response to Hepatitis B Vaccination in Isolated Anti-HbcIgG Positive Cases. *Viral Hepatitis Journal* 2012; 18(2): 71-5
- Külâh C, Cömert F.B, Aktaş E, Özlü N, Mengeoğlu Z. Relationships between Serum ALT Levels, Anti-HCV and HCV RNA. *Viral Hepat J* 2007; 12: 116-120.
- Kondo Y, Tsukada K, Takeuchi T, et al. High carrier rate after hepatitis B virus infection in the elderly. *Hepatology* 1993;18:768-74.
- Poynard T, Yen MF, Ratzu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003;362:2095-100.
- Pagliaro L, D'Amico G, Puleo A. Meta-analysis as a source of evidence in gastroenterology: a critical approach. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:723-42.
- Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A ve ark. Kronik hepatit B virüsü enfeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu. *Klinik Derg*. 2014;27(Özel Sayı 1):2-18
- Koçoğlu E, Taş T, Mengeloğlu F.Z, Karabörk Ş, Ceylan K. Investigating the Relationship Between HBV DNA Levels and HBV Serological Markers. *Viral Hepatitis Journal* 2013; 19(2): 54-7
- Altındış M.: Hepatit B Virus (HBV) Serolojik Belirleyicileri ile HBV DNA'nın Varlığının Karşılaştırılması. *İnfeksiyon Derg*. 2002;16: 141-45.
- Odaibo GN, Ola SO, Olaleye OD. Hepatitis B virus DNA in patients with HBsAg in south western Nigeria. *J Med Virol*. 201; 85(2): 214-8. İçinin Karşılaştırılması. *İnfeksiyon Derg*. 2002;16: 141-45
- Rabbi FJ, Rezwan MK, Shirin T. HBeAg/anti-HBe, alanine aminotransferase and HBV DNA levels in HBsAg positive chronic carriers. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2008; 34(2): 39-43.
- Kuo YH, Chang KC, Wang JH, et al. Changing serum levels of quantitative hepatitis B surface antigen and hepatitis B virus DNA in hepatitis B virus surface antigen carriers: a follow-up study of an elderly cohort. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015;31(2):102-7.
- Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. *Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep* 2003; 52: 1-13
- Us T, Akgün Y, Kural M. RT-PCR ve üçüncü kuşak ELISA yöntemleriyle saptanan HCV-RNA ve Anti-HCV sonuçlarının karşılaştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* 2001; 2: 298.
- Tozun N, Ozdogan O, Cakaoglu Y. et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:1020-1026.
- Oethinger M, Mayo DR, Falcone J, Barua PK, Griffith BP. Efficiency of the ortho VITROS assay for detection of hepatitis C virus-specific antibodies increased by elimination of supplemental testing of samples with very low sample-to-cutoff ratios. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2477-80.
- Dufour DR, Talastas M, Fernandez MD, Harris B. Chemiluminescence assay improves specificity of hepatitis C antibody detection. *Clin Chem* 2003; 49: 940-4.
- Ismail N, Fish GE, Smith MB. Laboratory evaluation of a fully automated hemiluminescence immunoassay for rapid detection of HBsAg, antibodies to HBsAg, and antibodies to hepatitis C virus. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 610-7
- Masood Z, Jawaid M, Khan RA, Rehman S. Screening for Hepatitis B and C: A routine preoperative investigation? *Pak J Med Sci* 2005;21:455-459.
- Ganiczak M, Szych Z. Rationale for the implementation of preoperative testing for HCV in the light of HCV and HBsAg test results in surgical patients from a teaching hospital. *Przegl Epidemiol* 2009;63:387-392

Total Abdominal Histerektomi Sonrası Cinsel Fonksiyonlar ve Rezidü Adnekslerin Değerlendirilmesi

Evaluation of Sexual Functions and Residual Adnexes After Total Abdominal Hysterectomy

Fedi ERCAN*0000-0003-2175-5405

Ozlem EVLİYAOĞLU**0000-0002-4583-6616

Fulya KAYIKÇIOĞLU*** 0000-0002-1078-0982

Burak KARADAĞ****0000-0003-2325-4591

Ali HABERAL***** 0000-0002-1486-7209

*Konya City Hospital, Department Obstetrics and Gynecology, Division of Perinatology, Konya, Turkey

**Gulhane Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

***Etlik Zubeyde Hanım Women's Health Teaching and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

****Antalya Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Antalya, Turkey

*****Baskent University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

Corresponding Author: Fedi ERCAN

Konya City Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Perinatology, Konya, Turkey

e-mail: fediercan@gmail.com

Geliş Tarihi: 06/04/2021

Kabul Tarihi:16/06/2021

Öz

Amaç: Total abdominal histerektomi (TAH) en yaygın jinekolojik ameliyatlardan biridir. Çalışmanın amacı TAH'ın kadın cinsel yaşamı üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu prospektif çalışma, Nisan 2008 - Ağustos 2008 tarihleri arasında Ankara Etlik Zübeyde Hanım Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji Kliniği'nde, medikal tedaviye yanıt vermeyen benign hastalıklar (myoma uteri ve tedaviye dirençli kanama) nedeniyle TAH uygulanan 46 hasta ile gerçekleştirildi. Hastalara ameliyat öncesi ve sonrası cinsel işlevlerini değerlendirmek için Golombok Rust Cinsel Doyum Envanteri uygulandı.

Bulgular: Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası toplam puanları ve alt ölçek puanları karşılaştırıldı. İletişim ve kaçınma alt ölçekleri dışında, alt ölçek puanlarındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (ameliyat öncesi ve sonrası sırasıyla iletişim alt ölçeği puanları $5,65 \pm 2,05$ ve $6,11 \pm 2,42$ [$p = 0,026$] ve kaçınma alt ölçeği puanları $5,52 \pm 1,60$ ve $5,17 \pm 1,94$ [$p = 0,040$]). Aynı şekilde toplam puanlardaki değişim de istatistiksel olarak anlamlı değildi (ameliyat öncesi ve sonrası sırasıyla $5,78 \pm 2,02$ ve $6,02 \pm 2,20$ [$p = 0,086$]).

Sonuç: Bu çalışma, TAH'ın kadın cinsel işlevi üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Cinsel işlev bozukluğu, Golombok Rust Cinsel Doyum Envanteri, GRCDE, total abdominal histerektomi.

Abstract

Objective: Total abdominal hysterectomy (TAH) is one of the most common gynecology surgeries, and the objective was to evaluate its effect on female sexual life.

Methods: This prospective study was carried out with 46 patients who underwent TAH due to benign diseases that did not respond to medical treatment (myoma uteri and treatment-resistant bleeding) between April 2008 and August 2008 at the Gynecology Clinic of Ankara Etlik Zübeyde Hanım Training and Research Hospital. The Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS) was administered to the patients to evaluate their sexual functions before and after surgery.

Results: The GRISS total scores and subscales scores of the patients were compared before and after surgery. Aside from the non-communication and avoidance subscales, the differences in the subscale scores were not statistically significant (the preoperative and postoperative non-communication subscale scores were 5.65 ± 2.05 and 6.11 ± 2.42 [$p = 0.026$], and avoidance subscale scores were 5.52 ± 1.60 and 5.17 ± 1.94 [0.040], respectively). Likewise, the change in the total scores was not statistically significant (5.78 ± 2.02 and 6.02 ± 2.20 before and after surgery, respectively; $p = 0.086$).

Conclusion: This study shows that TAH does not have a significant effect on female sexual function.

Keywords: Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction, GRISS, sexual dysfunction, total abdominal hysterectomy.

Introduction

Hysterectomy is the most common surgical procedure in women after cesarean section (1). The most frequent indications are abnormal uterine bleeding, uterine leiomyoma, endometriosis, uterine prolapse, and gynecological malignancies. Accompanying bilateral oophorectomy is performed in about half of all cases (2).

Healthy sexual activity is an integral part of a good quality of life. Many factors, including physiological, anatomical, social, and cultural factors, are effective in promoting sexual function (3). Generally, hysterectomy to relieve symptoms based on somatic conditions improves women's sexual function and quality of life (4,5). Healing appears to be independent of the shape of the surgical approach or whether the cervix is removed (6,7).

However, reports on the effects of hysterectomy on sexual function are not homogeneous. One explanation for this is the different study populations of women with different psychological and endocrine conditions. Another confounding factor is the multidimensional nature of female sexual function. Especially as we age, the sexual function of women is affected by social and cultural influences as well as biological and psychological factors (8). One positive development has been that the number of studies measuring sexual function with the use of objective tools has also increased.

The aim of this study is to evaluate the effect of total abdominal hysterectomy (TAH), which is one of the most common major gynecological surgeries, on female sexual function.

Materials and Methods

This prospective study was carried out with 46 patients who underwent TAH due to benign diseases that did not respond to medical treatment (myoma uteri and treatment-resistant bleeding) between April 2008 and August 2008 at the Gynecology Clinic of Etlik Zübeyde Hanım Training and Research Hospital. The study was reviewed by the Ethics Committee of Etlik Zübeyde Hanım Training and Research Hospital, (approval number: 26/2008) and was conducted in accordance with the ethical standards described in an appropriate version of the 1975 Declaration of Helsinki, as revised in 2000. Patients who did not have any serious systemic disease preventing sexual intercourse, had a heterosexual partner who was able to have sexual intercourse, and had no urogynecological pathology that may have affected their sexual life were included in the study. Informed consent was obtained from each patient who participated in the study after they were provided with information about it. The patients were asked to complete the Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS), which was to evaluate their sexual functions the day before the operation in a calm environment without any disturbances. The forms of three illiterate patients were filled in by female clinical psychologists asking the questions one by one.

Follicular stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), and estradiol plasma levels were measured from a venous blood sample taken on the third day of menstruation immediately before the operation after the decision of surgery was made.

All patients underwent extrafacial hysterectomy with the classical Richardson technique through a Pfannenstiel incision. Vaginal examination and transvaginal ultrasound examinations were performed on the patients at the sixth month after the operation. FSH, LH, and estradiol blood levels were determined. Finally, patients were asked to complete the GRISS.

The GRISS was developed in 1986 by Rust and Golombok. Its validity and reliability for our country was established in 1993 by Tuğrul et al. (9).

The data were analyzed with the Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) 15.0 package program. In the descriptive statistics, the continuous variables were shown as means \pm standard deviations, the sort able variables as medians (minimum-maximum), and the nominal variables as percentages. Whether there was a significant change in the scores for the preoperative and postoperative sexual life subscales was investigated with the Wilcoxon signed rank test. The results were considered statistically significant at a level of 0.05. The Bonferroni correction was used to control the Type I error in the sub-groups.

Results

A total of 46 patients, 42 of whom had myoma uteri and four others who had treatment-resistant bleeding, were included in this study. The ages of the patients varied between 36 and 48 years, and the average age was 44.72 ± 2.62 . While the average number of children that the patients had was 2.50 ± 0.93 , the average body mass index was 30.10 ± 4.60 , and the average waist-hip ratio was 0.89 ± 0.10 (Table 1). While 32.6% of the patients were cigarette smokers (1/2 pack day or more), seven patients (15.2%) were taking medication due to essential hypertension. A total of 6.5% of the patients were illiterate.

Table 1. Demographic characteristics of the patients (n= 46)

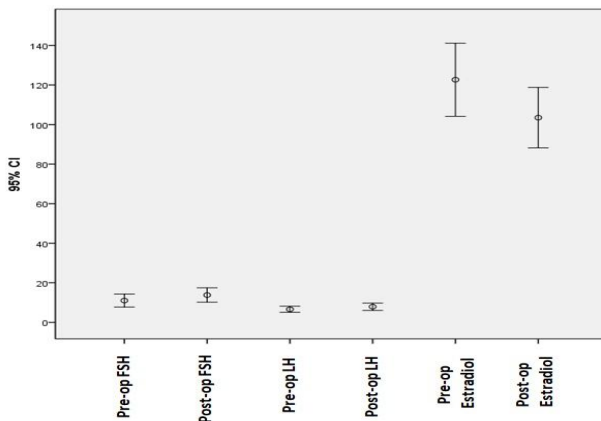
Parameters	Mean \pm Standard Deviation
Age	44.72 \pm 2.62
Gravity	4.50 \pm 0.88
Parity	2.70 \pm 0.86
Number of living children	2.50 \pm 0.93
Body Mass Index (kg / m ²)	30.10 \pm 4.60
Waist to Hip Ratio	0.89 \pm 0.10

Unilateral salpingo-oophorectomy was performed for seven of the 46 patients included in the study due to adnexial pathology during surgery. The hormone analysis results obtained before and after surgery are shown in Table 2 and Figure 1.

Table 2. Follicular stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), and estradiol levels before and after TAH

Variables	Preoperative	Postoperative	p
FSH (mIU/ml)	11.0 ± 10.9	13.8 ± 12.1	<0.001
LH (pg/ml)	6.5 ± 5.2	7.9 ± 6.2	0.003
Estradiol (pg/ml)	123.1 ± 56.97	111.6 ± 50.49	0.078

Figure 1. Preoperative and postoperative Follicular stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), and estradiol levels in patients undergoing total abdominal hysterectomy (TAH)



The FSH and LH values increased at the sixth postoperative month. This increase was statistically significant ($p < 0.001$ and $p = 0.003$, respectively). The estradiol levels decreased, but this change was not statistically significant ($p = 0.078$). No patient's hormone profile was compatible with menopause after surgery.

The GRISS scores of the patients were compared before and after surgery. Potential differences in terms of the total score averages as well as the infrequency, non-communication, dissatisfaction, avoidance, non-sensuality, vaginismus, and anorgasmia scores were investigated (Table 3, Figure 2).

Table 3. Preoperative and postoperative converted scores on the The Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS) subscales

Subscales	Preoperative	Postoperative	p
Anorgasmia	3.83 ± 1.12	4.04 ± 1.22	0.061
Vaginismus	6.07 ± 1.12	6.09 ± 1.09	0.837
Non-sensuality	6.50 ± 1.67	6.35 ± 2.03	0.592
Avoidance	5.52 ± 1.60	5.17 ± 1.94	0.040
Dissatisfaction	3.52 ± 1.67	3.74 ± 1.62	0.208
Infrequency	5.15 ± 1.75	5.41 ± 1.51	0.341
Non-communication	5.65 ± 2.05	6.11 ± 2.42	0.026
Total score	5.78 ± 2.02	6.02 ± 2.20	0.086

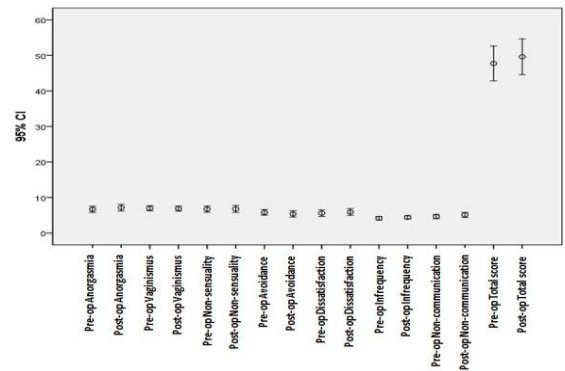


Figure 2. Preoperative and postoperative converted scores on the The Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS) subscales

The differences in the subscale scores other than those for the non-communication and avoidance subscales were not statistically significant (the preoperative and postoperative non-communication subscale scores were 5.65 ± 2.05 and 6.11 ± 2.42 [$p = 0.026$], respectively, and the avoidance subscale scores were 5.52 ± 1.60 and 5.17 ± 1.94 [$p = 0.040$], respectively). Likewise, the change in the total score was not statistically significant (5.78 ± 2.02 and 6.02 ± 2.20 before and after surgery, respectively; $p = 0.086$).

Scores of 5 and above on the GRISS indicate that there is a problem in that sub-dimension. Considering the total scores of the GRISS, 71.7% ($n = 33$) of the patients before surgery and 78.3% ($n = 36$) of the patients after surgery had problematic scores in terms of sexual functions.

When the preoperative sexual functions of the patients were evaluated, there was a statistically significant change in the avoidance and non-communication subscale scores.

The avoidance subscale scores changed in a negative way ($p = 0.040$), and the non-communication subscale scores changed in a positive way ($p = 0.026$).

Discussion

Hysterectomy is the most common major gynecological surgery that affects the lives of many women, and the operation is expected to have an impact on each patient's social and physical life.

According to Freud, the loss of one's genitals is a form of castration, and a hysterectomy affects sexual function due to the psychological stress that it creates rather than being solely a matter of physiological change. Since the physiological basis of the event was not understood at that time, it was thought that all women would exhibit the same symptoms. It is much better understood today that not all women experience the same changes (10).

In the literature, it has been reported that in most of the studies performed before 1980, there was a 32-46% reduction in sexual desire after hysterectomy. In technically superior studies with prospective designs, sexual desire was reported to have either increased or remained unchanged (11,12).

In one particular study, Dragisic et al. observed that there were no changes in sexual desire, frequency of relationship, frequency of orgasm, and strength of orgasm after hysterectomy (13). Some researchers have argued that any uterine pathology reduces the frequency of sexual intercourse, and therefore the frequency of sexual intercourse should increase dramatically after hysterectomy. However, the frequency of sexual intercourse depends on other important factors, such as a partner's sexual desire. The GRISS provides information on the frequency of sexual intercourse, and in our study, we did not find any difference between the preoperative and postoperative subscale scores for questions on the frequency of sexual intercourse (i.e., infrequency subscale of GRISS).

It has long been thought that a hysterectomy should theoretically lead to a reduction in sexual arousal. However, there is insufficient evidence demonstrating that removal of the uterus causes changes in sexual arousal. In a study conducted by Goetsch et al. on cases involving the removal of the uterus and cervix, sexual arousal became difficult in 24% of patients, while it improved in 11%. While the orgasm response worsened in 15%, it was observed that it had healed in 14%. In addition, it was found that general sexual satisfaction improved significantly (14).

Other factors that may affect women's sexual life quality before and after hysterectomy are age, race, mental health, interpersonal relationships, and socioeconomic status (15). In patients with low monthly income, more negative results have been encountered, regardless of education and race (15,16). In the Maryland Women's Health Study, it was reported that factors such as having a low income level and receiving treatment for depression or other psychological problems negatively affected the postoperative results (17).

The Maryland Women's Health Study is the largest prospective study on the subject of sexual function after hysterectomy that was conducted in Maryland between 1992 and 1993 (17). A total of 1,299 patients were evaluated for sexual function preoperatively and then at six, 12, 18, and 24 months after surgery. In this study, sexual desire, frequency of relationship, dyspareunia, orgasm, and vaginal dryness were the scales investigated. It was found that the frequency of sexual intercourse increased after hysterectomy. While the rate of women experiencing dyspareunia was 40% before surgery, it decreased to 18% in the 12th month and to 14% in the 24th month. Patients with depression before hysterectomy were more likely to experience dyspareunia after surgery than patients without depression.

The Maine Women's Health Study is another one of the largest studies on this subject, consisting of a prospective study comparing two groups of patients undergoing medical therapy and hysterectomy (18). More significant improvement was observed in the symptoms, general quality of life, and psychological functions of patients undergoing hysterectomy compared to patients undergoing medical treatment at the end of one year. When the results related to dyspareunia were examined, it was observed that the rate of patients experiencing dyspareunia decreased from 32% to 5% after one year. In our study, no changes were observed in the pain symptoms related to sexual intercourse (i.e., vaginismus subscale of the GRISS) after hysterectomy.

The effect of hysterectomy on orgasm has always been a curious topic. Although most retrospective studies have assumed that the response to orgasm after hysterectomy would deteriorate, prospective studies do not support this assumption. In most prospective controlled studies, hysterectomy does not affect the frequency and quality of orgasm (19). When the results of the Maryland Women's Health Study on orgasm are examined, it can be seen that the frequency and power of orgasm increased after hysterectomy. While 62% of patients experienced orgasm before hysterectomy, this rate increased to 72% after surgery (17). In our study, there was a slight deterioration in the ability to reach orgasm after hysterectomy (i.e., anorgasmia subscale of the GRISS). However, this change was not statistically significant. It was also found that sexual intercourse avoidance behavior changed positively (i.e., avoidance subscale of the GRISS), and this change was statistically significant. This may have been due to the improvement of the existing pathology with surgery and the disappearance of the disease symptoms that caused the avoidance behavior.

In the GRISS subscale results evaluating non-communication between partners, there was a statistically significant deterioration in the postoperative period. Thus, even though there was a statistically significant improvement in patients' sexual intercourse avoidance behaviors, there was no significant change in the subscale scores of the GRISS on the infrequency of sexual intercourse after the operation.

This may have been a result of the male-dominated feudal society structure dominating our country. Another reason may have been the presence of mood disorders that can develop after hysterectomy, sometimes reaching the level of depression.

Study Limitations

In studies examining the results of hysterectomy, problems related to design, sampling, and measurement have been encountered. In retrospective studies, there have been some issues with remembering. The handicap of prospective studies is that basal evaluation before surgery is mostly performed at a time close to surgery and therefore when concerns about surgery are intense ⁽¹¹⁾. This study is a prospective study, but basal sexual function was evaluate done day before surgery. Therefore, the abovementioned problem was also present in our study.

Conclusion

This study shows that TAH does not have a significant effect on female sexual function. However, it is clear that larger sampling and randomized prospective controlled studies are needed to confirm these results.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest relevant to this article.

Funding Sources

No financial support

References

- 1.Moen M. Hysterectomy for benign conditions of the uterus: Total abdominal hysterectomy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2016;43(3):431-40.
- 2.Parker WH, Broder MS, Berek JS, Manson JE. Salpingo-oophorectomy at the time of benign hysterectomy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2017;129(1):202.
- 3.Lonnée-Hoffmann R, Pinas I. Effects of hysterectomy on sexual function. *Curr Sex Health Rep* 2014;6(4):244-51.
- 4.Srivastava R, Thakar R, Sultan A. Female sexual dysfunction in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv* 2008;63(8):527-37.
- 5.Pauls R. Impact of gynecological surgery on female sexual function. *Int J Impot Res* 2010;22(2):105-14.
- 6.Punushapai U, Khampitak K. Sexuality after total abdominal hysterectomy in Srinagarind Hospital. *JMed Assoc Thai* 2006;89(Suppl 4):112-7.
- 7.Lermann J, Häberle L, Merk S, Henglein K, Beckmann MW, Mueller A, et al. Comparison of prevalence of hypoactive sexual desire disorder (HSDD) in women after five different hysterectomy procedures. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;167(2):210-4.
- 8.Lamont J, Bajzak K, Bouchard C, Burnett M, Byers S, Cohen T, et al. No. 279-Female Sexual Health Consensus Clinical Guidelines. *J Obstet Gynaecol Can* 2018;40(6):e451-e503.
- 9.Tuğrul C, Öztan N, Kabakçı E. Standardization of Golombok-Rust sexual satisfaction inventory. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1993;4:83-8.
- 10.Berlit S, Tuschy B, Wuhrer A, et al. Sexual functioning after total versus subtotal laparoscopic hysterectomy. *Arch Gynecol Obstet* 2018;298(2):337-44.
- 11.Skorupska KA, Miotła P, Kubik-Komar A, Rechberger E, Adamiak-Godlewska A, Rechberger T. Are there any differences in quality of life and sexual functions after various types of hysterectomy-does prophylactic salpingectomy matter? *Ginekol Pol* 2016;87(1):26-31.
- 12.Kayani SI, Pundir J, Omanwa K. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy: a one-year follow-up study. *Minerva Ginecol* 2015;68(4):412-7.
- 13.Dragisic KG, Milad MP. Sexual functioning and patient expectations of sexual functioning after hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2004;190(5):1416-8.
- 14.Goetsch MF. The effect of total hysterectomy on specific sexual sensations. *Obstet Gynecol* 2005;192(6):1922-7.
- 15.Dedden SJ, van Ditshuizen MA, Theunissen M, Maas JW. Hysterectomy and sexual (dys) function: An analysis of sexual dysfunction after hysterectomy and a search for predictive factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;247:80-4.
- 16.Thakar R. Is the uterus a sexual organ? Sexual function following hysterectomy. *Sex Med Rev* 2015;3(4):264-78.
- 17.Rhodes JC, Kjerulff KH, Langenberg PW, Guzinski GM. Hysterectomy and sexual functioning. *JAMA* 1999;282(20):1934-41.
- 18.Kjerulff KH, Langenberg PW, Rhodes JC, Harvey LA, Guzinski GM, Stolley PD. Effectiveness of hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2000;95(3):319-26.
- 19.Ellström Engh MA, Jerhamre K, Junsog K. A randomized trial comparing changes in sexual health and psychological well-being after subtotal and total hysterectomies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89(1):65-70.

Perimenapozal ve Postmenapozal Adneksiyal Kitlelerin Ultrasonografik Bulguları ile Histopatolojik Tipleri Arasındaki İlişki

Relationship Between Ultrasonographic Findings and Histopathological Types of Perimenopausal and Postmenopausal Adnexal Masses

Sevil KİREMİTLİ* 0000-0002-2545-416X
Melike DOĞANAY** 0000-0002-2603-1812
Tunay KİREMİTLİ* 0000-0002-4531-827X
Ümit Arslan NAYKI* 0000-0001-5538-2489

* Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı, Erzincan, Türkiye
** T.C. Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi: Tunay KİREMİTLİ
Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı,
Erzincan
e-mail: tkiremitli@hotmail.com

Geliş Tarihi:16/02/2021
Kabul Tarihi:14/04/2021

Öz

Amaç: Çalışmamızın amacı; peri-postmenapozal dönemde adneksiyal kitle tanısıyla opere olan hastaları inceleyerek, preoperatif ultrasonografik değerlendirme kriterleri ile postoperatif histopatolojik tanıları arasındaki ilişkinin tartışılması ve bu kriterlerin preoperatif tanı indekslerinde yerinin olup olmadığının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2011–Mart 2014 tarihleri arasında opere olan 278 hasta çalışmaya retrospektif olarak dahil edildi. Hastaların USG bulguları ve CA-125 seviyeleri ile postoperatif histopatolojik tip ilişkisi araştırıldı. IBM SPSS Statistics 22 programı kullanılarak analizler tamamlandı.

Bulgular: Malignite ile multilokülite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamaz iken malignite ile bilateralite, CA-125 seviyesi, solid alan içeriği, asit ve kist duvarı kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Kist duvarı kalınlığı 3 mm'nin üstünde olan hastalarda, malignite olma oranı istatistiksel anlamlı yüksek bulundu.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları bize kitle boyutunun maligniteyi işaret etmede tek başına kullanımının yetersiz olduğunu, ultrason ile ölçülebilen kitle duvar kalınlığını preoperatif değerlendirmede skorlama sistemleri ile birlikte kullanarak malignite için daha iyi bir preoperatif ön tanı sağlanabileceğini gösterdi. Pre-operatif değerlendirmede RMI ultrason skoru içinde bulunmayan kitle duvar kalınlığı kriterinin de skorlanmaya eklenmesi ile pek çok klinikte sıklıkla kullanılan RMI'nin sensitivite ve spesitivitesinin artacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Adneksiyal kitle; Kist duvar kalınlığı;Malignensi risk indeksi.

Abstract

Aim: Aim of our study is to examine patients who were operated for adnexal mass in the peri-postmenopausal period, to discuss the relationship between preoperative ultrasonographic evaluation criteria and postoperative histopathological diagnoses and to evaluate whether these criteria have a place in preoperative diagnostic indexes.

Material and Methods: 278 operated-patients January 2011-March 2014 were included retrospectively. The relationship between USG findings/CA-125 levels and postoperative histopathological types was investigated. Analyzes were completed using IBM SPSS 22 program.

Results: While there was no statistically significant relationship between malignancy and multilocularity, a statistically significant relationship was found between malignancy and bilaterality, CA-125 level, solid-content, acid and cyst wall thickness. The rate of malignancy was higher statistically significantly in patients with a cyst wall thickness greater than 3 mm.

Conclusion: Our study showed us that the use of mass size alone is insufficient to indicate malignancy, and by using mass wall thickness that can be measured by ultrasound together with scoring systems in preoperative evaluation, it can provide a better preoperative pre-diagnosis of malignancy. We think that the sensitivity and specificity of RMI will increase with the addition of mass wall thickness to RMI, which is frequently and practically used in many clinics.

Keywords: Adnexial mass; Cyst wall thickness; Risk of malignite index.

Giriş

Over kanseri yaşam boyu 70 kadında bir oranında karşımıza çıkan ve jinekolojik malignensiler içerisinde en yüksek mortaliteye sahip kanser türüdür (1). Ömür boyu bir kadının adnekslere ait kötü huylu tümör kuşkusuyla ameliyat edilme riski % 5-10 olarak bildirilmiştir. Ancak bu hastaların sadece % 13-21'inin over kanseri olduğu bilinmektedir (2). Over kanseri hastalarının 2/3'ünün tanısı ancak ileri evrede mümkündür. Geç tanı konmasındaki en önemli faktör ileri evrelere kadar non-spesifik şikayetleri dışında hastaların semptomatik olmamasıdır (3). Over kanserini erken dönemde saptama çabası ile yapılan cerrahi girişimler ve bu sayısı artan istenmeyen işlemlere bağlı olarak artan morbidite ve mortalite klinik ikilem oluşturmaktadır. Bu hastaların daha iyi seçilebilmesi için yeni non-invazif tanısall yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Değerlendirmede kullanılacak testler hangi adneksiyal kitlenin malignite riski taşıdığını belirtmeli, ucuz ve uygulanması kolay, ayrıca hastalar tarafından kolay kabul edilebilir olmalıdır (4).

Görüntüleme teknikleri ve tümör belirteçleri tek başlarına kullanıldıklarında, benign-malign ayırımında yeterli olmadığından, hastanın menapozal durumu, ultrasonografi skoru ve CA-125 düzeyi bir arada kullanılarak bakılan malignite risk indeksi (Risk of Malignancy Index=RMI) hesaplamaları ile testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü artırılmaya çalışılmıştır (5).

RMI'nın maligniteyi ön görmeye sensitivitesi %77, spesivitesi %85 olarak bildirilmiştir (6).

Çalışmamızın amacı; perimenapozal ve postmenapozal dönemde adneksiyal kitle tanısıyla opere olan hastaları, retrospektif olarak inceleyerek pre-operatif ultrasonografik boyut, kitle duvar kalınlığı ve ultrasonografik değerlendirme kriterleri ile post-operatif histopatolojik tanıları arasındaki ilişkiyi irdeleyerek bu kriterlerin pre-operatif tanı indekslerinde yerinin olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde; Ocak 2011 – Mart 2014 tarihleri arasında opere olan 278 hasta çalışmaya retrospektif olarak dahil edildi.

Bu çalışma, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı düzenlemelerine uygun olarak yapıldı ve Hastane Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulunun 23 Ağustos 2013 tarih ve 29 nolu kararında etik kurul onayı alındı. Hastaların yaş, menapoz durumu, ultrason bulguları ve CA-125 seviyeleri kaydedildi.

Ultrasonografi yapılırken hastanemiz jinekoloji uzmanları ve radyoloji uzmanları tarafından yapılan incelemeler için Aloca Prosound 5500, Aloca Prosound 7, Toshiba Aplio 500, Hitachi Avius ve Hitachi Previus cihazları kullanıldı. Ultrasonografik olarak kistlerin en büyük çapları, kist duvarının en kalın yerden ölçüldüğü duvar kalınlığı, multilokularite, solid alan varlığı, bilateralite ve batında asit varlığı kaydedildi. Literatüre uygun şekilde, kist duvar kalınlığı 3 mm altında olanlar ince, 3 mm üzerinde olanlar kalın olarak kabul edildi (7).

CA-125 değeri; hastalardan alınan venöz tam kanın 3 dakika 4000 rpm'de santrifüje edilmesi ile elde edilen serumda, immulite 2000 kitleri kullanılarak elektro-kemilüminans yöntemiyle saptandı.

Çalışmaya 45-55 yaşları arasında perimenapozal ve menapozal hastalar dahil edildi. Son 1 yıldır menstruasyon kanaması olmayan ve FSH değeri 40 IU/ml'nin üzerinde saptanan kadınlar menapoz grubuna dahil edilirken, perimenapozal gruba ise son 1 yıl içinde üçten fazla kez menstruel düzensizlik yaşayan 45-55 yaş arası hastalar dahil edildi. Daha önce histerektomi geçiren hastalarda retrospektif dosya taramasında perimenapozal olma durumu net tanımlanamayacağı için perimpozal hastalar içinde histerektomi öyküsü olanlar yer almadı. Histerektomi öyküsü olan hastaları post menapozal gruba dahil etmek için ortalama menapoz yaşının literatürde bildirildiği 50 yaş ve üzerinde olma kriteri arandı (8). Metastatik over karsinomları çalışmaya dahil edilmedi. Borderline tümörler sayıca az olduğu için istatistiksel analizde malign gruba dahil edildi. Veriler IBM SPSS Statistics 22 programına aktarılarak analizler tamamlandı. Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için frekans dağılımları, sürekli değişkenler için ise tanımlayıcı istatistikler (medyan, min.-maks.) verildi. Çalışmada sürekli veriler için Kolmogorov Smirnov normallik testi uygulandı. Test sonucunda normallik varsayımı sağlanmadığı (p<0,05) için karşılaştırmalarda nonparametrik testler olan Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bağımsız iki kategorik değişken arasında ilişki olup olmadığına Ki-Kare testi ile bakıldı. Maligniteyi etkileyen faktörleri tespit etmek için Enter yöntemi ile iki durumlu lojistik regresyon analizi uygulandı.

Bulgular

Patoloji Kliniği raporlarına göre, çalışma grubumuzdaki 278 hastanın 209'u (%75,2) benign, 69'u (%24,8) ise maligndi. Patoloji sonucu borderline over tümörü olarak raporlanan 22 hasta (%7,9) istatistik analizlerinde malign gruba dahil edildi. 256 hasta (% 92,1) postmenapozal, 22 hasta (% 7,9) ise perimenapozal dönemeydi. Benign hastaların % 8,6'sı perimenapozal dönemeyken, % 91,4'ü ise postmenapozal dönemeydi. Malign olan hastaların ise % 5,8'nin perimenapozal, % 94,2'sinin postmenapozal dönemde olduğu tespit edildi.

Benign hastaların histopatolojik sonuçlarına göre dağılımına baktığımızda 107 hastada seröz kistadenom (% 51,3), 31 hastada müsinöz kistadenom (% 14,8), 33 hasta fibrom (% 15,8), 3 hasta (2'si Brenner tümörü, 1'i berrak hücreli tümör) ise diğer epitelyal kistadenom olarak sınıflandırıldı. 28 hastada (% 13,4) ise germ hücreli tümör (21 matür kistik teratom, 5 rete kisti, 2 struma ovarii) izlendi. 4 hastada endometrioma (%1,8), 2 hastada apse (% 0,95), 1 hastada adneksial torsiyon (% 0,45) gözlemlendi. Bu 4 hasta istatistiksel analizlerde diğer olarak gruplandırıldı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların histopatolojik dağılımı.

Benign Patolojik Tip	N	%
Seröz kistadenom	107	51,3
Müsinöz kistadenom	31	14,8
Fibrom	33	15,8
Diğer epitelyal kistadenom	3	1,4
Germ hücreli tümör	28	13,4
Diğer	7	3,3
Malign Patolojik Tip	N	%
Seröz karsinom	26	37,7
Mikst tipte epitelyal karsinom	6	8,7
Borderline epitelyal tümör	22	31,9
Diğer epitelyal karsinom	10	14,5
Sertoli-Leydig hücreli tümör	4	5,8
Stromal karsinom	1	1,4

Diğer yandan malign hastaların histopatolojik dağılımlarında ise; 26 hastada (% 37,7) seröz karsinom, 22 hastada (% 31,9) borderline epitelyal karsinom (5 hastada borderline müsinöz, 1 hastada borderline Brenner, 16 hastada borderline seröz), 10 hastada (% 14,5) seröz epitelyal dışında epitelyal tipte tümör (5'inde endometrioid tip, 3'ünde Brenner, 2'sinde Clear Cell), 4 hastada Sertoli-Leydig hücreli tümör izlendi. 6 hastada (% 8,7) ise mikst tipte epitelyal karsinom (2 hastada seröz + clear cell, 1 hastada seröz + endometrioid, 1 hastada seröz + transisyonel, 1 hastada müsinöz + Brenner) olduğu görüldü. Yalnızca 1 hastada endometrioid karsinosarkom izlendi (Tablo 1).

Benign hastaların % 91,4'ü postmenapozal dönemdeydi. % 90,4'ünde kitle ünilateral, % 63,6'sında multiloküle, % 36,4'ünde uniloküle kist izlendi. Benign hastaların % 48,8'inde solid alan izlenmezken, hastaların % 98,1'inde asit yoktu. Hastaların % 86,6'sında CA-125 değeri 35 U/ml altında, ayrıca % 55,5'inde kist duvarı 3 mm'nin altındaydı (Tablo 2).

Tablo 2. Malignite ile bilateralite, CA-125 düzeyi, multiloküle, solid, asit, kist duvarı kalınlığı (mm) arasındaki ilişkinin incelenmesi

			Malignite		p
			Yok	Var	
Bilateralite	Yok	N	188	56	0,036
		%	90,4	80,9	
	Var	N	20	14	
		%	9,6	19,1	
CA-125	35 U/ml Altı	N	181	31	<0,001
		%	86,6	44,9	
	35 U/ml ve Üstü	N	28	38	
		%	13,4	55,1	
Multiloküle	Yok	N	76	17	0,073
		%	36,4	24,6	
	Var	N	133	52	
		%	63,6	75,4	
Solid	Yok	N	102	6	<0,001
		%	48,8	8,7	
	Var	N	107	63	
		%	51,2	91,3	
Asit	Yok	N	206	57	<0,001
		%	98,1	82,6	
	Var	N	4	11	
		%	1,9	17,4	
Kist Duvarı (mm)	3 mm altı	N	111	7	<0,001
		%	55,5	10,4	
	3 mm üstü	N	89	60	
		%	44,5	89,6	

Malignite olan hastaların, % 94,2'si menapozal dönemde iken bu hastaların % 19,1'inde bilateral kitle olduğu tespit edildi. Kistlerin % 75,4'ü multiloküler izlendi. Malign hastaların % 91,3'ünde solid alan, %17,4'ünde batın içinde asit tespit edildi. Hastaların % 55,1'inde CA-125 değeri 35 U/ml ve üstünde bulundu (Tablo 2).

Çalışmamızda, malignite ile multiloküle arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamazken (p=0,073) malignite ile bilateralite, CA-125 seviyesi, solid alan içeriği, asit ve kist duvarı kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Kist duvarı kalınlığı 3 mm'nin üstünde olan hastalarda, kitlenin malign olma oranı, olmama oranından anlamlı derecede daha yüksek bulundu (Tablo 2).

Malign hastaların % 10,4'ünde kist duvarı kalınlığı 3 mm altında, %89,6'sında ise 3 mm'nin üstündeydi. Bu bulgular ışığında, malignite ile kist duvarı arasında anlamlı bir ilişki bulundu (p<0.001) ve 3 mm değerinin sensitivitesi % 89,6, spesifitesi ise % 55,5 olarak bulundu (Tablo 2). Kist duvarı kalın (≥ 3 mm) olan kitlelerde malignite varlığı, kalın olmayan (<3 mm) kitlelere göre 3,448 kat daha fazlaydı (Tablo 3).

Çalışmamızda uygulanan Mann Whitney U Testi sonucunda, kitle boyutu ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Z:-1,684 p>0,341). Malign olan kitlelerde ortalama boyut 71 mm iken, benign olan grupta ortalama kitle boyutu 83 mm olarak saptandı.

Solid alan içeren kitlelerde malignite varlığı, solid alan içermeyen kitlelere göre 5,840 kat daha fazla; eşlik eden asit olması durumunda malignite varlığı, asit görülmeyen hastalara göre 6,914 kat artmış bulundu. Multiloküler olan kitlelerde malignite varlığı, multiloküler olmayanlara göre 2,397 kat artmıştı (Tablo 3).

Tablo 3. Maligniteyi Belirleyen Faktörler

Bağımsız Değişkenler	B	Wald	p	Exp (B)	G.A. Alt Sınır	G.A. Üst Sınır
Kist Duvar kalınlığı	1,238	6,327	0,012*	3,448	1,314	9,047
Bilateralite	-0,233	0,184	0,668	0,792	,273	2,298
Boyut	-0,181	0,167	0,683	0,835	,351	1,986
Solid	1,765	10,683	0,001**	5,840	2,027	16,824
Asit	1,934	7,013	0,008**	6,914	1,653	28,922
Multiloküle	0,874	4,733	0,030*	2,397	1,091	5,270
Ca125	1,338	12,544	0,000**	3,813	1,818	7,996

CA-125 değeri 35 U/ml ve üstünde olan hastalarda malignite varlığı, CA-125 değeri 35 U/ml altında olan hastalara göre 3,813 kat daha fazlaydı.

Tartışma

Bu çalışma ile; peri-postmenapozal dönemde adneksiyal kitlelerin preoperatif ultrasonografik değerlendirilmesinde kist duvarı kalınlığı, solid alan içeriği, multiloküler olması, eşlik eden asit varlığı ve CA-125 değeri yüksekliğinin maligniteyi ön görme ile ilişkili olduğu sonucuna varıldı. Günlük pratikte ve maligniteyi ön görmede sıklıkla kullanılan indekslerde yer bulamayan ve gözardı edilebilecek olan kist duvar kalınlığının maligniteyi öngörmede yeri olabileceği çalışmanın dikkat çeken noktasıdır. Adneksiyal kitlelerin malign / benign ayırımında boyutun ya da diğer kriterlerin tek başına yeterli olmadığı düşüncesiyle güncel yaklaşımlarda ultrasonografik kriterlerin bir arada kullanıldığı skorlama sistemlerine ihtiyaç doğmuştur (9). Klinik pratikte sık kullanılan modellerden biri, Jacobs ve ark'nın, 1990 yılında serum CA-125, menopozal durumu ve USG bulgularına (multilokülerite, bilateralite, solid alan, asit, metastaz varlığı) dayanarak geliştirdiği RMI'dir. Jacobs ve arkadaşlarına göre RMI kullanılarak adneksiyal kitlelerin malign benign ayırımının, USG ve serum CA-125 yöntemlerinin ayrı ayrı kullanılmasından daha yüksek duyarlılık ve özgüllükle (RMI = 200 için sırasıyla % 85,4 ve % 96,9) yapılabileceğini öne sürmüşler ve RMI kullanılarak olguların daha uygun ve etkin cerrahi girişim için gerekli merkezlere yönlendirilebileceğini ifade etmişlerdir (10).

Bu model parametrelerde yapılan katsayı değişiklikleri ile 1996 yılında Tingulstad ve arkadaşları tarafından RMI2 şekline (11), 1999 yılında Tingulstad ve arkadaşları tarafından RMI3 şekline (12), son olarak Yamamoto ve arkadaşları tarafından tümör çapının da bir katsayı olarak eklenmesi ile 2010 yılında RMI 4 şekline modifiye edilmiştir (13). 2014 yılında International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) grubu tarafından yayınlanan Assessment of Different Neoplasias in the Adnexa (ADNEX) model sisteminde CA-125, yaş, hastanın değerlendirildiği merkez tipi yani onkoloji merkezi olup olmadığı ve kitlenin maksimum uzunluk ölçümü (mm), solid içeriğin en geniş ölçümü (mm), multiloküle (>10) kist görünümü (var/yok), papiller projeksiyon sayısı (0,1,2,3,>3) akustik gölgelenme (var/yok) ve asit varlığı (var/yok) şeklinde 6 ultrasonografik parametre belirlemişler ve bu parametreler ile yapılan lojistik regresyon analizleri ile hastanın benign / malign olma potansiyelinin yanı sıra malign alt grup için (borderline, evre I, evre II-III, evre IV, metastatik) yüzdeler risk dağılımı hesaplamışlardır (14).

Ferrazi ve ark tarafından geliştirilen multisenter skorlama sisteminde ise; duvar kalınlığı ve duvar yapısı, ekojenite, septa ve papiller çıkıntı içerip içermediğine göre kitleler skorlanmıştır (7). RMI günlük klinik pratikte daha kolay uygulanabilen bir metoddur. Klinisyenler tarafından değerlendirilebilecek ultrasonografik bulguları, pek çok klinikte bakılabilen CA-125 değerini kullanılıp, bilgisayar hesaplamasına gerek kalmadan kolayca risk analizi yapılabilir. Maligniteyi öngörmede tek başına ultrason ya da CA-125 değerinden daha kıymetlidir (15). Ancak bazı modellerin RMI protokolünden daha üstün olduğunu vurgulayan çalışmalar da mevcuttur. Van Claster ve arkadaşlarının yaptıkları 1970 hastanın katıldığı, RMI ve IOTA modelini karşılaştıran bir çalışmada adneksiyal kitleleri benign ve malign olarak ayırımında IOTA protokolünün RMI protokolüne göre daha kesin sonuç verdiği görülmüştür (16). Yapılan başka bir çalışmada da IOTA'nın preoperatif maligniteyi öngörmede (sensitivite %83, spesivite %92) RMI 1 (%77,2 , %86,8) ve RMI 2 (% 82,1, % 82,6)'den üstün olduğu vurgulanmıştır (17). Literatürde bildirilen farklı katsayı, farklı ultrason kriterleri ile geliştirilen pek çok model bulunmaktadır. Önemli olan klinikte kolay uygulanabilir, sensitivitesi ve spesivitesi yüksek, ek maliyet getirmeyen modeli uygulamaya sokmaktır.

Bu bilgiler ışığında "Ultrasonografik kriterlerden hangisi maligniteyi öngörmede daha ön planda tutulmalıdır?" ve "RMI gibi günlük pratikte rahatlıkla kullanılan modellerde ultrasonografik kriterlerin yeri ne olmalıdır?" soruları ön plana çıkmaktadır. Çalışmamızda maligniteyi etkileyen faktörleri değerlendirdiğimizde; bilateralite ve boyut değişkenlerinin malignite üzerinde tek başına etkisi olmadığı görülmekte iken, kist duvarı kalınlığı, solid alan varlığı, asit, multilokülerite ve CA-125 değerinin 35 U/ml ve üstünde olmasının malignite ile anlamlı ilişkili olması literatürle de uyumludur (18).

Günlük pratikte pek çok merkezde kullanılanve RMI'da ultrasonografik skorlamada yer almayan kitle boyutunun perimenapozal ve postmenapozal hasta grubunda benign / malign ayrımında anlamlı farklılıklar gösterdiğini vurgulayan çalışmalar vardır (19,20). Biz ise çalışmamızda bu çalışmaların aksine malignite ile ilişkisini irdelediğimizde kitle boyutunun perimenapozal ve postmenapozal hasta grubunda tek kriter olarak anlamlı olmadığını bulduk ($p=0,341$). Ancak benign grubunda yer alan müsinöz kistadenomların boyutlarının diğer hasta gruplarından anlamlı olarak yüksek olması nedeniyle boyutun sensitivitesinde yanıltıcı bir düşüklüğe sebep olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Boyut yerine tümör volümü kullanmak maligniteyi öngörmede bu açıdan daha doğru olabilir (21,22). Kitlelerin bilateralite göstermesi klinisyenleri sıklıkla malignite yönüne kaydırmaktadır (23). RMI içinde maligniteyi ön görmede kullanılan puanlama kriterlerinden biridir. Çalışmamızda da bilateralite ile malignite arasında anlamlı ilişki saptadık ($p=0,036$). Kist duvar kalınlığının değerlendirildiği skorlama sistemlerinde sensitivite ve spesifitenin arttığı izlenmektedir (24).

Çalışma grubumuzda da malignite ile kist duvarı kalınlığı arasında anlamlı ilişki bulundu ($p<0,001$). Kist duvar kalınlığı 3 mm üzerinde olan hastalarda malignite 3,448 kat daha fazla görüldü. Kist duvar kalınlığı diğer ultrasonografik kriterlerden bağımsız, tek başına bile klinisyenlere malignite yönünde ciddi bir uyarın olarak gözükmektedir. Kist duvar kalınlığının benign olan hasta grubunun %44,5'inde 3 mm üzerinde saptandığı düşünülecek olursa tek başına kullanılması yerine, skorlama sistemlerindeki diğer kriterlerle birlikte günlük jinekoloji pratiğinde yerini alması daha doğru olacaktır.

Sonuç olarak, kitle boyutunun malignite üzerinde tek başına etkisi olmadığı görülmekte iken, bilateralite, kitle duvar kalınlığı ile malignite arasındaki anlamlı ilişki dikkat çekicidir. Pre-operatif değerlendirmede RMI ultrason skoru içinde bulunmayan duvar kalınlığı kriterinin de skorlanmaya eklenmesi ile pek çok klinikte sıklıkla kullanılan RMI'nın sensitivite ve spesitivesinin artacağını düşünmekteyiz. Ancak bunun için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Centre for Epidemiology National Board of Health and Welfare; 1996.
2. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement Ovarian Cancer: screening, treatment and follow-up. *Gynecol Oncol.* 1994; 55: 4-14.
3. Goff BA, Mandel LS. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics *JAMA* 2004; 291: 2705.
4. Rufford BD, Jacobs IJ. Ovarian cysts in postmenopausal women. RCOG Guideline No. 34, 2003.
5. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, et al. The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol* 1999;93:448-452.
6. Chacón E, Dasí J, Caballero C, Alcázar JL. Risk of Ovarian Malignancy Algorithm versus Risk Malignancy Index-I for Preoperative Assessment of Adnexal Masses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gynecol Obstet Invest.* 2019;84(6):591-598. doi: 10.1159/000501681.
7. Ferrazi E, Zanetta G, Dordoni D, Berlanda N, Mezzopane R, Lissoni G. Transvaginal ultrasound characterization of ovarian masses. Comparison of the scoring system in a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.*1997; 10 (3): 192-197.
8. McKinlay SM, Bifano NL, McKinlay JB. Smoking and age at menopause in women. *Ann Intern Med.* 1985 Sep;103(3):350-6. doi: 10.7326/0003-4819-103-3-350.
9. [Lakshmi Mohan](#), [Arun Rao](#), [Sonali Ullal](#), [Gowtham Krishna](#). Accuracy of Pelvic Mass Score in Pre-operative Determination of Malignancy in Adnexal Masses. *J Clin Diagn Res* 2016 Nov;10(11):QC01-QC03.
10. Jacobs IJ, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA-125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 922–929.
11. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T, et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1996. 103(8): p. 826-831.
12. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Halvorsen T, Nustad K, Onsrud M. The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstetrics & Gynecology*, 1999. 93(3): p. 448-452.
13. Yamamoto Y, Yamada R, Oguri H, Maeda N, Fukaya T. Comparison of four malignancy risk indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2009. 144(2): p. 163-167.
14. Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, Testa AC, Fischerova D, Van Holsbeke C, et al., Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ*, 2014. 349: p. g5920.
15. Khoiwal K, Bahadur A, Kumari R, Bhattacharya N, Rao S, Chaturvedi J. Assessment of Diagnostic Value of Serum Ca-125 and Risk of Malignancy Index Scoring in the Evaluation of Adnexal Masses. *J Midlife Health* Oct-Dec 2019;10(4):192-196.
16. Van Calster B, Timmerman D, Valentin L. Triaging women with ovarian masses for surgery: observational diagnostic study to compare RCOG guidelines with an International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) group protocol. *BJOG.* 2012; 119(6): 662-71.
17. Auekitrungrueng R, Tinnangwattana D, Tantipalakovorn C, Charoenratana C, Lerthiranwong T, Wanapirak C, et al. Comparison of the Diagnostic Accuracy of International Ovarian Tumor Analysis Simple Rules and the Risk of Malignancy Index to Discriminate Between Benign and Malignant Adnexal Masses. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 Sep;146(3):364-369.
18. Wilailak S, Chan KK, Chen CA, Nam JH, Ochiai K, Aw TC, et al. Distinguishing benign from malignant pelvic mass utilizing an algorithm with HE4, menopausal status, and ultrasound findings. *J Gynecol Oncol.* 2015;26:46–53.
19. Hakan Guraslan, Mehmet Baki Şentürk, Levent Yaşar. Kliniğimizde Malignite Riski İndeksinin Sınır Değerinin Belirlenmesi. *Dicle Tıp Dergisi / Dicle Medical Journal* (2017) 44 (2) : 151-158.
20. Ercan Yılmaz, Ebru İnci Coşkun, Çağatay Taşkıran. Postmenopozal Adneksiyal Kitlelere Yaklaşım. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi.* (2016)1:17-22.
21. DePriest PD, Varner E, Powell J, Fried A, Puls L, Higgins R. The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: A multiinstitutional investigation. *Gynecol Oncol.* 1994; 55(2): 174-8.
22. Alcázar JL, Iturra A, Sedda F, Aubá M, Ajossa S, Guerriero S, et al. Three-dimensional Volume Off-Line Analysis as Compared to Real-Time Ultrasound for Assessing Adnexal Masses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012 Mar;161(1):92-5.
23. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Devries M et al. Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2012;19(4): e244-e257. doi:10.3747/co.19.980.
24. Van Vierzen PB, Massuger LF, Ruys SH, Barentsz JO. Borderline ovarian malignancy: ultrasound and fast dynamic MR findings. *Eur J Radiol* 1998;28:136–142.

The Prevalence of Diaper Rash in Infants Aged 0-24 Months and Affecting Factors in Şanlıurfa

Şanlıurfa'da, 0-24 Ay Çocuklarda Pişik Görülme Sıklığı Ve Etkileyen Faktörleri

Hasan KURT *0000-0003-1604-4457

Selma KAHRAMAN** 0000-0002-4486-6629

*BSN, RN, Nurse, Department of Mental Health Nursing, Faculty of Health Sciences, Harran University, Şanlıurfa, TURKEY

** Associate Professor. Harran University, Health High School Public Health Nursing

Corresponding author: Selma KAHRAMAN

Harran University, Health High School

Public Health Nursing

63050 Osmanbey Campus/ Şanlıurfa

E-Mail: [.skahraman1308@gmail.com](mailto:skahraman1308@gmail.com)

Geliş Tarihi: 08/02/2021

Kabul Tarihi:01/05/2021

Abstract

Objective: This study was carried out in descriptive type in Şanlıurfa, Turkey in order to determine the frequency of diaper rash in infants aged 0-24 months and the affecting factors.

Method: 322 mothers / infants, who have infants aged 0-24 months and came to 3 Family Health Center (FHC) for any reason between January 2018 and June 2018 and were determined by the formula used in cases which the number of individuals in the universe is unknown and the frequency of occurrence of the event is known, constituted the sample of the study. For evaluation of data, descriptive statistics and Pearson's chi-square analysis and multivariate logistic regression analysis were used.

Results: Among the infants included in the study, diaper dermatitis rate was determined as 18.6%. It was observed that 11.8% of the infants who had diaper rash were first degree, 6.8% of them were 2nd degree and above. It was found that 84.5% of the infants had diaper rash before. It was determined that 56.7% of the infants having diaper rash are girls ($p > 0.05$). 56.6% of infants having diaper rash was 1-12 months old ($p < 0.05$) and odds ratio between the age of infants and having diaper rash currently was 0.45 ($p < 0.05$). The mother of 75.2% of the infants who do not have rash currently had secondary education or higher ($p < 0.05$). It was observed that 22.8% of the infants who had rash before and 50.0% of the infants who did not have rash before were fed only with breast milk ($p < 0.05$).

Conclusions: The frequency of diaper rash was found to be very high in this study conducted in Şanlıurfa during the season which weather was not hot. Mother education level, age of infants and type of nutrition were found as factors affecting diaper rash development. For this reason, it is recommended that preventive care for rash is to be increased by nurses and an effective training is to be provided to mothers on this issue.

Keywords: Infant, Diaper Rash, Nursing, Mother

Öz

Amaç: Bu çalışma Şanlıurfa'da, 0-24 ay çocuklarda pişik görülme sıklığı ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi amacıyla tanımlayıcı yapılmıştır.

Metod: Çalışmaya evrendeki birey sayısının bilinmediği, olayın görülüş sıklığının bilindiği durumlarda kullanılan formül ile belirlenen, Ocak 2018 – Haziran 2018 tarihleri arasında 3 ASM'ye herhangi bir nedenle gelen, 0-24 aylık çocuğa sahip 322 anne/çocuk araştırmanın örneklemini oluşturmuştur. Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistik ve pearson Ki-kare analizi ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılan 0-24 aylık çocuklarda pişik görülme oranı %18.6 olarak belirlenmiştir. Pişik olan çocukların %11.8'i 1.Derece pişik, %6.8'i 2.Derece ve üstü pişik olduğu görülmüştür. Çocukların %84,5'inin daha önce pişik geçirdiği saptanmıştır. Şu an ki pişik gelişen çocukların %56,7'sinin kız olduğu saptanmıştır ($p > 0.05$).

Anahtar Kelimeler: Bebek, Pişik, Hemşirelik, Anne

Daha önce pişik gelişen çocukların %56,6'sı 1-12 aylık olduğu ($p<0.05$) ve çocukların yaşı ile şu an pişik oluşumu arasında Odds oranı: 0.45 bulunmuştur ($p<0.05$).Şu an pişik olmayan çocukların %75,2'sinin annesi ortaokul ve üzeri eğitime sahiptir ($p<0,05$).Daha önce pişik geçiren çocukların %22,8'i, pişik olmayan çocukların ise % 50'sinin sadece anne sütü ile beslendiği görülmüştür ($p<0,05$).

Sonuç: Şanlıurfa'da sıcak havalara olmaadığı mevsimde yapılan bu çalışmada pişik görülme sıklığının oldukça yüksek olduğu saptanmıştır. Pişik gelişiminde etkileyen faktörler olarak; anne eğitim durumu, çocukların yaşı ve beslenme çeşidi olarak belirlenmiştir. Bu nedenle hemşireler tarafından pişik konusunda öncelikle koruyucu bakımların artırılması ve annelere bu konuyla ilgili etkin bir eğitim verilmesi önerilmektedir.

Introduction

It is an important skin disorder problem that is observed as a result of temperature, humidity and irritation in areas where the diapers are rubbed and in closed parts such as armpits, and which causes the child to be very disturbed. (1,2,3,4). Rash is the most common skin disease in infants all over the world, and it is seen in 7-35% of babies and develops usually at 9-12 months (1,3,4). Diaper rash frequency varies between 15.2-60.3% in various studies conducted abroad (5,6,7,8,9). However, its frequency in our country is between 23.9-61.5% (1,10,11). Since the skin of infants is thinner, soft, sensitive and weaker than the skin of adults, development of diaper rash is easier due to internal and external factors such as sweat, irritants in the body, infections (7-12). In addition Diaper rash can adversely impact barrier properties of skin, potentially increasing the absorption of chemicals (13). In a 2007 study, it was reported that rash is the most common infantile skin disorder in the United States and causes more than 1 million clinical visits annually (14). Until the 90's, the biggest factor causing rash was thought to be caused by ammonia, which was produced as a result of the breakdown of urea in infant's urine by bacteria. In today's literature, the main reasons for the rash development are accepted as excessive moisture, rubbing, increasing hydration by urine and stool touching the skin for a long time, fungal infections, bacterial infections, the type of diaper used, skin irritation caused by medications evacuated from the intestines, type of nutrition, pH level of skin. Excess of diarrhea in infants increases rash development (8-14).

The development of diaper rash hurts infants; accordingly their nutrition and sleep patterns are greatly affected. This situation also causes psychological breakdowns for parents. In addition, since parents often do not consider the rash as a disease and most patients are treated at home, its prevalence increases, rash becomes worse and the baby's health is negatively affected (2,3,4,5).

Rash is an intractable and preventable problem. It is possible to reduce the risk of diaper rash with care and protection of the diaper area. Public health nurses, whose primary duty is to protect and improve health, have important duties. Nurses should be aware of the alternative preventive care that may be effective in the etiology, features, preservation and healing of the rash, and raise awareness of the society, especially the mothers, on this issue (12-16).

Objective: The prevalence of diaper rash among the infants in the intensive care unit is high because Şanlıurfa is a warm province, the mothers' education levels especially Syrian refugees' levels are low. Therefore, the health of the infants was negatively affected. Preventative care about rash becomes important for early diagnosis and treatment. This care can reduce the treatment cost as reducing the rash severity, and most importantly the suffering of infants can be prevented. In this context, this study was conducted to determine the frequency of diaper rash in infants aged 0-24 months and the factors affecting them.

Material and Method

The universe and the sample of the study

The universe of this descriptive-cross-sectional study was the mothers who have infants aged 0-24 months and were selected by simple random sampling method among the mothers registered in Family Health Center (FHC) in Eyyübiye, Karaköprü, Haliliye where are three the center districts in Şanlıurfa. 322 mothers / infants, who have infants aged 0-24 months and came to these 3 Family Health Center (FHC) for any reason between January 2018 and June 2018 and were determined by the formula used in cases which the number of individuals in the universe is unknown and the frequency of occurrence of the event is known, constituted the sample of the study. For application of the study, a written approval was received from the ethics committee of XXXX University and Public Health Center and verbal approvals were received from the participants.

Data Collection Form

Data collection form designed by the researcher consists of 30 questions including socio-demographic characteristics of infants and mothers, the diet of infants, the way mothers connect diapers and clean the diaper area, the mothers' applications when the diaper develops and the degree of diaper rash. Questionnaires were filled in approximately 15 minutes. In addition, data were collected by diaper area examination.

Evaluation of Data

The transfer of the research data to the computer was done by the researcher. The data obtained from the questionnaire was evaluated by coding in SPSS 16.0 (Statistical Package For Social Sciences) package program. In the analysis of the data; descriptive statistics (number, percentage, average), Pearson Chi-square analysis were used and multivariate logistic regression analysis were also used to examine the independent relationship between diaper rash and factors.

Findings

As examining the data; it was determined that 50.6% of 0-24-month-old infants are boys. The average age of the infants was 10.6 ± 6.9 months. It was determined that 58.7% of infants were between 1-12 months old. The average weight of the infants was 8.3 ± 2.7 kilograms and the average height was 67.5 ± 10.4 centimeters. The average age of the mothers was 27.9 ± 6.02 years. It was found that 41.9% of mothers were literate and had primary school graduate. 59.9% of mothers fed their infants with breast milk and additional nutrients. The rate of mothers expressing that they fed their infants with 5 or more meals a day is 84.2%. 59.9% of the mothers preferred breast milk in their night feeding. It was determined that 78.2% of the infants were mainly fed with milk and dairy products.

Table 1: Diaper Rash Distribution in Infants

	n	%
Infants Had Diaper Rash Before		
Yes	272	84.5
No	50	15.5
Diaper Rash		
No	262	81.4
1 st degree rash	38	11.8
2 nd degree rash and up	22	6.8
When Rash Develops Applications Made		
No rash	50	15.5
Go to the doctor	55	17.1
Using diaper cream	168	52.2
Frequent ventilation of the poppy, changing the diaper frequently, applying olive oil, applying powder, washing	49	15.2
Toplam	322	100

All of the mothers stated that they used ready-made diapers as underpad. It was determined that diaper area cleaning of 58.1% of the infants was conducted 1-4 times a day. 50.6% of the mothers stated that they changed the diaper in case of urine and poop. It was determined that 82.9% of the mothers used wet wipes for the perineal cleaning. It was found that 57.1% of the mothers did not leave the diaper area open, and 83.2% of them tied diapers loosely. It was found that 70.2% of mothers do not apply preservatives to the diaper area, 29.8% used preservatives / creams (15.6% zinc oxide-free creams, 2.5% zinc oxide cream, 2.2% antifungal cream, 0.6% olive oil, 9.3% powder). Table 1 shows the diaper rash distribution in children. It was determined that 84.5% of the infants had diaper rash before. It was determined that 18.6% of the infants had diaper rash currently and 11.8% of the infants who had currently rash had 1st degree rash. 52.2% of the mothers stated that they used diaper rash cream in the development of diaper rash in infants.

Table 2: Relationship Between Diaper Rash According to The Variables of Infants And Mothers.

Variables	Now Rash				Before Rash			
	No Rash		Yes Rash		Yes		No	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Gender								
Female	125	47.7	34	56.7	133	48.9	26	52.0
Male	137	52.3	26	43.3	139	51.1	24	48.0
X ²	1.567				0.163			
P	0.136				0.687			
Age								
1-12 Months	153	58.4	36	60.0	53	56.6	6	72.0
13-24 Months	109	41.6	24	40.0	119	43.8	14	28.0
X ²	0.052				4.322			
P	0.469				0.038			
Mother's Education Level								
Primary-literate-not secondary education or higher	65	24.8	22	36.7	163	59.9	27	54.0
	197	75.2	38	63.3	109	40.1	43	46.0
X ²	3.481				0.613			
P	0.046				0.264			
Feeding Type								
Only Breast Milk	76	29.0	11	18.3	62	22.8	25	50.0
Breast Milk and Supplementary Food	154	58.8	39	65.0	171	62.9	22	44.0
Only Supplementary Food	32	12.2	10	16.7	39	14.3	3	6.0
X ²	3.116				16.330			
P	0.075				0.001			
Diaper Changing Frequency								
1-4 Times	151	57.6	36	60.0	159	58.5	28	56.0
5-10 Times	111	42.4	24	40.0	113	41.5	22	44.0
X ²	0.112				0.105			
P	0.427				0.431			
Cleaning Type								
Water and Cotton	37	14.1	7	11.7	38	14.0	6	12.0
Wet Wipes	225	85.9	53	88.3	234	86.0	44	88.0
X ²	0.250				0.139			
P	0.397				0.456			

In Table 2, there are relationship distributions between diaper rash according to the variables of infants and mothers. It was determined that 56.7% of the infants developing diaper rash were girls (p > 0.05). It was calculated that 56.6% of the infants who developed diaper rash was 1-12 months old and the statistical difference between them was significant (p < 0.05). In addition, the logistic regression relationship between infants' age and diaper rash development was found statistically significant (p: 0.04) and Odds ratio was found as 0.45. No significant difference was found between the weight and height of infants and diaper rash.

The variable which had statistically significant difference between the diaper rash development and itself was the mother's education level. The mothers of 75.2% of the infants who did not have rash currently had secondary education or higher (p < 0.05).

When the diaper rash was examined according to the feeding type of infants; 22.8% of infants who had rash before and 50.0% of infants who did not have rash were found to be fed only with breast milk and the statistical difference was significant (p < 0.05). It was determined that the diaper changing frequency of 60.0% of the infants who had currently diaper rash were at most 4 times a day and during cleaning of 11.7% of them just water and cotton were used (p > 0.05).

Discussion

Diaper rash is the most common skin problem that can be seen in all babies with diapers during childhood (15,16). The prevalence of diaper rash in our country is between 23.9-61.5% (1,10,11). There is no study on this subject in Şanlıurfa. An annual average of 50-55 thousand births takes place in Şanlıurfa. Şanlıurfa has the highest birth rates in Turkey (17) and thus that high birth rate also brings with some health problems during childhood. For this reason, the result in this study is more important. Şanlıurfa is the one of provinces with the highest average temperature among all provinces in Turkey. For example, in a study conducted in Erzurum, where the average temperature was low, previously the rash frequency was found to be 83.7% (1). In the study conducted in Istanbul, it was found as 67% (10). In a study conducted in Mauritius, which has a higher temperature and atmospheric humidity and is a tropical island having a similar climate, it was observed that 79.7% of the babies had diaper rash at least once. (12). When compared with these results; also as considering that this study was carried out in the months between January-June during the season when there was no hot weather, it was thought that the rate, 84.5%, of having diaper rash before was quite high. In this study, the prevalence of having diaper rash currently was found as 18.6%. In a study conducted abroad, in Kenya which has a warm climate, the prevalence of diaper rash was found to be 27.3% (7). In another study conducted abroad at about same period which this study was carried out, there found diaper rash in 18.4 % of babies (15). In another study conducted abroad, it was found as 36.1% (16). As considering these results, it can be said that our country is in a better condition in terms of diaper rash prevalence.

In this study, no statistically significant difference was observed between diaper rash and gender ($p > 0.05$) (Table 2). There is a majority of researches which were conducted at home and abroad and did not found any statistical difference between the diaper rash development and gender (1,5,6,8,9,12,16,18). In the study conducted by Gözen et al., it was found that the rate of diaper rash was significantly higher in boys ($\chi^2 = 5.58$; $p = 0.01$) (11). In their study, Visscher et al. found that the prevalence of diaper rash was significantly higher in girls (20). Since there obtained different results about the relationship between diaper rash development and gender in the literature, it is thought that gender is not significant in diaper rash development.

As a result of the examination carried out by the researcher, 60.0% of the infants who had diaper rashes currently and 56.6% of the infants who stated that had diaper rash before were found to be 0-12 months old ($p > 0.05$) (Table 2).

In addition, the logistic regression relationship between infants' age and diaper rash development was found statistically significant ($p: 0.04$) and odds ratio was 0.45. Accordingly, diaper rash development in infants aged 1-12 months was observed 0.45 times more than the infants aged 13-24 months. In the literature review, it was reported that the development of diaper rash was more often between 6-12 months (1,12,15,20). However, in a study, on the contrary, it was found that the rate of diaper rash increased significantly as the age of infants increased (8). Accordingly, when we think that the fact that infants make more urine and poop during their period between 0-12 months increases diaper rash, it can be said that the prevalence of diaper rash may be more often in younger babies.

In this study, only 18.3% of the infants who were fed with breast milk had diaper rash currently ($p > 0.05$), while 22.8% of the infants who had diaper rash before were fed with only breast milk ($p < 0.05$) (Table 2). In another study, although there was no significant difference between the diets of infants and the prevalence of diaper dermatitis ($p > 0.05$), it was found that infants who had often diaper dermatitis were infants fed with mixed diet (1). That result supports this study. Less diaper rash development in infants who are breastfed is thought to be due to less urease-containing organisms in their stools. Because, babies who are fed with breast milk which has low pH and containing fecal enzymes are more difficult to have perianal injury (1,8,12). In addition, it is not rare in studies that found that those who fed with breast milk would have less diaper development, and that the diet had a statistically significant effect on the frequency of diaper rash. (1,5,6,8,12). It is thought that the difference between diet and diaper rash development is not significant since infants may have had a very recent mixed feeding, so mother's milk may have been given predominantly in mixed-feeding infants, and mothers may have avoided spicy foods in their own nutrition.

In our study, the difference between way of perineal cleaning and diaper rash development was not statistically significant ($p > 0.05$) (Table 2). In the study, it was observed that 82% of the mothers preferred to use wet wipes for the infants' cleaning. In a study conducted by Adalat et al., similarly, it was reported that wet wipes were used most frequently (57%) and there was no statistically significant relationship between the way of cleaning and rash development (9).

Other studies also support this result (1,7,8,10,12). This situation seems parallel to our study. Dexpanthenol containing formula (BEPANTHEN®) provides good protection of baby's buttocks against irritants. Its protective effect seems to be superior compared with other products, which did not contain this ingredient (21).

The reason for the absence of a meaningful result between the perineal cleaning method and the development of diaper rash in our study suggested that mothers may use wet wipes containing preservatives such as glycerin and pentanol, which do not contain alcohol and derivatives. In addition, it is thought that the reason for the fact that mothers prefer wet wipes more in infants' perineal cleaning is that wet wipes can be easy to use and carry.

In this study, as the education level of the mothers increases, the probability of their infants' developing diaper rash decreases ($p < 0.05$, Table 2). The same result was obtained in all studies related with diaper rash (1,7,8). In addition, in a study, infants whose mothers went to primary school found the probability of developing diaper rash 4.2 times more than those whose mothers attended to higher education (7). This result is an expected and demanding result because the person's probability of reaching the information and especially correct information increases as the personal education level increases.

Conclusion

Diaper dermatitis seems to be a multi-factorial skin problem. It was observed that 18.6% of the infants included in the study had diaper rash and 11.8% of these infants had 1st degree rash, 6.8% of them had 2nd degree and above. Mother education level, age of infants and type of nutrition were found as factors affecting diaper rash development. For this reason, it is recommended that preventive care for rash is to be increased by nurses and an effective training about preventing the infants from diaper rash and diaper rash treatment is to be provided to mothers. Healthcare personnel should inform, educate, and communicate with mothers on hygiene and body care of their babies to avoid this disorder that can lead to discomfort and reduced well-being of the infant.

REFERANCES

1. Arikan D, Alemdar D K. Investigation about frequency of diaper dermatitis in children and existing practice. *TAF Prev Med Bull* 2013;12(4):409-416
2. Borkowski S. Diaper rash care and management. *Pediatric Nursing* 2004; 30(6): 467-470.
3. Atherton D J. The aetiology and management of irritant diaper dermatitis. *European Academy of Dermatology and Venereology* 2001; 15:1-4
4. Gupta A K, Skinner A R. Management of diaper dermatitis. *Int J Dermatol* 2004; 43: 830-834.
5. Prasad HRY, Srivastava P, Verma KK. Diapers and skin care: Merits and demerits. *Indian J Pediatr* 2004; 71: 907-908.
6. Schenfield N. Diaper dermatitis "review brief survey of eruptions of the diaper area". *Therapy In Practice Am J Clinics In Dermatology* 2005; 6(5): 273-281.
7. Wanjiku A, Ng'ang'a Z, Mbakaya C, Habtu M. socio-demographic and economic determinants of diaper dermatitis among children aged 0-24 months at mbaghatidistrict hospital, Kenya: a cross sectional study. *International Journal of Health Sciences & Research* 2016; 6(5): 239-248.
8. Li C, Zhu C, Dai Y. Diaper dermatitis: a survey of risk factors for children aged 1-24 months in china. *The Journal of International Medical Research* 2012; 40: 1752 – 1760
9. Adalat S, Wall D, Goodyear H. Diaper dermatitis frequency and contributory factors in hospital attending children. *Pediatric Dermatology* 2007; 24(5): 483-488.
10. Kayaoglu S, Altunay İ K, Sarikaya S. Diaper dermatitis in infants admitted to social pediatrics health center: role of socio-demographic factors and infant care. *Indian J Pediatr* October 2015; 82(10):904–908 DOI 10.1007/s12098-015-1747-x
11. Gzen D, aęlar S., Doęar Z. The practice of mother's to prevent and care of diaper dermatitis for their 0-24. *İ.Ü.F.N. Hem. Derg* 2011; 19(1):17-22
12. Biranjia-Hurdoyal SD, Pandamikum L. A Study to investigate the prevalence of nappy rash among babies aged 0 to 36 months old in a tropical country. *Austin J Dermatolog* 2015; 2(2): 1040.
13. Felter SP, Carr AN, Zhu T, Kirsch T, Niu G. Safety evaluation for ingredients used in baby care products: Consideration of diaper rash. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 90 2017; 214-221.
14. Nield LS, Kamat D. Prevention, diagnosis, and management of diaper dermatitis. *Clin Pediatr* 2007; 46: 480- 486.
15. Chiabi A, Kamdem J C N, Nkoro A G, Siyou H., et al. Epidemiological and clinical features of diaper dermatitis in infants at the yaounde gynaeco-obstetric and pediatric hospital, Cameroon. *J Child Sci* 2018; 08(01): e46-e49 DOI: 10.1055/s-0038-1669424:e46–e49.
16. Sukhneewat C, Chaiyarit J, Techasatian L. Diaper dermatitis: a survey of risk factors in Thai children aged under 24 months. *BMC Dermatology* 2019; 19:7 <https://doi.org/10.1186/s12895-019-0089-1>
17. TNSA. Türkiye Nfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nfus Ettrleri Enstitüsü 2018. Ankara.
18. Thaman LA, Eichenfield LF. Diapering habits: a global perspective. *Pediatr Dermatol* 2014; 31:15–8.
19. Visscher MO, Chatterjee R, Munson KA, Bare DE, Hoath SB. Development of diaper rash in the newborn. *Pediatr Dermatol* 2000; 17: 52-57
20. Serdaroęlu S, stnbař TK. Diaper dermatitis (napkin dermatitis, nappy rash). *Journal of the Turkish Academy of Dermatology* 2010; 4(4): 04401r.
21. Peltier E, Mekideche K, Branka JE, Trapp S. New Insights in the Skin Protective Activity of a Dexpanthenol Containing Formula (BEPANTHEN®) in a Diaper Rash-Like Model. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications* 2020; 10, 76-84. DOI: [10.4236/jcdsa.2020.102008](https://doi.org/10.4236/jcdsa.2020.102008)

Septorinoplastide Kullandığımız Otojen Greftlerin Etkinliğinin Retrospektif Analizi

Retrospective Analysis of the Effectiveness of Autogenous Grafts Used in Septorhinoplasty

Bahadır BAYKAL*0000-0001-5106-6809

Fatih OĞHAN**0000-0002-7967-2189

*KBB Clinic, Ataköy Nef 22 Residence B/189, Ataköy
10. Kısım/ Bakırköy, 34158, İstanbul

**Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fak. KBB
Ad, Merkez Kampüs, 43100, Kütahya

Yazışma Adresi: Fatih OĞHAN

Tavsanlı Yolu 10 KM Merkez Kampüs, Kütahya

e-mail : fatih.oghan@ksbu.edu.tr

Geliş Tarihi: 01/03/2021

Kabul Tarihi:10/06/2021

Öz

Amaç: Otojen kırkardak greft kullanarak septorinoplasti ameliyatlarını gerçekleştirdiğimiz hastalarda otojen greftlerin etkinliğini kendi arasında karşılaştırmalı olarak incelemek ve sonuçlarını literatür eşliğinde tartışmak

Çalışma Tasarımı: Retrospektif Kohort

Gereç ve Yöntem:Kliniğimizde 2008-2020 yılları arasında açık teknik septorinoplasti ameliyatları gerçekleştirilen 237 hasta çalışmaya dahil edildi. Doksan bir hasta daha önce septorinoplasti veya rinoplasti ameliyatı geçirmişken, 146 hastanın öncesinde geçirilmiş cerrahi öyküsü yoktu. Hastalardan septal, auriküler veya kostal kartilaj alındı.Tüm hastalara 1 gün hastanede yatış verildi. Atelleri ise 7 cigün alındı. Ameliyattan sonra 1,2,4,12 ve 24. haftalarda kontrolleri yapıldı. Ameliyatı izleyen ardışık yıllarda da kontrole çağrıldı.

Bulgular: Olguların 132 si (ort: 32,97±9,79) (%55.7) erkek, 105i (ort: 30,37±9,35) (%44.3) kadın idi. Operasyon anında yaşları 18 ile 57 arasında değişiyordu. Ameliyat sonrası takip süreleri en kısa 8 ay en uzun 31 ay oldu. Açık teknik primer veya sekonder septorinoplasti operasyonları yapılan 237 olgunun 226'sında otojen kırkardak grefti kullanıldı. 11 hastada greft kullanılmasına gerek kalmadan yerinde L-strut oluşturuldu. Bu hastaların 2'si primer, 9'u sekonder rinoplasti hastasıydı. 176 hastada septal kırkardak ile dışarıda oluşturulan L-strut kullanılırken (%77.9), 28 hastada kostal kırkardak, (%12.4) ve 22 hastada ise auriküler kırkardak tercih edildi (%9.7). Primer septorinoplasti ameliyatı yapılan hastaların 141'inde L-strut septal kırkardak 3'ünde ise kostal kırkardak kullanıldı. Sekonder septorinoplasti yapılan hastaların 35'inde L-strut septal kırkardak, 25'inde kostal kırkardak, 22'sinde ise auriküler kırkardak kullanıldı.

Sonuç: Rinoplastide kullandığımız otojen greftler içerisinde etkili olanının, morbiditesi en az olan ve en kolay ulaşılanın septal L-strut kırkardak greft olduğunu gözlemledik.

Anahtar Kelimeler: Septorinoplasti; otojengreft; kırkardak

Abstract

Objective: We aimed to investigate effectiveness of autogenous cartilage grafts in patients that operated as septorhinoplasty, and discuss the surgical results in the light of literature

Study Design: Retrospective Cohort

Materials and Methods: In this study, 237 patients operated as open technique septorhinoplasty who used autogenous cartilage grafts were included in the study between the years of 2008 and 2020. While ninety-one patients had previously undergone septorhinoplasty or rhinoplasty, 146 patients were not. Auricular, septal and costal cartilages were obtained from the patients. All of patients were interned in the hospital one day. External nasal splints were removed in seventh days. The patients were examined at 1, 2, 4, 12 and 24 th weeks after surgery. Also, we examined the patients each years postoperatively.

Results: The mean age was 32,97(±9,79) years for 132 male patients, 30,37(±9,35) for 105 female patients. At the time of operation, their ages were varying **from**18 to 57. Postoperative follow-up period was as short as 8 months and 31 months at the longest. Autogenous cartilage graft was used in 226 of 237 patients who underwent open technique primary or secondary septorhinoplasty. In 11 patients, an L-strut was created in place without the need for extra grafts. Two of these patients were primary rhinoplasty patients and 9 were secondary rhinoplasty patients. While L-strut formed in external with septal cartilage was used in 176 (77.9%), costal cartilage was preferred in 28 patients (12.4%) and auricular cartilage was preferred in 22 patients (9.7%). L-strut septal cartilage was used in 141 of the patients who underwent primary septorhinoplasty, and costal cartilage was used in 3. L-strut septal cartilage was used in 35 patients, costal cartilage in 25 patients and auricular cartilage in 22 patients who underwent secondary septorhinoplasty.

Conclusion: We observed that the most effective autogenous grafts used in rhinoplasty was the septal L-strut cartilage graft with the minimum morbidity and the easiest to reach.

Keywords: Septorhinoplasty; autogenous graft; cartilage

Giriş

Yüzün en dikkat çeken unsurlarından olan burun aynı zamanda fonksiyonel olarak da önemli bir organdır. Açık teknik septorinoplasti burnun estetik ve fonksiyonel düzeltmeleri için tüm dünyada yaygın olarak kullanılan tekniklerinden birisidir. KBB yada Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi uzman doktorlarına burun ameliyatı için başvuran hastaların pek çoğunda fonksiyonel ve estetik beklentiler aynı anda vardır. Nazal kemikler, orta çatı ve burun ucunun birbirleri ile uyumlu ve dengede olduğu durumlarda çoğu zaman anatomik yapıları müdahale gerekmez. Doğuştan gelen problemler dışında özellikle travmalar, geçirilen septoplasti ve/veya rinoplasti ameliyatları burnun görünümünü bozabildiği gibi nefes alma zorluğu da oluşturabilir. Tüm bu sorunların giderilmesinde ise çoğu zaman greft materyallerine ihtiyaç duyulur.

Septorinoplasti veya rinoplasti ameliyatlarında kullanılan greft materyalleri ise otogreftler, homogreftler ve allogreftler olarak üçe ayrılır (1). Otojen greftler kişinin kendisinden elde edilirken, homogreftler aynı tür ancak farklı bir donörden elde edilirler. Allogreftler ise sentetik materyallerden elde edilmektedir.

Bu çalışmada amacımız, 2008-2020 yılları arasında otojen kırıkdağ greft kullanarak septorinoplasti veya rinoplasti ameliyatlarını gerçekleştirdiğimiz hastalarda otojen greftlerin etkinliğini kendi içinde karşılaştırmalı incelemek ve sonuçlarını literatür eşliğinde retrospektif analiz yapmaktır.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde 2008-2020 yılları arasında açık teknik septorinoplasti ameliyatları gerçekleştirilen 237 hasta çalışmaya dahil edildi. Doksan bir hasta daha önce septorinoplasti veya rinoplasti ameliyatı geçirmişken, 146 hastanın öncesinde geçirilmiş cerrahi öyküsü yoktu.

“Etik kurul onayı 2020/16-18 no ile Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan Retrospektif Kohort”olarak alındı.

Septal Kırıkdağ Alımı:

Septal kırıkdağ elde etmek için iki farklı yöntem tercih edildi. Birincisinde, transvers midkolumellar ters-V insizyonu ile operasyona başlanarak, insizyon hattı bilateral marjinal insizyon ile birleştirildi. Subperikondrial ve subperiosteal planda çalışılarak osteokartilajinöz iskelet yapı ortaya konuldu. Septal mukoperikondrial flep eleve edildi. Septum, nazal kemikler, üst ve alt lateral kırıkdağlardan serbestleştirildi. Kuadrangüler kırıkdağın burun eğriliğine sebep olan kısmı çıkarılıp, kaudal ve dorsal planda 15 mm sınır bırakılarak yeniden şekillendirilmesi ile dışarıda L-strut oluşturuldu. Bu L-strut tekrar eğrilik bölgesine suture edilip nazal kırıkdağ çatı oluşturuldu (Resim 1a,b).



Resim 1a: Kuadrangüler kartilajın eksizeyonu sonrası görünümü



Resim 1b: Kuadrangüler kartilajdan L-strut greft hazırlanması

İkincisinde ise kaudal septal insizyonu takiben subperikondrial elevasyon yapılarak eğriliğe sebep olan kısım çıkarıldı ve yeterli L strut desteği yerinde oluşturularak yeni septum maksiller spine kısmına suture edildi (Resim 1c).



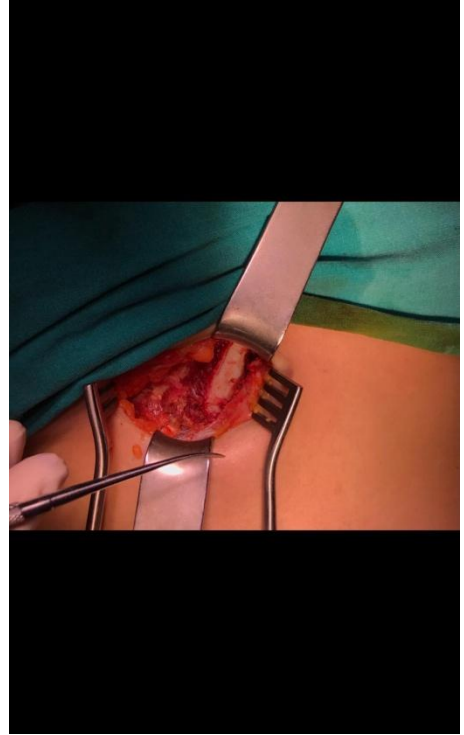
Resim 1c: L-strut greftin yerleştirilmesi

Auriküler Kıkırdak Alımı:

Auriküler konkal greft hazırlamak için aurikulanın ön yüzündeki antiheliks kıvrımının iç kısmından, yarım ay şeklinde yapılan tek insizyonla girilerek cilt, cilt altı dokuları eleve edildikten sonra ulaşılan konka kıkırdağı aurikulanın doğal yapısı korunarak eksize edildi. İnsizyon yeri kapatıldıktan sonra oluşabilecek hematomu önleyebilmek için donör alandan genişçe 4/0 vicril ile tam kat dikiş geçildi. Greft yatağının iç ve dış kısmına, 2-4 gün sonra alınmak üzere antiseptik solüsyonlu ve parafinli tül sargı çok katlı olacak şekilde yerleştirildi ve tam kat 4/0 Vicryl ile birbirine suture edildi.

Kostal Kıkırdak Alımı:

Özellikle büyük miktarda kıkırdak gereksinimi olan vakalarda kostal kıkırdak greft kullanıldı. Kostal kıkırdak greft almak için 'oblique split' yöntemini kullanıldı (2). Genellikle 7. kaburgadan 3-4 cm lik bir segment yeterli oldu. Bu yöntem değişik kalınlıkta düz greftler elde etmede oldukça etkili oldu ve uzun dönem sonuçlar açısından da yüz güldürücüydü (Resim 2a,b,c).



Resim 2a: Kostal greft alınma işlemi



Resim 2b: Oblique split yöntemi



Resim 2c: Oblique split yöntemi ile elde edilmiş dilim kartilajlar

Tüm hastalara 1 gece hastanede yatış verildi. Atelleri ise 7.gün alındı. Ameliyattan sonra 1,2,4,12 ve 24. haftalarda kontrolleri yapıldı. Ameliyatı izleyen ardışık yıllarda da kontrole çağrıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Student-t test ile yapıldı. Grupların büyüklüğü istatistiki analizi yapmak için yeterli idi. İstatistiksel analiz SPSS Windows 21 (IBM SPSS Inc Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Olguların 132 si (ort. yaş: 32,97±9,79) (%55.7) erkek, 105 i (ort. yaş: 30,37±9,35) (%44.3) kadın idi. Operasyon anında yaşları 18 ile 57 arasında değişiyordu.

Ameliyat sonrası takip süreleri en kısa 8 ay en uzun 31 ay oldu. Açık teknik primer veya sekonder septorinoplasti operasyonları yapılan 237 olgunun 226'sında otojen kırıkdam grefti kullanıldı. 11 hastada greft kullanılmasına gerek kalmadan yerinde L-strut oluşturuldu. Bu hastaların 2'si primer, 9'u sekonder rinoplasti hastasıydı. 176 hastada septal kırıkdam ile dışarıda oluşturulan L-strut kullanılırken (%77.9), 28 hastada kostal kırıkdam, (%12.4) ve 22 hastada ise auriküler kırıkdam tercih edildi (%9.7) (Tablo 1).

Tablo 1: Septorinoplasti yapılan hastalarda kullanılan otojen greftler (SRP: Septorinoplasti, n: kişi sayısı)

Otojen Greftler	Primer SRP (n)	Sekonder SRP (n)	Toplam Hasta (n)
Septal L-strut	141	35	176
Kostal kırıkdam	3	25	28
Auriküler kırıkdam	-	22	22
Yerinde L-strut	2	9	11
Toplam	146	91	237

Primer septorinoplasti ameliyatı yapılan hastaların 141'inde L-strut septal kırıkdam 3'ünde ise kostal kırıkdam kullanıldı. Sekonder septorinoplasti yapılan hastalardaysa 35'inde L-strut septal kırıkdam, 25'inde kostal kırıkdam, 22'sinde ise aurikular kırıkdam kullanıldı (Tablo 1). Primer ve sekonder rinoplasti yapılan hastalar arasında L-strut greft kullanımı karşılaştırıldığında primer rinoplasti yapılan hastalarda bu greftin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla kullanıldığı ve daha etkin olduğu bulundu (P=0.028).

Primer ve sekonder rinoplasti yapılan hastalar arasında kostal greft kullanımı karşılaştırıldığında, sekonder rinoplasti olan hastalarda bu greftin kullanımının ve etkinliğinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu tespit edildi (p= 0.011).

Elde edilen kırkırdak dokular 164 olguda kolumellar strut greft, 13 olguda shield greft, 168 olguda unilateral veya bilateral spreader greft, 26 olguda alar batten greft, 31 olguda dorsal onlay greft, 117 olguda tip cap greft, 76 olguda alar lateral crural strut greft, 14 olguda alar medial crural strut greft, 13 olguda extended spreader greft, 16 olguda radix greft, 21 olguda caudal septal extension greft, 32 olguda oblique septal cross bar greft, 88 olguda alar rim greft olarak kullanıldı. Ayrıca 157 olguda kıyılmış kırkırdak (diced cartilage) kamufraj ve dengeleme amaçlı kullanıldı.

Postoperatif erken dönemde tüm hastalara 7 gün süreyle birinci kuşak sefalosporin antibiyotik ve non-steroid antiinflamatuvar oral olarak başlandı. Donör saha komplikasyonlarının en önemlilerinden hematoma hiçbir olguda gözlenmedi. Cerrahi sırasında mukoperikondrial flepler septal kartilaja boydan boya sütürlendi. Olguların 206'sında nasal tampon yerleştirildi. Nasal tampon olarak internal silikon nasal splint ve nasopore kullanıldı. İkinci gün silikon tampon alındı, nasopore ise aspire edildi. Üç hastada post-operatif ikinci hafta epistaksis gelişti, lokal anestezi altında müdahale edilerek kontrol altına alındı. Enfeksiyon ve ateş hiçbir hastada görülmedi. Altı hastada postoperatif ilk hafta hafif deri döküntüleri gözlemlendi. Aurikular greft alınan 1 hastada hafif skar gelişimi gözlenirken, hiçbir hastanın kulak pozisyonunda değişiklik oluşmadı. Kostal kırkırdak alınan olguların 4 ünde hafif skar dokusu mevcuttu. Keloid gelişimi olmadı. Hiçbir olguda da pnömotoraks gözlenmedi. Ayrıca kırkırdak rezorbsiyonu veya rejeksiyonu gibi sorunlarla karşılaşılması.

Tartışma

Rinoplasti cerrahisinde en sık otojen greftler tercih edilir. Çünkü homogreftlerin virüs taşıma riski vardır. Alloplastik materyallerin ise enfeksiyon riski, immün yanıtı dolayısı doku reaksiyonu ve atılma ihtimalleri her zaman olasıdır (3). Rinoplastide kullanılacak greft materyali mutlaka bio uyumlu, elastik ve güçlü olmalıdır, aynı zamanda kolay elde edilebilir (4). Biz tüm ameliyatlarımızda otojen greft kullandık. Primer rinoplasti olgularında ise greft materyali olarak öncelikle septum kırkırdak tercih edilmelidir (1,5,6). Sekonder yada revizyon septorinoplasti ameliyatlarında da yeterli septum kırkırdak olduğu sürece ilk tercih septum kırkırdak olmalıdır. Bizim olguların %77.9 'unda septum kırkırdak kullanıldı. Sağlam olması, kolay şekil verilebilmesi ve ikinci uzak kesiden kaynaklı riskleri ortadan kaldırdığı için septal kırkırdak tercih ettik. Septum kırkırdak sert, düzgün ve güçlü bir materyaldir, özellikle burun ucu desteğini sağlamak için 'columellar strut' greft olarak sıklıkla kullanılmaktadır (1). Özellikle primer rinoplasti vakalarında septal L-strut greft kullanımının columella desteği açısından da istatistiksel olarak anlamlı ölçüde etkin olduğunu tespit ettik. Bu greft; spreader greft, crossbar greft, onlay batten greft ve tip cap graft olarak da rahatlıkla şekillendirilerek kullanılabilir. Septal kırkırdak; kamufraj ve augmentasyon gereken durumlarda kıyılmış kırkırdak (diced cartilage) veya onlay dorsal greft olarak kullanılabilir.

Özellikle fasya - kıyılmış kırkırdak greft uygulaması dorsal greft uygulamalarında devrim yaratmıştır. Fasyadan hazırlanan torba içerisine 0.5 mm den küçük kırkırdak parçaları doğranarak oluşturulan 'facia embedded diced cartilage' burun sırtındaki defekte yerleştirilebilir (7). Histolojik çalışmalar kırkırdak parçalarının yaşadığını ve fasyanın neo-perikondrium olarak işlev gördüğünü de doğrulamıştır (8). Septum kırkırdak çok fazla ezildiğinde rezorbsiyon riski oluşur. Ancak hafif ve orta derecede ezilmiş kırkırdak canlılığını koruyabilir. Yapılan bazı çalışmalarda ezilmiş kırkırdaktan elde edilen greftin ezilme oranı ile rezorbsiyon riskinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (9). Kişisel deneyimimiz çok fazla ezmeden yerleştirilen onlay dorsal greftlerde ciddi rezorbsiyon sorunu yaşanmayacağı yönündedir. Elde edilmesi nispeten kolay olan diğer otojen greft materyali de aurikuler konkal kırkırdaktır (1). Ancak grefti elde etmeden önce hastada keloid oluşma potansiyeli iyi değerlendirilmeli ve kulağın sistemik hastalıklar tarafından tutulmamış olmasına dikkat edilmelidir (1). Aurikuler greftler hem primer hem de sekonder rinoplasti olgularında sıklıkla kullanılmaktadır. Her iki yöntem ile de aurikuler kırkırdak elde edilebilir. Ancak kırkırdak anterior yolla yaklaşım hem daha kolaydır hem de daha fazla görüş rahatlığı sağlar (10). Biz de daima anterior yolla yaklaşımı tercih ettik. Hiçbir olguda da komplikasyona rastlamadık. Konkal greftler iyi bir greft materyalidir ancak düz değildir, eğimlidir ve diğer kırkırdaklara göre daha güçsüzdür. Bu nedenle bazen iki ya da nadiren 3 kat şeklinde kullanılabilir. Kolumellar strut, spreader ve onlay greft olarak kullanılabilirler. Konkal greftler hem tek başına hem kombine olarak diğer greftlerle de birlikte aynı anda kullanılabilir. Kostal kırkırdak için genellikle altıncı veya yedinci kosta tercih edilmektedir. Donör sahada postoperatif dönemde ağrı dışında önemli bir sorun olmaz. Nadiren pnömotoraks gelişebilir. Olgularda greft ihtiyacının fazla olduğu durumlarda ya da öncesinde fazla sayıda operasyon geçirmiş vakalarda kostal kırkırdak tercih ettik ve istatistiksel olarak anlamlı ölçüde etkin olduğunu saptadık. Bu greftin kullanımındaki en önemli engel greftin eğilmesi ve oluşan ciddi rezorbsiyondur. Tüm vakalarımızda kostal greft almak için 'oblique split' yöntemini kullandık. Genellikle 7. kaburgadan 3-4 cm lik bir segment yeterli oldu. "Oblique split" metot değişik kalınlıkta düz greftler elde etmede oldukça etkili oldu ve uzun dönem sonuçlar açısından da yüz güldürücüydü. Özellikle kalın ciltli revizyon olgularda ve eğri burunlarda kostal kırkırdak kullanıldı. Herhangi bir rezorbsiyon ve eğilme sorunu yaşanmadı. Kalvarial ve iliak krest kemikler otojen greft olarak nadiren de olsa kullanılabilirler. Ancak donör sahada morbidite riski yüksektir ve greftin uygulandığı alanda zamanla cilt zamanla incelenebilir ve böylece doğal olmayan görüntü gözlenebilir (3).

Günümüzde otojen greft kullanımı hem primer hem sekonder rinoplastilerde sıklıkla ve güvenle uygulanabilmektedir. Burada en önemli nokta greft seçimidir. Doğru greftin kullanılması ameliyatın başarısına etki eder. Örneğin kalın ciltlilerde septal ya da kostal kırkırdak ilk tercih olmalıdır. Eğri burnun düzeltilmesinde ise konkal kırkırdak kullanımı düşünülmemelidir. Bu nedenle tüm olguların preoperatif iyi değerlendirilmesi gerekir. Cilt kalınlığı, öncesinde geçirilmiş ameliyat sayısı ve fonksiyonel sorunların varlığı greft seçimi için belirleyicidir.

KAYNAKLAR

- 1) Lovice DB, Mingrone MD, Toriumi DM. Grafts and implants in rhinoplasty and nasal reconstruction. Otolaryngol Clin North Am 1999;32:113-141
- 2) Taştan E, Yücel ÖT, Aydın E, Aydoğan F, Beriat K, Ulusoy MG. The oblique split method: A Novel Technique for Carving Costal Cartilage Grafts. JAMA Facial PlastSurg 2013;15:198-203
- 3) Bateman N, Jones NS. Retrospective review of augmentation rhinoplasties using autologous cartilage grafts. J Laryngol Otol 2000;114:514-518
- 4) Dağlı AŞ, Özdem C, Akalın Y, Ensari S. Rinoplastidebiyomateryaller. KBB ve BBC Dergisi 1993;1:97-100
- 5) Ünlü HH. Eksternal rinoplasti. İstanbul: Turgut yayıncılık AŞ; 2004.
- 6) Şapıcı T, Akbulut UG. Açık teknik rinoplasti. KBB ve BBC Dergisi 1997;5:24-29.
- 7) Rinoplasti de Ustalaşmak, Detaylı Cerrahi Teknikler Atlası. Rollin K. Daniel. Güneş Tıp Kitapevi, 2012 Sayfa; 252
- 8) Rinoplasti de Ustalaşmak, Detaylı Cerrahi Teknikler Atlası. Rollin K. Daniel. Güneş Tıp Kitapevi, 2012 Sayfa; 256
- 9) Erol OO. The Turkish delight: a pliable graft for rhinoplasty. Plast Reconstr Surg 2000;105:2229-2241
- 10) Daniel RK, Calvert JW. Diced cartilage grafts in rhinoplasty surgery. Plast Reconstr Surg 2004;113:2156-2171

The Relationship Between De-Ritis Ratio and SYNTAX Scores in Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction

Non-St Elevasyonlu Miyokard İnfarktüstlü Hastalarda De-Ritis Oranı ile SYNTAX Skoru Arasındaki İlişki

Emrah BAYAM*0000-0001-9967-5144

Ender Özgün ÇAKMAK*0000-0001-6767-6935

Mustafa Ferhat KETEN*0000-0003-2646-4981

Muzaffer KAHYAOĞLU**0000-0002-8572-1725

Regayip ZEHİR*0000-0003-2729-884X

*Department of Cardiology, University of Medical Sciences, Kartal Kosuyolu High Specialty Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

**Department of Cardiology, Abdülkadir State Hospital, Gaziantep, Turkey

Corresponding Author: Emrah BAYAM

Cevizli,2,Denizer Caddesi,Cevizli Kavşağı,34865

Kartal-Istanbul/ TURKEY

email:emrah_bayam@hotmail.com

Abstract

Aim: In the present study, we aimed to investigate the relationship between aspartat aminotransferase to alanin aminotransferase (De-Ritis) ratio and The Synergy between Percutaneous Coronary Intervention (SYNTAX) score which is a measure of the extent and complexity of coronary artery disease (CAD) in patients with non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI).

Method: Three hundred fifty consecutive patients with NSTEMI who underwent coronary angiographic examination were enrolled in this study. The De-Ritis ratio was calculated for each patient on admission. All patients underwent coronary angiography within 2 days following their admission. The SYNTAX scoring system was used to evaluate the severity and extent of CAD.

Results: In SYNTAX score >22 group, the mean De-Ritis ratio (1.66 ± 0.86 vs 1.32 ± 0.66 , $p=0.001$) was significantly higher than the SYNTAX score ≤ 22 group. High De-Ritis ratio (OR: 1.851, 95%CI: 1.319-2.599, $p=0.001$), the presence of diabetes mellitus (OR: 1.962, 95%CI: 1.109-3.470, $p=0.021$), and the presence of atrial fibrillation (OR: 2.935, 95%CI: 1.626-9.523, $p<0.002$) were found to be independent predictors for high SYNTAX score by multivariate regression analysis. In ROC curve analysis; De-Ritis ratio, above a cut-off level of 1.22 predicted high SYNTAX score with a sensitivity of 74.2% and a specificity of 61.2% (AUC: 0.693, 95%CI: 0.630-0.736, $p<0.001$). There was a significant positive moderate correlation between De-Ritis ratio and SYNTAX score ($r:0.389$, $p<0.001$).

Conclusion: High De-Ritis ratio may be associated with high SYNTAX score in patients with NSTEMI. De-Ritis ratio may aid in predicting the extent and complexity of CAD in NSTEMI.

Keywords: Acute coronary syndrome; coronary artery disease; Non-ST elevation myocardial infarction; SYNTAX score; De-Ritis ratio

Öz

Amaç: Bu çalışmamızda, Non-St elevasyonlu miyokard infarktüsü (NSTEMI) olan hastalarda aspartat aminotransferazın (AST) alanin aminotransferaza oranı ile elde edilen De-Ritis oranı ile koroner arter hastalığının (KAH) yaygınlığı ve kompleksliğini gösteren The Synergy between Percutaneous Coronary Intervention (SYNTAX) skoru arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Metod: Bu çalışmaya NSTEMI tanısı ile üçyüz elli hasta dahil edilmiştir. Başvuru sırasında her hasta için De-Ritis oranı hesaplandı. Tüm hastalara, yatışlarını takip eden 2 gün içinde koroner anjiyografi yapıldı. KAH'ın yaygınlığını ve kompleksliğini değerlendirmek için SYNTAX skoruna bakıldı.

Bulgular: SYNTAX skoru > 22 grubunda, ortalama De-Ritis oranı (1.66 ± 0.86 'ya karşı 1.32 ± 0.66 , $p = 0.001$) SYNTAX skoru ≤ 22 grubundan anlamlı derecede yüksekti.

Yüksek De-Ritis oranı (OR: 1.851,% 95 CI: 1.319-2.599, $p = 0.001$), diabetes mellitus (OR: 1.962,% 95 CI: 1.109-3.470, $p = 0.021$) ve atriyal fibrilasyon (OR: 2.935,% 95 CI: 1.626-9.523, $p < 0.002$), çok değişkenli regresyon analizi ile yüksek SYNTAX skoru için bağımsız prediktör olarak bulundu. ROC eğri analizinde; De-Ritis oranı, 1.22 seviyesinin üzerinde,% 74,2 duyarlılık ve% 61,2 özgüllük ile yüksek SYNTAX skorunu öngördü (AUC: 0,693,% 95 CI: 0,630-0,736, $p < 0,001$).De-Ritis oranı ile SYNTAX skoru arasında anlamlı pozitif orta düzeyde bir korelasyon vardı ($r: 0.389$, $p < 0.001$).

Sonuç: Yüksek De-Ritis oranı, NSTEMI’da yüksek SYNTAX skoru ile ilişkili olabilir. Başvuru anında De-Ritis oranı, NSTEMI hastalarında KAH’ın yaygınlığını ve kompleksliğini öngörmeye yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom; koroner arter hastalığı; ST yükselmez miyokard enfarktüsü; SYNTAX puanı; De-Ritis oranı

Introduction

Acute coronary syndromes (ACS) is the leading cause of death in the world. Different scoring systems are used for risk identification in ACS including ST-elevation myocardial infarction (STEMI), non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI), and unstable angina pectoris (UAP)(1-3). The Synergy between Percutaneous Coronary Intervention (SYNTAX) score is a comprehensive angiographic scoring system. It has been used to evaluate the extent and complexity of coronary artery disease (CAD) and to predict consequently early and late outcomes. In patients with low SYNTAX score, the clinical outcomes were comparable between percutaneous coronary intervention (PCI) and coronary artery bypass graft surgery (CABG) but, in those with a high SYNTAX score, outcomes were better with CABG at 12 months (4).

Transaminases have been used as a monitoring indicator of liver function for several decades and as a basic laboratory test in clinical practice (5). However alanine aminotransferase (ALT) is mainly present in the hepatocyte cytoplasm, aspartate aminotransferase (AST) is present in the liver, kidney, lung, brain, skeletal muscle and myocardial tissue (6). When acute inflammation damage hepatocytes, permeability of hepatocytes membrane increases, and transaminases are released into the blood although their phases and concentrations are different (7). AST to ALT ratio (De-Ritis ratio) is generally used to evaluate liver function. Elevated ALT is more reliable indicator of liver damage than AST because extrahepatic diseases may also be responsible for the elevation of AST (8). Therefore, the De-Ritis ratio has recently been used not only in liver diseases but also in diagnosis and prognosis of other organ diseases.

In the present study, we aimed to investigate the relationship between De-Ritis ratio and SYNTAX score which is a measure of the complexity of CAD in patients with NSTEMI.

Methods

Study Population

Three hundred fifty consecutive patients with NSTEMI who underwent coronary angiography between September 2019 and March 2020 were enrolled. Patients with typical chest pain for at least 20 min and elevated troponin I values with or without new horizontal ≥ 0.05 mV ST depression in at least 2 adjacent leads were accepted as having NSTEMI (9). Patients with prior CABG or PCI, active infection, chronic inflammatory disease, hepatic or renal disease, malignancy, pulmonary hypertension, alcohol drinking habit, moderate to severe valvular heart disease, preprocedural resuscitation, systolic and diastolic heart failure with Killip class III-IV were excluded. All patients provided a written informed consent and the study protocol was approved by the local ethics committee in accordance with the principles of the Helsinki Declaration (Ethical committee approval number:2020/10/373).

Laboratory Analysis

Venous blood samples were collected to perform laboratory analysis by a clean puncture of an antecubital vein from all patients. Complete blood countings were measured on Sysmex XT2000i analyzer (Sysmex Corporation, Kobe, Japan). Fasting blood glucose, blood urea nitrogen, creatinine, sodium, potassium, AST, ALT, Troponin I, total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), and triglyceride levels were also measured on an autoanalyzer (Siemens Advia 2400 Chemistry System, Siemens Diagnostic, Tarrytown, USA). Also; The De-Ritis ratio was calculated as the ratio between the concentrations of the serum enzymes AST and ALT values (AST/ALT).

Echocardiography

An echocardiography was performed in all study participants using the Vivid 5 system (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) unit with a 2.5 MHz FPA probe by an experienced physician who was unaware of the clinical and demographic data of the patients. B-Mode, M-mode, pulse wave and tissue Doppler parameters were measured according to the American Society of Echocardiography guidelines (9).

Coronary Angiography and SYNTAX Score

Coronary angiography was performed under standard conditions via the femoral approach with 7-Fr diagnostic catheters for all patients within 2 days after their admission. Images were recorded in multiple projections for the left and right coronary arteries on a digital system for quantitative analysis. Two independent and experienced interventional cardiologists who were blinded to the characteristics of the patients evaluated the coronary angiograms. Each coronary lesion with $\geq 50\%$ diameter stenosis in vessels ≥ 1.5 mm was scored separately and added together to provide the overall SYNTAX score using the algorithms described in detail on SYNTAX score web site (21).

All demographic, laboratory, electrocardiographic, echocardiographic, and angiographic parameters were recorded in a dataset and compared between patients with low (≤ 22) and high SYNTAX score (> 22).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 22 for Windows Evaluation Version statistical package. The normality distribution was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test. Descriptive statistics were reported as mean \pm standard deviation for continuous variables with normal distribution or median (25th-75th percentiles) values for continuous variables without normal distribution and as frequency with percentages for the categorical variables. Differences between the two groups regarding continuous variables were determined by the independent samples t-test or Mann-Whitney *U* test as appropriate. Categorical variables were compared by Chi-square or Fisher's exact test. The logistic regression analysis was used to determine independent predictors for high SYNTAX score. Receiver operating characteristics (ROC) curve analysis was performed for predictor parameters determined in regression analysis. A *p* value of < 0.05 was accepted as statistically significant with 95% confidence interval.

Results

The study population (female: 80, mean age= 60.39 \pm 11.12 years) included 284 patients (81.1%) with SYNTAX score ≤ 22 (female:71, mean age:60.11 \pm 11.08 years) and 66 patients (18.6%) in SYNTAX score > 22 (female:9, mean age: 61.60 \pm 11.27 years). The comparison of other laboratory findings and demographic characteristics were shown in Table 1. The prevalences of diabetes mellitus (48.5 vs 34.9%, $p=0.039$), and atrial fibrillation (15.2 vs 3.5%, $p<0.001$) were higher in the SYNTAX score > 22 group as compared to the SYNTAX score ≤ 22 group. The rate of female gender (25 vs 13.6%, $p= 0.048$) was detected significantly higher in the SYNTAX score ≤ 22 group. There was no statistically significant difference between the groups in terms of age, smoking status, the prevalences of hypertension, cerebrovascular disease, heart valve disorder, body mass index and left ventricular ejection fraction. There was no significant difference between the groups in terms of laboratory parameters. In SYNTAX score > 22 group, the mean De-Ritis ratio (1.66 \pm 0.86 vs 1.32 \pm 0.66, $p=0.001$) was significantly higher than the SYNTAX score ≤ 22 group (Figure 1). There was statistically significant difference between the groups in terms of mean SYNTAX Score (28.31 \pm 5.27 vs 5.90 \pm 6.54, $p<0.001$).

Univariate parameters that were found to be different between groups were evaluated with multivariate logistic regression analysis. High De-Ritis ratio (OR: 1.851, 95%CI: 1.319-2.599, $p=0.001$), the presence of diabetes mellitus (OR: 1.962, 95%CI: 1.109-3.470, $p=0.021$), and the presence of atrial fibrillation (OR: 2.935, 95%CI: 1.626-9.523, $p<0.002$) were found to be independent predictors for high SYNTAX score (Table 2).

In ROC curve analysis; De-Ritis ratio, above a cut-off level of 1.22 predicted high SYNTAX score with a sensitivity of 74.2% and a specificity of 61.2% (AUC: 0.693, 95%CI: 0.630-0.736, $p<0.001$) (Figure 2). There was a significant positive moderate correlation between De-Ritis ratio and SYNTAX score ($r:0.389$, $p<0.001$) (Figure 3).

Table 1: Baseline characteristics and laboratory findings of the groups

	0.86\pm0.37	0.87\pm0.26	0.931
Creatinine (mg/dl)			
Sodium (mmol/dl)	137.42 \pm 2.93	137.57 \pm 2.53	0.704
Potassium (mmol/dl)	4.40 \pm 2.93	4.14 \pm 0.54	0.264
AST(U/L)	24 (19-33)	26 (19-40)	0.123
ALT (U/L)	21 (16-29)	18 (15-24)	0.104
HDL-C (mg/dl)	41.38 \pm 13.27	39.61 \pm 7.21	0.342
LDL-C (mg/dl)	125.35 \pm 33.78	128.70 \pm 44.01	0.600
Triglyceride (mg/dl)	172.13 \pm 98.48	168.27 \pm 88.64	0.792
Total cholesterol (mg/dl)	199.9 \pm 48.8	201.9 \pm 53.2	0.773
Troponin I (ng/ml)	0.3 (0.2-0.7)	0.6 (0.3-2.2)	0.087
WBC($\times 10^3$ / μ L)	7.16 \pm 4.56	8.65 \pm 5.72	0.051
Hemoglobin (g/dL)	14.12 \pm 2.65	13.98 \pm 1.78	0.604
Hematocrit, (%)	41.25 \pm 4.65	42.06 \pm 3.98	0.152
Platelets ($\times 10^3$ / μ L)	258.79 \pm 56.68	264.89 \pm 62.89	0.471
Risk Scores			
SYNTAX Score	5.90 \pm 6.54	28.31 \pm 5.27	< 0.001
De-Ritis Ratio	1.32 \pm 0.66	1.66 \pm 0.86	0.001

Table 2. Regression analysis of potential prognostic factors for the high SYNTAX Score

Variables	Univariate analysis		Multivariable analysis	
	OR (95% CI)	<i>p</i> value	OR (95% CI)	<i>p</i> value
Gender (female)	2.111 (0.995-4.481)	0.052	1.817 (0.965-3.687)	0.213
Diabetes Mellitus	1.759 (1.024-3.021)	0.041	1.962 (1.109-3.470)	0.021
Atrial Fibrillation	2.991 (1.290-6.935)	0.011	2.935 (1.626-9.523)	0.002
De-Ritis Ratio	1.686 (1.220-2.330)	0.002	1.851 (1.319-2.599)	0.001

Abbreviations: OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval

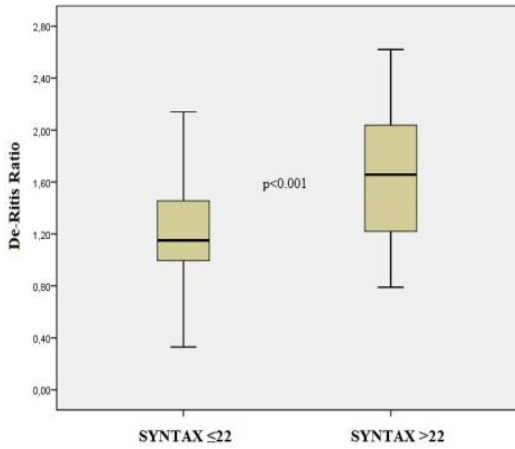


Figure 1: The box-plot graph comparing the De-Ritis ratio values between patients with low and high SYNTAX scores (B).

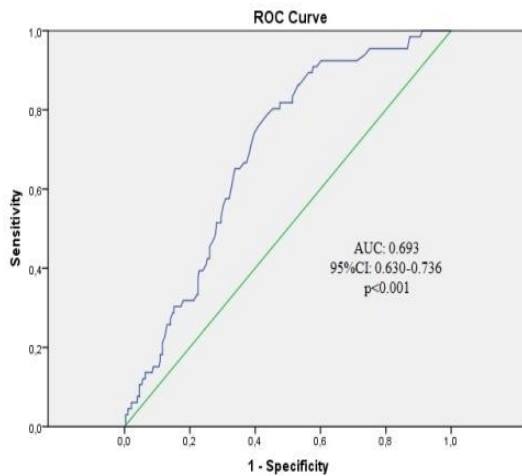


Figure 2: Receiver operating characteristic (ROC) curve revealing the area under the curves (AUC) for the De-Ritis ratio to predict the presence of high SYNTAX score (CI: Confidence interval).

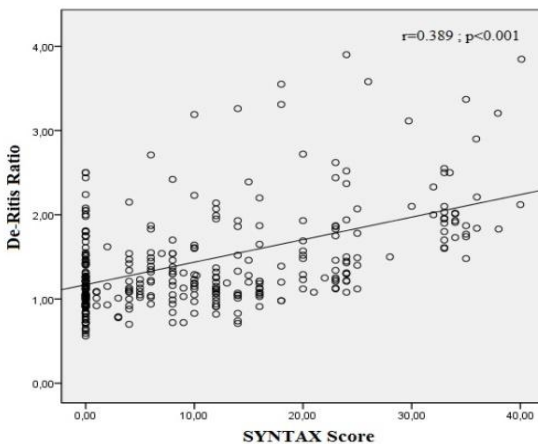


Figure 3: The scatter dot graphs revealing the moderate positive correlation between the De-Ritis ratio and SYNTAX score.

Discussion

In present study, we have investigated the relationship between De-Ritis ratio and SYNTAX scores in patients with NSTEMI. The main finding of this study was that De-Ritis ratio was significantly correlated with SYNTAX score. High De-Ritis ratio and the presence of diabetes mellitus and atrial fibrillation were found to be independent associates for high SYNTAX score. Thus, the De-Ritis ratio may be related with the extent and complexity of CAD in patients with NSTEMI.

ACS is the main cause of heart failure, arrhythmia, and mortality in general population and the severity of CAD is an important prognostic determinant in patients with ACS. Various scoring systems including SYNTAX score have been used to quantify angiographic CAD burden. Based on the location, complexity, number and functional impact of lesions, coronary vasculature is characterized and SYNTAX score is calculated (10). Since the detection of SYNTAX score requires invasive intervention, other parameters that do not require invasive intervention were also investigated to predict prognosis and CAD burden in NSTEMI. For example, increased serum levels of high sensitive C-reactive protein is one of the strong predictors of high SYNTAX score in ACS patients (14). NT-ProBNP levels in patients with myocardial infarction on admission are independently associated with extent, severity, and complexity of coronary atherosclerosis as assessed by SYNTAX score (15). Neutrophil to lymphocyte ratio is independently associated with the severity of CAD in patients with NSTEMI (16). Apolipoprotein A1 was associated with SYNTAX score in NSTEMI patients (17). Serum procalcitonin levels are an independent predictor of a high SYNTAX score in patients with ACS. As patients with a higher SYNTAX score had increased serum procalcitonin levels on admission, serum procalcitonin may be useful for identifying patients with severe CAD (18). C-reactive protein to albumin ratio is a useful parameter for predicting CAD severity using SYNTAX score in ACS (19).

De-Ritis ratio is a simple, noninvasive, and readily available tool in Daily routine practice. De-Ritis ratio, was first described by Fernando De-Ritis in 1957 (20). It is commonly used to assess liver function and reflects the severity of liver disease. Previous studies reported that De-Ritis ratio was more helpful for identifying heavy drinking than when AST and ALT were used alone (11). De Ritis ratio has recently been investigated for cardiovascular diseases. Several studies demonstrated that elevated AST/ALT ratio, assessed at baseline, is an independent risk factor for morbidity and mortality in cardiovascular disease. Ewit et al. showed that the value of the De-Ritis ratio as a simple independent predictor of LV functional status in patients with reduced left ventricular ejection fraction (12). Steininger et al. Reported that the De-Ritis ratio was proved to be a strong and independent predictor for mortality after ACS from a long-term perspective. The De-Ritis ratio revealed prognostic superiority over AST and ALT alone even after comprehensive adjustment for potential confounders and added additional prognostic value to available and well-established cardiovascular risk markers (13). Yokoyama et al. declared the AST/ALT ratio was associated with an increase in BNP and was predictive of cardiovascular mortality in a general population.

Measuring the AST/ALT ratio during routine health check-ups may be a simple and cost-effective marker for cardiovascular mortality.

In contrast to ALT which is mainly present in the liver, AST is present in the both liver and myocardial tissue. This is the main cause of increasing the De-Ritis ratio in cardiovascular diseases. When myocardial damage occurs, AST level and thus De-Ritis ratio increases. In our study, De-Ritis ratio was found to be higher in NSTEMI patients with high SYNTAX score. Since NSTEMI patients with high SYNTAX score will have a high CAD burden, myocardial damage is expected to be higher and may cause increased De-Ritis ratio in these patient. The simple and easily accessible De-Ritis ratio may be useful in predicting CAD burden in NSTEMI patients and can guide clinicians. This result supports that the De-Ritis ratio can also be used in cardiovascular diseases, as previously stated in the literature.

Limitations

The present study had several limitations. The primary limitation was that our study was a nonrandomized study with a relatively small number of patients. Coronary artery disease severity was evaluated by visual assessment of coronary angiograms. More sensitive and specific methods such as intravascular ultrasound which can provide additional valuable information regarding the extent of coronary atherosclerosis were not used in this study. The ultrasound or biopsy was not performed to examine the presence of liver diseases which is unknown for patients with normal enzyme level.

Conclusion

High De-Ritis ratio may be associated with high SYNTAX score in patients with NSTEMI. De-Ritis ratio may aid in predicting the extent and complexity of CAD in NSTEMI.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

REFERENCES

1. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the Management of Acute Coronary Syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2016; EurHeart J 37(3):267–315.
2. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. 2003; Arch Intern Med 163(19):2345–53.
3. Yan AT, Yan RT, Tan M, et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better. EurHeart J 2007;28(9):1072-8.
4. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. EuroIntervention 2005;1(2):219-27.
5. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. Gut. 2018;2018;67(1):6-19.
6. Botros M, Sikaris KA. The De Ritis Ratio: The Test of Time. Vol. 34, Clinical Biochemist Reviews. 2013;34(3):117-30
7. Rej R. Aspartate amino transferase activity and isoenzyme proportions in human liver tissues. Clinical Chemistry 1978;24(11):1971–1979.
8. Woreta TA, Alqahtani SA. Evaluation of abnormal liver tests. Medical Clinics of North America 2014;98(1): 1–16.
9. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Chamber Quantification Writing Group, American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee, European Association of Echocardiography. J Am Soc Echocardiography 2005; 18(12):1440-63.
10. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. Circulation 2010; 121: 2645–53.
11. Kim SG, Kim HY, Seo JA, et al. Relationship between serum adiponectin concentration, pulse wave velocity and nonalcoholic fatty liver disease. European Journal of Endocrinology 2005;152:225–31.
12. Ewid M, Sherif H, Allihimy AS, et al. AST/ALT ratio predicts the functional severity of chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. BMC Research Notes. 2020;13(1):178.
13. Steiner M, Winter MP, Reiberger T, et al. De-Ritis Ratio Improves Long-Term Risk Prediction after Acute Myocardial Infarction. Journal of Clinical Medicine 2018;7(12):474.
14. Karadeniz M, Duran M, Akyel A, et al. High Sensitive CRP Level Is Associated With Intermediate and High Syntax Score in Patients With Acute Coronary Syndrome. International Heart Journal 2015;56(4):377-380.
15. Sarak T, Karadeniz M. The relationship between serum NT-proBNP levels and severity of coronary artery disease assessed by SYNTAX score in patients with acute myocardial infarction. Turkish Journal of Medical Sciences 2019;49(5):1366-1373.
16. Kurtul S, Sarli B, Baktir AO, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts SYNTAX score in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction. International Heart Journal. 2015;56(1):18-21.
17. Chen BD, Chen XC, Yang YN, et al. Apolipoprotein A1 is associated with SYNTAX score in patients with a non-ST segment elevation myocardial infarction. Lipids in Health and Disease. 2019;18(1):159.
18. Ertem AG, Efe TH, Yayla Ç, et al. The Association Between Serum Procalcitonin Levels and Severity of Coronary Artery Disease Assessed by SYNTAX Score in Patients with Acute Coronary Syndrome. Angiology. 2017; 68(1):40-45.
19. Çağdaş M, Rencüzoğulları I, Karakoyun S, et al. Assessment of Relationship Between C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Coronary Artery Disease Severity in Patients with Acute Coronary Syndrome. Angiology. 2019;70(4):361-368.
20. De Ritis F, Coltorti M, Giusti G. An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis; the transaminase serum activities. Clinica Chimica Acta. 1957; 2:70–4.
21. <https://www.syntaxscore2020.com> Official Syntax Score Task Force - Website by M. van Gameren. Current calculator version: 2.28

Suriyeli Sığınmacı ve Türkiye Vatandaşı Gebe Kadınların Primer Sezaryen Oranlarının Karşılaştırılması

Comparison Of Primary Cesarean Rates İn Syrian Refugees and Turkish Pregnant Women

Melike NUR AKIN*0000-0001-6794-846X

Burak SEZGİN*0000-0003-2938-5816

Burcu KASAP*0000-0002-1768-5320

Ercan SARUHAN** 0000-0001-6416-1442

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

**Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Kliniği; Muğla, Türkiye

Yazışma Adresi: Melike NUR AKIN

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları

Ve Doğum Kliniği; Muğla, Türkiye

E-mail: drmelikenur80@hotmail.com

Geliş Tarihi: 20/05/2021

Kabul Tarihi: 01/07/2021

Öz

Amaç: Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2012-2019 yılları arasında doğum yapan Türkiye Cumhuriyeti (TC) vatandaşı ile Suriyeli sığınmacı gebe kadınların toplam sezaryen ve primer sezaryen oranlarını karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2012-Aralık 2019 tarihleri arasındaki yıllık toplam doğum sayıları, doğum yapan TC vatandaşı ile Suriyeli sığınmacı gebe kadınların tüm sezaryen doğum sayıları, primer sezaryen sayıları (geçirilmiş uterin skar dışı nedenlerle yapılan sezaryen) ve oranları retrospektif olarak araştırıldı.

Bulgular: Toplam 9086 TC uyruklu ve 328 Suriyeli sığınmacı gebe kadın çalışmaya dahil edildi. TC uyruklu gebe kadınlarda 2012-2019 yılları arasındaki primer sezaryen oranları %19,8 ile %38,3 arasında değişiklik gösterirken, Suriyeli sığınmacı gebe kadınların 2012 yılında %50 olan primer sezaryen sayıları yıllar geçtikçe azalarak 2019 yılında %33,3'e indi. TC uyruklu gebelere kıyasla Suriyeli sığınmacıların primer sezaryen oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. ($p=0.002$).

Sonuç: Suriyeli sığınmacı gebe kadınların yüksek primer sezaryen oranlarının düşürülebilmesi için yapılan çalışmalarla bu farkındalık oluşturulmalı ve sonuçlar mevcut sosyal politikaların iyileştirilmesi için kullanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Sığınmacı, Suriye, Sezaryen oranı, Türkiye.

Abstract

Objective: The aim of this study was to compare the primary and total cesarean section rates of the Turkish and Syrian refugees pregnant women who gave birth at Mugla Sıtkı Kocman University Faculty of Medicine Training and Research Hospital between 2012-2019.

Materials and Methods: The annual total number of births , the number of cesarean births, the number of primary cesarean sections (previous cesarean section performed for reasons other than uterine scar) and its rates of all Turkish citizens and Syrian refugee pregnant women who gave birth between January 2012 and December 2019 in the Gynecology and Obstetrics Clinic of Muğla Sıtkı Koçman University Medical Faculty Training and Research Hospital were investigated retrospectively.

Results: A total of 9086 Turkish and 328 Syrian refugee pregnant women were included in the study. The primary cesarean rates of Turkish pregnant women were found to be between 19.8% and 38.3% between 2012 and 2019 . It was observed that the rate of primary cesarean section of pregnant Syrian refugees, which was 50% in 2012, has decreased to 33.3% in 2019. Primary cesarean rates of Syrian refugees were found to be statistically significantly higher compared to those of pregnant women of Turkish nationality ($p=0.002$).

Conclusion: The results of this study may contribute to the awareness of reducing the high rates of primary cesarean section of Syrian pregnant refugees and should be used to improve existing social policies.

Keywords: Pregnancy, Refugees, Syria, cesarean rate, Turkey

Giriş

Suriyeliler, dünyanın en büyük sığınmacı nüfusunu oluşturmaktadır. Suriye, iç savaştan önceki nüfusunun yarısının ülkesinden ayrılmasının olumsuz sonuçlarını yaşamış ve 5,5 milyonun üzerinde Suriyeli vatandaş komşu ülkelere sığınmıştır. Tarih boyunca yoğun göç ve iltica hareketlerinin yaşandığı bir coğrafyada bulunan Türkiye, 3,6 milyonunu geçici koruma altındaki Suriyelilerin oluşturduğu, yaklaşık 4 milyon mülteci ve sığınmacıyla dünyada en fazla mülteciye ev sahipliği yapan ülke konumundadır (1). Türkiye’de 21 Ekim 2020 tarihi itibarı ile 3 milyon 624 bin 517 Suriyeli mülteci yaşamaktadır ve bu mültecilerin yiyecek, barınma, iletişim yanında sağlık sorunları da zaman geçtikçe ortaya çıkmaktadır (2). Genç nüfus olarak tanımlanan 15-24 yaş aralığındaki Suriyeli genç nüfusun, toplam Suriyeli sayısına oranı %20,9 dur. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK)’nin 31 Aralık 2019 tarihinde açıkladığı verilere göre Türkiye’nin genç nüfusunun toplam nüfusa oranı ise %15,5’dir. Yaş tablosuna göre kayıtlı Suriyelilerin yaş ortalaması 22,6 iken Türkiye nüfusunun 31 Aralık 2019 verilerine göre yaş ortalaması ise 32,4’tür. Türkiye’de 2011 sonrasında doğan Suriyeli bebek sayısı her geçen gün artmaktadır. Hayatın normalleşmesinin de bir sonucu olarak anlaşılabilir olan yeni doğan bebek sayısı artışı özellikle 2016 sonrasında hızlanmış ve Sağlık Bakanlığı’nın resmi verilerine göre Ocak 2020 itibarı ile 535 bine ulaşmıştır. Buradan da anlaşılacağı gibi Suriyeli sığınmacıların gebelik ve doğum oranlarının yüksek olduğu gözlenmektedir (3). Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2018’e göre Türkiye’de doğurganlık düzeyi %2,3’tür. Türkiye’de en yüksek düzey Doğu Anadolu’dadır ve %3,2’dir. Türkiye’deki Suriyelilerde toplam doğurganlık düzeyi %5,3’tür. Kayıtlı verilere bakıldığında Suriyelilerin doğumlarının %93’ünün bir sağlık kurumunda gerçekleştiği anlaşılmaktadır (4). Sağlık çalışanları da farklı dil ve kültüre sahip hasta grubuna hizmet vermenin sıkıntılarını yaşamaktadır. Sağlık hizmetleri sırasında Suriyeli göçmen hasta ile iletişim sağlanması ve doğru bilgilerin elde edilmesi özellikle nöbet şartlarında her zaman mümkün olamamaktadır.

Literatürde Suriyeli göçmen gebelerle ilgili yapılan çalışmalarda antenatal bakım, gebelik ve doğum sonrası süreçle ilgili değerlendirmeler yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda başlıca Suriyeli göçmen gebelere ait kan serumu parametreleri, serolojileri, antenatal ziyaret sayısı ve gebelik sırasında önerilen vitamin, demir desteği değerlendirilmiştir.

Ayrıca doğum sonrası bebeğe ait boy, kilo ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacını da değerlendiren çalışmalar mevcuttur (5,6,7,8). Fakat bu çalışmaların tamamına yakınında primer sezaryen oranları değerlendirmeye alınmamıştır. Dünya Sağlık Örgütü, komplike vajinal doğumlarda anne ve bebek hayatını kurtarıcı en önemli obstetrik prosedürlerden biri olan sezaryen operasyonunun ideal oranını tüm doğumların yaklaşık %10-15’i olacak şekilde tanımlamıştır (9). Ancak sezaryen doğum oranları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de büyük bir hızla artmaktadır. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2019 verilerine göre; toplam sezaryen sayısının canlı doğumlara oranı %54,4 iken primer sezaryen sayısının canlı doğumlara oranı %26,5 olarak raporlanmıştır (10). Literatürde en sık sezaryen endikasyonu, geçirilmiş sezaryendir. Bu nedenle sezaryen oranlarının azaltılmasında kilit nokta primer sezaryen oranlarının düşürülmesidir.

Muğla ili de 21 Ekim 2020 tarihi itibarı ile 11 bin 257 kayıtlı Suriyeli sığınmacıya ev sahipliği yapmaktadır. İl nüfusuna kıyasla Suriyeli mültecilerin oranı %1,1’dir. (2) Biz bu çalışmamızda Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2012-2019 yılları arasında doğum yapan Türkiye vatandaşları ile Suriyeli mültecilerin toplam sezaryen ve primer sezaryen oranlarını araştırmayı amaçladık.

Yöntem

Bu çalışma için Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (25/04/2019 tarih ve 07/VI sayılı karar). Çalışmamızda, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği’nde Ocak 2012-Aralık 2019 yılları arasında doğum yapan tüm gebeler retrospektif olarak tarandı. İstenilen verilere ulaşılabilmesi için hastane veri tabanı ve otomasyon sistemi kullanıldı. Belirtilen aralıkta gerçekleşen Türkiye vatandaşı ve Suriyeli sığınmacı gebe kadınlara ait tüm doğumlar çalışmaya dahil edildi. Türkiye ve Suriye dışındaki ülke vatandaşlarına ait doğumlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmada, Suriyeli sığınmacı gebeler ve Türkiye vatandaşlarının yaş, gravide, parite, abortus, yıllık toplam doğum sayıları, sezaryen doğum sayıları, primer sezaryen sayıları (geçirilmiş uterin skar dışı nedenlerle yapılan sezaryen) ve oranları araştırıldı. Primer sezaryen oranı hesaplanırken intrauterin ex fetüs ve geçirilmiş uterin skar gebeliği nedeni ile yapılan sezaryenler bu hesaplama dahil edilmedi.

Primer sezaryen ve toplam sezaryen oranı hesaplamaları yapılırken kullanılan formüller aşağıda verilmiştir:

Primer sezaryen oranı hesaplaması = $\frac{\text{Primer sezaryen sayısı}}{\text{toplam doğum sayısı}} \times 100$

Toplam sezaryen oranı hesaplaması = $\frac{\text{Toplam sezaryen sayısı}}{\text{toplam doğum sayısı}} \times 100$

İstatistiksel analiz

Toplanan veriler SPSS yazılımı (sürüm 23) kullanılarak analiz edildi. Nicel değişkenler için ortalama değer ve yüzde olarak rapor edildi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak rapor edildi. Yıllara göre sezaryen oranlarının analizinde *ki kare* testi kullanıldı.

Tüm istatistiksel değerlendirmelerde p değeri 0.05'in altında anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışma için yapılan araştırmada 2012 ve 2019 yılları arasında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde doğum yapan toplam 9086 TC uyruklu ve 328 Suriye uyruklu gebenin doğum bilgilerine ulaşılmış ve bu bilgiler çalışmaya dahil edilmiştir.

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yıllara göre gerçekleşen toplam doğum sayıları Figür 1'de verilmiştir. Bu verilere göre; hastanemizde yılda ortalama 1100 civarı doğum gerçekleşmektedir. Bu sayı son yıllarda artmış olup 1400'e yaklaşmıştır. 2012 yılında doğum yapan Suriyeli sığınmacı sayısı sadece 4 iken, bu sayı 2016'da 67 'ye çıkmış ve 2018 'de 86 ve 2019'da 83 olarak tespit edilmiştir.



Figür 1. 2012-2019 yılları arası hastanemizde gerçekleşen TC ve Suriye uyruklu doğumların dağılımı

Hastanemizde gerçekleşen TC ve Suriye uyruklu gebelere ait doğumların primer sezaryen oranları Tablo 1 de verilmiştir. Bu verilere göre TC uyruklu gebelerde 2012'den bu yana primer sezaryen oranları %30 civarında seyretmiştir (en düşük 2013'te %19,8, en yüksek 2015'te %38,3) Suriyeli sığınmacıların 2012 yılında %50 olan primer sezaryen oranı ise yıllar geçtikçe azalarak 2019'da %33,3'e düşmüş olsa da yapılan ki kare testinde TC uyruklu gebelere kıyasla Suriyeli sığınmacıların primer sezaryen oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($\chi^2=12.227$, $sd=2$, $p=0.002$). Fakat total sezaryen oranları arasında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.114$) (Tablo 2).

Tablo 1. TC ve Suriye uyruklu gebelere ait doğumların primer sezaryen oranları

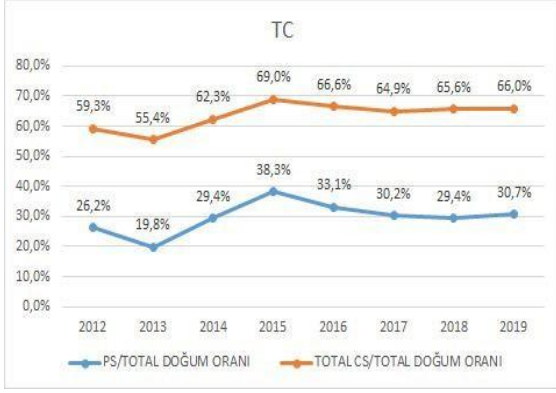
Uyruk	TC		SURIYE	
	PS/TOTAL DOĞUM ORANI (%)	PS SAYISI (n)	PS/TOTAL DOĞUM ORANI (%)	PS SAYISI (n)
2012	26,2	293	50,0	2
2013	19,8	200	20,0	1
2014	29,4	305	42,9	3
2015	38,3	445	45,8	11
2016	33,1	393	36,0	18
2017	30,2	307	38,8	26
2018	29,4	358	29,1	25
2019	30,7	410	33,3	28

PS: primer sezaryen

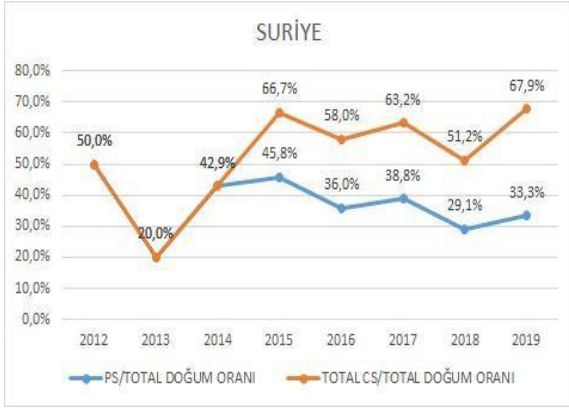
Tablo 2. TC uyruklu ve Suriyeli mültecilerin sezaryen oranlarının istatistiksel analizi

	TC (n,%)	SURIYE (n,%)	P değeri
Primer sezaryen	2711 (%29.8)	114 (%34.9)	0.002
Total sezaryen	5802 (%63.9)	195 (%59.5)	0.114
Total doğum	9086	328	

TC uyruklu gebelerin yıllara göre primer sezaryen ve toplam sezaryen oranları Figür 2 de verilmiştir. TC uyruklu gebelerde toplam sezaryen oranı 2015 de pik noktasına ulaşmış olup bundan sonraki yıllarda % 60 in üzerinde seyrettiği gözlenmektedir. Bunun yanında Suriyeli gebelere ait yıllara göre primer sezaryen ve toplam sezaryen oranları da Figür 3 'de gösterilmiştir. Bu verilere göre Suriyeli gebelerin toplam sezaryen oranı göçün ilk yıllarında düşük iken (2012'de %50,2013'de %20 ve 2014'de %42,9) ilerleyen yıllarda artış göstererek 2019 yılında %67,9'a ulaştığı tespit edilmiştir.



Figür 2. TC uyruklu gebelerin primer sezaryen ve toplam sezaryen oranlarının yıllara göre dağılımı



Figür 3. Suriye uyruklu gebelerin primer sezaryen ve toplam sezaryen oranlarının yıllara göre dağılımı

Hastanemizde 2019 yılında gerçekleşen tüm doğumların Robson verileri Tablo 3 'de verilmiştir. Bu verilere göre Robson Grup 5,6,7 ve 9 yani tüm eski sezaryenler, tüm nullipar ve multipar makatlar, tüm çoğul gebelikler, tüm transvers-oblik gelişlerde sezaryen uygulanmıştır. 2019 yılında 1 gebe sezaryen sonrası vajinal doğum yapmıştır.

Tablo 3. 2019 yılında gerçekleşen doğumların Robson verileri

Robson Grup No	GRUPLAR	TC			Suriye		
		CS Sayısı (A)	Toplam Doğum Sayısı (B)	CS Oranı (%) (C)	CS Sayısı (A)	Toplam Doğum Sayısı (B)	CS Oranı (%) (C)
1	Nullipar,tekil, baş geliş,≥37 hf, travayspontan başlamış	272	486	55,97	11	18	61,11
2	Nullipar, tekil baş geliş >37 hf indüklenmiş ya da travay başlamadan önce sezaryen yapılmış	269	288	93,40	13	14	92,86
3	Multipar (eski sezaryenli değil), tekil baş geliş, >37 hf, travayspontan başlamış.	70	265	26,42	6	13	46,15
4	Multipar (eski sezaryenli değil), tekil baş geliş, >37 hf, indüklenmiş ya da travaydan önce sezaryen yapılmış	27	45	60,00	1	2	50,00
5	Eski sezaryenli, tekil baş geliş >37 hf.	180	181	99,45	15	15	100,00
6	Tüm nullipar makatlar	6	6	100,00	1	1	100,00
7	Tüm multipar makatlar (eski sezaryenlilerdahil)	6	6	100,00	0	0	0,00
8	Tüm Çoğul Gebelikler (Eski Sezaryen Dahil)	10	10	100,00	0	0	0,00
9	Tüm transvers-oblikler (eski sezaryenlilerdahil)	2	2	100,00	1	1	100,00
10	Tüm Tekil Baş pr. <36 hf (eski sezaryenlilerdahil)	34	45	75,56	1	4	25,00

CS: sezaryen sayısı A: Sezaryen olan vaka sayısı B: Toplam doğum sayısı C: Sezaryen oranı (%)

Sezaryen endikasyonlarının gruplara göre dağılımı Tablo 4' te verilmiştir. Gruplar arasında sezaryen endikasyonları açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05). En sık görülen endikasyonlar sırasıyla geçirilmiş uterin cerrahi, fetal distress ve ilerlemeyen eylem olarak saptanmıştır.

Tablo 4. Sezaryen endikasyonlarının gruplara göre dağılımı

Sezaryen endikasyonu	TC (n=5802) (%)	Suriyeli (n=195) (%)	P değeri
Geçirilmiş uterin cerrahi	(2989) 51.52	(104) 53.15	=0.351
Fetal distress	(787) 13.57	(31) 15.97	
Malprezentasyon	(291) 5.02	(11) 5.01	
İlerlemeyen eylem	(417) 7.19	(13) 7.11	
Çoğul gebelik	(292) 5.04	(10) 4.65	
Preeklampsi/eklampsi	(187) 3.23	(4) 2.39	
İri bebek	(213) 3.68	(5) 3.01	
Baş-pelvis uyumsuzluğu	(114) 1.97	(3) 1.66	
Plasenta anomalileri	(179) 3.1	(4) 2.4	
Diğer	(333) 5.68	(10) 4.65	

Tartışma

Suriye’de başlayan iç savaş nedeni ile 2011 yılından itibaren Suriyeliler çeşitli ülkelere göç etmek zorunda kalmıştır. Mülteci nüfusundaki bu çarpıcı artışın sağlık hizmetleri üzerinde birçok olumsuz etkisi olmuştur. Mülteci kamplarının çoğunun bulunduğu Şanlıurfa ve Gaziantep gibi Türkiye sınır kentlerinde, sağlık hizmetlerine olan talep muazzam bir şekilde artmıştır. Bu kampların içinde ve çevresinde ikamet eden Suriyeli mülteciler ücretsiz birinci ve ikinci sağlık bakımı hakkına sahiptir (12). Gebelik öncesi, gebelik süreci ile gebelik sonrası lohusalık ve doğan bebeklerin bakımı da bu sürecin içinde yer almaktadır. Ülkemizdeki mevcut gebelerin çoğu ile Suriyeli göçmenlere ait gebelikler devlete ait hastanelerde izlenmekte ve doğumları gerçekleştirilmektedir. Sağlık çalışanları Suriyeli göçmen gebelere hizmet verirken çeşitli zorluklarla karşılaşmaktadır. Acil durumlarda hastadan öykü alma esnasında dil ile ilgili iletişim problemi bu sorunların başında gelmektedir. Muğla ili nüfusa oranla %1,1 olan Suriyeli göçmen sayısı ile göçmenlerin yoğun olarak yerleştikleri bölgeler arasında yer almamaktadır. Ancak 2012 yılında sadece 4 doğumun gerçekleştiği hastanemizde 2018 yılında bu sayı 86’ya çıkmıştır. Yıllar içinde veritabanımızdaki hasta sayısındaki artış bu verileri dokümanete etme ihtiyacını doğurmuştur. Yaptığımız analizler sonucunda Muğla ilinde Suriyeli göçmenlerde primer sezaryen oranlarının TC vatandaşı gebelerden istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek olduğunu saptadık.

T.C. Sağlık Bakanlığı her yıl sağlık istatistiklerini yayınlamaktadır. Bu verilerin yıllara göre oranları Tablo 5’de verilmiştir. Hastanemizin primer sezaryen oranlarının 2013 yılı hariç Türkiye ortalamasının üstünde seyrettiği görülmektedir. Bunun yanında 2016 yılından itibaren Ege Bölgesinin verilen istatistik oranına göre daha düşük olduğunu görmekteyiz (11).

Tablo 5. Türkiye Geneli ve Ege Bölgesindeki primer sezaryen ve tüm sezaryen oranlarının yıllara göre oranları

	Türkiye Geneli		Ege Bölgesi	
	Tüm Sezaryenlerin Canlı Doğumlar İçindeki Oranı, (%)	Primer Sezaryenlerin Canlı Doğumlar İçindeki Oranı, (%)	Tüm Sezaryenlerin Canlı Doğumlar İçindeki Oranı, (%)	Primer Sezaryenlerin Canlı Doğumlar İçindeki Oranı, (%)
2012	48	24,6	57	-
2013	51,4	26,4	59	-
2014	51	27	62	-
2015	53	27,6	62	-
2016	53	26,9	61	33,1
2017	53	26,2	61	31,7
2018	54,9	26,3	62,7	32,3
2019	54,4	26,5	62,2	32,4

T.C. Sağlık Bakanlığı sağlık bilgi sistemleri genel müdürlüğü sağlık istatistikleri yıllığı 2012- 2019 haber bültenlerinden alınmıştır.

2012 yılından 2019 yılına kadar Suriyeli gebelerde primer sezaryen oranının azalmasına rağmen toplam sezaryen oranının artması geçirilmiş sezaryenli vakaların sayısının artmasına ve bu gebelerin bu süre zarfında daha sık aralıklarda doğum yapmış olmalarına bağlanmıştır.

Sezaryen, gelişmiş ülkelerde uygulanan en yaygın cerrahi işlemdir. Sıklığı endişe verici bir şekilde artmaktadır. Amerikada yapılan bir çalışma, sezaryen sayısındaki artışın%50'sinin ilk sezaryen oranına bağlı olduğunu göstermiştir (13). Zhang ve arkadaşlarına göre, uterus skarı nedeni ile tekrarlayan sezaryenler, planlanmış sezaryenlerin %45.1'ine ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 2002 ile 2008 yılları arasında gerçekleştirilen tüm sezaryenlerin %30.9'una katkıda bulunmuştur (14). 2016 Fransız Ulusal Perinatal Araştırması, genel sezaryen doğumlarındaki artışın temel olarak ilk sezaryen oranından (%71,5) kaynaklandığını göstermiştir (15). Türkiye ise 2003 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmasına (TNSA) göre %21.2 olan sezaryen oranına sahip iken, her geçen yıl bu oran artmış ve 2019 da %54,4 'e ulaşmıştır (11,16). Son yıllarda Sağlık Bakanlığı tarafından sezaryen oranlarını düşürebilmek için çeşitli tedbirler alınmış, idari ve yasal düzenlemeler yapılmıştır (17). Yürürlüğe konulan yönetmeliklerle primer sezaryen oranı %15'in üstünde olan hekimin performans katsayısını 1.00'dan 0.85'e düşürme gibi yaptırımlar uygulamıştır. Bu uygulamaların ikinci basamak sağlık kuruluşlarında primer sezaryen sayılarını azaltmada etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (18). Ancak bu durum ikinci basamak sağlık kuruluşlarından hastanemiz gibi üçüncü basamak sağlık kuruluşlarına hasta sevkini arttırmıştır. Hastanemizde 2012 yılından itibaren uygulanan primer sezaryenlerin oranları Tablo 1 de görüldüğü üzere %30 civarında seyretmektedir. Suriyeli gebelerde ise bu oran istatistiki olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Erenel ve arkadaşlarının İstanbul'da yaptıkları çalışmada ise Suriyeli gebelerin primer sezaryen oranları Türkiye vatandaşlarına kıyasla daha düşük bulunmuştur (%13.3 ve %27.4 sırasıyla) (5). Turkey ve arkadaşlarının Kocaeli'de yaptıkları çalışmada primer sezaryen oranı irdelenmemiş ancak toplam sezaryen oranı Suriyeli gebelerde daha düşük bulunmuştur (%48.1 e kıyasla %38.2) (19). Çalışmamızda total sezaryen sayıları bakımından gruplar arasında fark bulamadık ancak diğer çalışmalardan farklı olarak primer sezaryen oranlarını inceledik ve Suriyeli gebelerde daha yüksek saptadık. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Lübnan'da yapılan bir çalışmada Suriyeli gebelerde sezaryen oranları incelenmiş ve Suriyeli gebelerin sezaryen olmayı hiç istememelerine rağmen oran yüksek saptanmıştır. Bunun nedeni; antenatal bakım oranlarının düşük olması sebebiyle gebelik komplikasyonlarının artması, hizmet alımında ve ulaşımında sorunlar yaşanması ve hekimlerin çoğunun erkek olmasına bağlanmıştır. (20) Biz de primer sezaryen oranlarının yüksek olmasının sebebinin; göçün ilk yıllarındaki dil problemi olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca yeterli antenatal takip imkan ve bilincinden uzak olmaları da diğer nedenler arasındadır. Çünkü yaşadığımız bölge , konum olarak Arap diline ve kültürüne uzak olduğundan dolayı hastanemizde bu süreçte yeterli çeviri hizmeti verilememiştir. Yıllar ilerledikçe primer sezaryen oranının azalmasındaki sebep iletişim problemlerinin ortadan kalkması ve antenatal bakımlarının iyileştirilmesidir. Buna karşın total sezaryen oranındaki artışın nedeni; geçirilmiş sezaryen öyküsü olan hastaların sık aralıklarla gebe kalmaları sonucundaki mükerrer sezaryenlerdir.

Lübnan'da Suriyeli gebeler ile ilgili yapılan bir çalışmada, sağlık harcamalarının devlet tarafından karşılanmadığı ve antenatal bakım ile doğum harcamalarının ücretli olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle Suriyeli mültecilerin çoğunun doğum için ülkelerine geri döndüğü ya da Beyrut gibi daha düşük maliyetli ülkelere doğum için gittiği tespit edilmiştir (21). Türkiye'de Suriyeli gebelerin doğum harcamaları ve antenatal bakım hizmetleri tamamen ücretsiz olup devlet tarafından karşılanmaktadır. Çok sayıda çocuk sahibi olmanın sosyal bir güç olarak algılandığı Suriye gibi toplumlarda bu durum önemli bir avantaj sağlamaktadır. Ancak İstanbul'da yapılan bir çalışmada Suriyeli sığınmacı gebelerin antenatal bakım sıklıklarının ,tarama testlerini yaptırma oranlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede az ve buna bağlı olarak perinatal komplikasyonlarının fazla olduğu saptanmıştır(22). Ayrıca literatürde yapılan çalışmalarda Suriyeli sığınmacı gebeler arasında adölesan yaşta gebeliklerin daha yüksek olduğu görülmektedir (23,24) Adölesan yaşta gebeliklerde de kötü perinatal sonuçların arttığı bilinmektedir (25).Zaman içerisinde mültecilerin adaptasyon problemleri azaldıkça iletişim becerilerinin ve sağlık hizmetleri bilincinin artacağı beklentiler arasında olup bu tip olumlu gelişmeler hasta doktor iletişimini daha fazla güçlendirecektir. Bu güçlü iletişim ve eğitim tablosu Suriyeli gebelerin primer sezaryen oranlarına önümüzdeki yıllarda olumlu katkı yapması beklenmektedir.

Suriyeli gebelerin sayısının göreceli az olması çalışmamızın kısıtlamalarındandır. Bunun yanında son 8 yıl içindeki doğumların tamamının yıllara göre dağılımının sürekliliği çalışmamızın güçlü yönlerindedir. Bu verileri önümüzdeki yıllarda daha uzun bir zaman diliminde farklı uyruklu gebelerde tekrar yapmayı planlamaktayız.

Sonuç olarak, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2012 -2019 yılları arasında doğum yapan Suriyeli mültecilerin primer sezaryen oranlarının TC uyruklu gebelerin oranından yüksek olduğunu tespit ettik. Yıllar içinde bu oranın gittikçe azalarak TC uyruklu gebelere yaklaştığı görülmektedir. Bunun nedeni Suriyeli gebelerin bu yıllar içinde antenatal bakımlarının iyileştirilmesine, dolayısıyla komplikasyonların erken tanınarak müdahale imkanı elde edilebilmesine ve Türkiye'nin sağlık sistemine ve kültürüne alışarak takip sıklıklarının artmasına bağlanmıştır. Primer sezaryen oranlarının yüksek olması nedeni ile ilerleyen yıllar içinde toplam sezaryen oranlarının da arttığını gözlemledik. Suriyeli göçmen gebelerin sezaryen oranlarının daha dramatik düşürülmesi için antenatal bakımlarının daha iyi hale getirebilmesi, adölesan gebelikler konusunda bilinçlendirilmeleri, iletişim ve dil problemlerinin profesyonel düzeyde iyileştirilmesi ile ilgili çalışmalar yapılması faydalı olabilir.

Etik Kurul Onayı: Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 25.04.2019 tarih ve 07/ VI karar numarası ile onay alınmıştır.

Kaynaklar

1. UNHCR Birleşmiş Milletler Mülteci Örgütü Türkiye web sitesi <https://www.unhcr.org/tr/>
2. <https://multeciler.org.tr/turkiyedeki-suriyeli-sayisi/6/11/2020> tarihinde erişilmiştir.
3. Cherri Z, GilCuesta J, Rodriguez-Llanes JM, Guha-Sapir D. Early marriage and barriers to contraception among Syrian refugee women in Lebanon: A qualitative study. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14(8). pii: E836.
4. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (2018-TNSA), http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2018/rapor/2018_TNSA_SR.pdf (Erişim: 06.11.2020)
5. Erenel H, Aydoğan MB, Sal V, Ayhan I, Karatas S, Koc BA. Clinical characteristics and pregnancy outcomes of Syrian refugees: a case-control study in a tertiary care hospital in Istanbul, Turkey. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295(1):45-50.
6. Alnuaimi K, Kassab M, Ali R, Mohammad K, Shattnawi K. Pregnancy outcomes among Syrian refugee and Jordanian women: a comparative study. *Int Nurs Rev* 2017 May 25. doi:10.1111/inr.12382.
7. Demirci H, Yıldırım TN, Ocakoglu G, Karakulak GM, Ustunyurt E, Ulku TA. Birth characteristics of Syrian refugees and Turkish citizens in Turkey in 2015. *Int J Gynaecol Obstet* 2017;137(1):63-6.
8. Çift T , Temur M , Korkmaz E , Saygı İ.A , Ballı Ö , Üstünuyurt E, Türkiye ve Suriyeli Göçmen Kadınlara ait Gebelik ve Seroloji Sonuçlarının Karşılaştırılması Smyrna Tıp Dergisi 2017 Sayı 2
9. World Health Organization. Appropriate technology for birth. *Lancet* 1985; 24; 2:436-7.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2019 Haber Bülteni erişim: <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/39024,haber-bulteni-2019pdf.pdf?0>
11. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2012- 2019 Haber Bültenleri
12. Ekmekci PE (2016) Syrian refugees, health and migration legislation in Turkey. *J Immigr Minor Health*. doi:10.1007/s10903- 016-0405-3
13. Barber EL, Lundsberg LS, Belanger K, Pettker CM, Funai EF, Illuzzi JL. Indications contributing to the increasing cesarean delivery rate. *Obstet Gynecol* 2011;118(1):29–38.
14. Zhang J, Troendle J, Reddy UM, Laughon SK, Branch DW, Burkman R. Contemporary cesarean delivery practice in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(4):326.e1–326.e10.
15. http://www.epope´-inserm.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.
16. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2003 - Nüfus Etütleri (erişim: www.hips.hacettepe.edu.tr > pdf TNSA2003-AnaRapor)
17. (03/05/2011 tarihli ve 19882 sayılı Makam Onayı ile 01/05/2011 tarihinden itibaren yürürlüğe giren) İkinci basamak sağlık kurumlarında görevli personele birim performans katsayısının uygulanmasına dair yönerge "Kadın Doğum Branşı Birim Performans Katsayısının Hesaplanması Madde 8". www.kalite.saglik.gov.tr/content/files/mevzuat/performansa-dayali-ek-odeme-sistemi/ibbpyonergerge.pdf
18. Eskicioğlu F, Solmaz Hasdemir P, Çelik H, Koyuncu F.M Sağlık politikalarının, hekimlerin sezaryen kararı almalarında etkisi: ikinci basamak sağlık kuruluşu değerlendirilmesi Pamukkale Tıp Derg 2014;7(2):119-123
19. Turkyay Ü, Aydın Ü, Salıcı M ve ark. Comparison of pregnant Turkish women and Syrian refugees: Does living as a refugee have an unfavorable effect on pregnancy outcomes? *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 May;149(2):160-165. doi: 10.1002/ijgo.13117. Epub 2020 Mar 6.
20. Huster KM, Patterson N, Schilperoord M, Spiegel P. Cesarean sections among Syrian refugees in Lebanon from December 2012/January 2013 to June 2013: probable causes and recommendations. *Yale J Biol Med*. 2014;87:269–288.
21. Abdin L. Challenges for pregnant Syrian refugees in Lebanon. *East Mediterr Health J*. 2018;24(10):1026-1029. doi:10.26719/2018.24.10.1026
22. Şirin B, Ersoy S, Pala E Suriyeli Geçici Sığınmacılar ve Türkiye Cumhuriyeti Vatandaşlarının Gebelik ve Doğum Sonuçlarının Karşılaştırılması: 3. Basamak Bir Hastanede Yapılmış Vaka Kontrol Çalışması smyrna tıp dergisi 3.Eylül.2019
23. Cantürk FK, Dağlı SS, Cantürk M Kırşehir İlindeki Suriyeli Mültecilerin Perinatal Sonuçlarının Değerlendirilmesi Ahi Evran Med J. 2019;3(1):6-11
24. Çifçi, S., Değer, V., & Ertem, M. (2018). Suriyeli Göçmenler ve Önemli bir Üreme Sağlığı Sorunu Erken Yaş Gebelikleri. *Göç Dergisi*, 5(1), 33-42. <https://doi.org/10.33182/gd.v5i1.587>
25. Keskin U, Kınacı MF. Adolesan Dönemi ve Gebelikler. Aydoğan Ü, editör. *Adolesan Sağlığı ve Sorunları - I*. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018.p.33-8.

Obstetrik Cerrahi Sırasında Gelişen Vazovagal Senkop ve Kardiyak Arrest

Vazovagal Syncope and Cardiac Arrest During Obstetric Surgery

Dilek YENİAY*0000-0002-1838-2022

Koray KÜREKÇİ*0000-0003-3548-0051

Öz

Vazovagal senkop, bradikardi ve vazodilatasyon kombinasyonu ile karakterize refleks kardiyovasküler depresyon olarak tanımlanır. Obstetrik hastalarda bu refleks genellikle rejyonel anestezi, kanama veya supin pozisyonda aortakaval bası nedeniyle meydana gelmesinin yanında endişe, korku ve duygusal stres gibi merkezi tetikleyicilerle de oluşabilir. Bu olguda; elektif sezaryen operasyonuna alınıp spinal anestezi uygulanan 38 yaşındaki gebede ciddi vazovagal refleks sonucu kardiyak arrest gelişimine yaklaşımımızı sunduk.

Anahtar Kelimeler : Kardiyak arrest, Sezaryen seksiyon, Spinal anestezi, Vazovagal senkop

Abstract

Vasovagal syncope is defined as reflex cardiovascular depression characterized by a combination of bradycardia and vasodilatation. In obstetric patients, this reflex is usually caused by regional anesthesia, bleeding or aortocaval compression in the supine position, as well as by central triggers such as anxiety, fear and emotional stress. In this case; We presented our approach to the development of cardiac arrest as a result of severe vasovagal reflex in a 38-year-old pregnant woman under going elective cesarean section and spinal anesthesia.

Keywords: Cardiac arrest, Cesarean section, Spinal anesthesia, Vasovagal syncope

Yazışma Adresi: Dilek YENİAY

Giresun Üniversitesi Kadın Doğum ve Çocuk

Hastalıkları

Eğitim Araştırma Hastanesi

Giresun/TÜRKİYE

[E-Mail: dgyniyay@gmail.com](mailto:dgyniyay@gmail.com)

Giriş

Vazovagal senkop, bradikardi ve paradoksal vazodilatasyon ile karakterize en sık görülen senkop türüdür. Şiddetli ağrı, anksiyete, korku ve duygusal stres gibi merkezi tetikleyiciler vazovagal yanıtı neden olabilir. Vasküler erişim veya nöroaksiyel anestezi indüksiyonu gibi tıbbi prosedürler sırasında ağrı, anksiyete ve korkuya bağlı senkop ve hemodinamik çökmeler iyi örneklerdir⁽¹⁾. Hastaların ayrıntılı tıbbi geçmişleri sorgulandığında genellikle vazovagal atak örnekleri ve duyarlılıkları ortaya çıkabilmektedir.

Günlük hayatta çoğu vazovagal atak kendi kendini sınırlar ve kolayca tedavi edilir. Bununla birlikte, sempatik telafi edici mekanizma, genel anestezi veya nöroaksiyel blok kaynaklı sempatektomi sırasında genellikle bloke edilir. Bu nedenle, hasta vazovagal yanıtı daha duyarlıdır. Obstetrik anestezide büyüyen uterusun yaptığı aortakaval basının yanı sıra uygulanan nöroaksiyel yöntemlerle alt ekstremitelerde sempatik aktivasyonun inhibisyonu ile kalbe geri dönen kan miktarının azalması sonucunda hastalarda vazovagal senkop gelişebilmektedir. Bu nedenle, birçok risk faktörü birleştirildiğinde, kardiyovasküler çöküş, şok veya kalp durması gibi ciddi sonuçlar ortaya çıkabilir⁽²⁾.

Bu olgu sunumunda; sezaryen operasyonuna alınan hastanın spinal anestezi uygulamasının ardından kardiyak arreste kadar giden vazovagal senkop gelişimi ele alınacaktır.

Geliş Tarihi: 01/03/2021

Kabul Tarihi: 12/04/2021

Olgu

38 yaşında üçüncü gebeliği ve üçüncü sezaryen operasyonu olması nedeniyle 38 haftalık gebe hastaya elektif şartlarda operasyon planlandı. Özgeçmişinde ve soy geçişinde özellik olmayan hastanın preoperatif anestezi değerlendirmesinde fizik muayenesi ve laboratuvar sonuçları normaldi. Preoperatif 8 saat açlığı bulunan hastaya anestezi uygulaması konusunda bilgi verilip aydınlatılmış onamı alındı ve rejyonal anestezi planlandı. Ameliyat masasına alınan hastaya rutin monitorizasyonun ardından hipovolemiyi önlemek adına hızlıca intravenöz 500 mL HES (Hidroksietil nişasta) infüzyonu başlandı. Sağ kol noninvaziv arteryel kan basıncı 140/65 mmHg, nabızı 95 atım dk⁻¹, periferik oksijen saturasyonu (SpO2) %99 olan hastanın oturur pozisyonda muayenesi yapıldıktan sonra steril şartlarda L3-4 aralığından 25 gauge spinal iğne ile subaraknoid boşluğa girilerek berrak BOS gelişi gözlemlendikten sonra spinal 12 mg Bupivakain verildi. Ardından supin pozisyona alınan hastaya 15° sol side verildi. Yaklaşık 10 dk sonunda bromage skoru 3, duysal blok seviyesi T6'ya ulaştıktan sonra cerrahi başlatıldı. Cerrahi başlarken kan basıncı 120/80 mmHg, nabızı 85 atım dk⁻¹, SpO2 %99 idi.

Cerrahiye başlarken 85 atım dk⁻¹ olan nabız insizyondan sonra hızlıca önce 70 atım dk⁻¹ sonrasında 40 atım dk⁻¹ya kadar düştü. İv yapılan 0.05 mg kg⁻¹ atropine yanıt vermeyen hastada asistoli gelişmesi üzerine hızlıca göğüs kompresyonuna başlandı. Aynı anda elektrokardiyogram paletlerinin yeri ve monitörün kontrolü sağlandı. Yaklaşık 10. saniyede hastanın nabızı monitörde sinüs ritmi olarak tekrar belirdi. Gözlerini açan fakat nonkoopere hastanın havayolu güvenliğini sağlamak için 6.5 nolu tüp ile hızlı seri entübasyon yapıldı. Anestezi idamesi için %1 MAC sevofluran açıldı ve cerrahiye tekrar devam edilerek bebek çıkarıldı. Bebeğin APGAR'ı 1. dk'da 7, 5. dk'da 8 olarak değerlendirildi. Entübasyon sonrası operasyon süresince hemodinamisi stabil seyreden hasta operasyon bitiminde ekstübe edilerek postoperatif ayılma ünitesine alındı. Takiplerinde duysal blok seviyesi T10 seviyesine gerileyen hastanın vital bulguları stabil olması üzerine ilgili servisine gönderildi. Hasta operasyonun 4. gününde şifa ile evine taburcu edildi.

Tartışma

Sezaryen doğum sırasında vazovagal kalp durması veya şiddetli bradikardi vakaları bildirilmiştir⁽³⁾. Bu reaksiyonun rejyonel anestezi ve hipovolemi sırasında meydana geldiği bildirilmektedir⁽⁴⁾. Nöral aracılı senkop tanısı konmadan önce diğer nedenler ekarte edilmelidir.

Bu vakada olası kardiyak arrest sebepleri; vazovagal yanıt, ventriküler aritmi, HES infüzyonuna bağlı anflaksi ve yüksek spinal blok olarak sıralanabilir. Biz en olası sebep olarak emosyonel bir santral tetikleyiciyle oluşan vazovagal senkopun kardiyak arreste neden olduğunu düşünmekteyiz.

Öncelikle hastanın geçmişinde kalp rahatsızlığının veya aritmi öyküsünün bulunmaması, operasyon öncesinde çekilen elektrokardiyogramının normal sinüs ritminde olması ve kardiyak arrest gelişme sürecinde ventriküler bir aritmiden ziyade ani giderek derinleşen bir sinüs bradikardisi bizi ventriküler aritmi nedeni bir kardiyak arrest tanısından uzaklaştırdı.

Intravenöz HES uygulaması şiddetli anflaksiye neden olabilir⁽⁵⁾. Anflaksi, ciddi bir alerjik reaksiyondur ve tipik olarak çok organlı sistem tutulumu ile sunulur, ayrıca anflaktik şok Bezold-Jarish refleksi tetikleyebilir ve Bezold-Jarish refleksi vazovagal senkopun tetiklenmesinde en sık kullanılan modeldir⁽⁴⁾. Ancak hastada kaşınma, kızarıklık veya nefes almada zorluk gibi anflaksiye ait hiçbir bulgu yoktu.

Sezaryen ameliyatında maternal mortalite ve komplikasyon oranının daha düşük olması nedeniyle nöroaksiyal anestezi genel anesteziye tercih edilir. Hastayı rahatlatmak için orta veya yüksek torasik seviye bloğu (T4-6) gereklidir. Bu yüzden hipotansiyon ve ciddi bradikardi riski söz konusudur⁽³⁾. Bizim hastamızda solunum sıkıntısı, kollarda güçsüzlük, bozulmuş konuşma veya hipotansiyon gibi bulguların olmaması, pinprick testi (sivri uçlu bir iğne yardımıyla duysal blok seviyesini ölçme) ile yapılan tüm duysal kontrollerde spinal bloğun başlangıçtan itibaren T6 seviyesinin üzerine çıkmaması gibi nedenlerden dolayı yüksek spinal blok tanısı kliniğe en yakın ayırıcı tanı olsa da kardiyak arrestin sebebinin olmadığı kanaatindeyiz.

Hasta postoperatif dönemde detaylı olarak sorgulandığında önceki sezaryen operasyonlarında hastanın yaşamış olduğu kötü anestezi deneyimi nedeniyle spinal anestezi sonrası genel anesteziye geçilmiş olduğu öğrenildi. Bu bize hastanın yine aynı deneyimi yaşama korkusunun vazovagal senkop geçirmesine neden olduğunu düşündürmüştür. Bunun yanı sıra her ne kadar aortakaval basıncı önlemek adına sağ kalça altına yastık yerleştirilmiş ve hızlı sıvı yüklemesi yapılmış olsa bile term gebelerde supin pozisyona bağlı aortakaval basıncının ve rejyonal anesteziye bağlı sempatik bloğun sağ atrium dolum basıncını düşürerek tablonun oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak, spinal anestezi ile sezaryen doğum sırasında nöral aracılı bir senkop olgusu tanımlandı. Vazovagal senkop kardiyak arreste kadar gidebilen, anestezi öncesinde veya operasyon odasında anestezi ve cerrahi ekip için dikkate alınması ve hazırlıklı olunması gereken klinik bir tablodur.

Hasta Onamı: Vardır.

Kaynaklar

1.Brignole, M.,Moya, A., de Lange, F. J., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. European Heart Journal. 2018; 39: 1883-1948.

2.Watkins EJ, Dresner M, Calow CE. Severe vasovagal attack during regional anaesthesia for caesarean section. Br J Anaesth. 2000;84:118–120.

3.Jang YE, Do SH, Song IA. Vasovagal cardiac arrest during spinal anesthesia for cesarean section. A case report. Korean J Anesthesiol. 2013; 64:7781.

4.Kinsella SM, Tuckey JP. Perioperative bradycardia and asystole: relationship to vasovagal syncope and the Bezold-Jarisch reflex. Br J Anaesth. 2001; 86: 859–868.

5. Wiedermann CJ. Hydroxyethyl starch-can the safety problems be ignored? Wien KlinWochenschr. 2004;116:583.

COVID-19 İntrauterin Fetal Ölümüne Neden Olur mu? Olgu Sunumu

Does COVID-19 Cause Intrauterine Fetal Death? A Case Report

İbrahim ÖMEROĞLU*0000-0001-9200-0208

Hakan GÖLBAŞI* 0000-0001-8682-5537

Atalay EKİN* 0000-0002-4712-3927

¹T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İzmir

Yazışma Adresi: İbrahim ÖMEROĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Perinatoloji Kliniği, İzmir

e-mail:dribrahimomeroglu@gmail.com

Öz

Koronavirüs pandemisinden dolayı gebelerin ve fetüslerin kötü perinatal sonuçlar açısından özellikle risk altında oldukları öne sürülmektedir. Ancak, koronavirüs hastalığının (COVID-19) abortus veya ölü doğum için yüksek riskle birlikte olup olmadığı bilinmemektedir. Bundan dolayı, bu çalışmada ikinci trimesterde ağır akut solunum sendromu koronavirüsü 2'nin (SARS-COV-2) enfeksiyonuna bağlı gelişen bir fetal ölüm olgusu sunulmaktadır. Yirmi yaşında bir gebe 22. gestasyonel haftasında başlıca pelvik ağrı şikayetiyle perinatoloji kliniğine başvurdu. Hastanın on bir gün önce *gerçek zamanlı* polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) kullanılarak yapılan nazofaringeal sürüntüsü SARS-COV-2 için pozitif. Hastanın COVID-19 sırasında ateş ve eklem ağrısı gibi hafif semptomları ilaç kullanmadan gerilemişti. Hastanın obstetrik öyküsünde herhangi bir anormallik yoktu. Ultrason tarama sonuçları normal anatomi ve amnion mayi ile birlikte intrauterin fetal ölümü ortaya çıkardı. Gebeliğin terminasyonu sonrası fetal otopsi yapıldı.

Anahtar Kelimeler: Ağır akut solunum sendromu koronavirüsü 2 (SARS-COV-2), fetal ölüm, koronavirüs, koronavirüs hastalığı (COVID-19)

Abstract

It has been proposed that pregnant women and their fetuses may be particularly at risk for poor outcomes due to the coronavirus pandemic. However, it is not known whether coronavirus disease (COVID-19) is associated with a higher risk of miscarriage or stillbirth. Therefore, in this report, we present a case of fetal death during the second trimester due to *severe acute* respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. A 20 years old pregnant was presented at 22 weeks of gestation to the perinatology department with a chief complaint of pelvic pain. Her nasopharyngeal swab was tested positive for SARS-COV-2 using real time polymerase chain reaction (RT-PCR) eleven days ago. Mild symptoms of patient such as fever and arthralgia were relieved without medication during COVID-19. Her past *obstetric history* was *unremarkable*. The results of ultrasound scan revealed intrauterine fetal demise with a normal fetal anatomy and amniotic fluid. The fetal autopsy was performed after termination of pregnancy.

Keywords: Coronavirüs, coronavirus disease (COVID-19), fetal death, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV-2)

Geliş Tarihi: 05/03/2021

Kabul Tarihi:07/05/2021

Giriş

Koronavirüsler, esas olarak insan solunum sistemini hedef alan Coronaviridae ailesinde gruplanan başlıca patojenlerden biridir (1). Ağır akut solunum sendromu koronavirüsünün (SARS-CoV-2) neden olduğu koronavirüs hastalığı (COVID-19), Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir. Gebe kadınların, artan morbidite ve yüksek maternal mortalite oranları ile ilişkili solunum hastalıklarından orantısız bir şekilde etkilendiği bilinmektedir. İnsan koronavirüs enfeksiyonlarının çoğu hafif olsa da, son yirmi yılda SARS-CoV-2 ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü salgınlarının, gebelerde olumsuz maternal ve neonatal sonuçlarla beraber olduğu görülmektedir (2). Bu nedenle, SARS-CoV-2 gebelerde hastalığı uzatarak ve karmaşılaştırarak klinik yönetimi ve tedaviyi zorlaştırır (3). Literatürde, SARS-CoV-2'nin gebelik ile olan ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda olgu bulunmaktadır (4-7). Bu yayınlarda, anneden fetüse olan vertikal geçiş nedeniyle fetüslerin konjenital COVID-19 ve diğer koronavirüs kaynaklı hastalıklar açısından risk altında olabilecekleri bildirilmiştir (4-7). SARS-CoV-2, konakçı hücrelerini Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörü üzerinden enfekte etmektedir. ACE-2 reseptörünün benzer bir reseptör bağlayıcı alan yapısı ile plasentada geniş bir şekilde ifade edilmesinden dolayı teorik olarak vertikal bir geçişin mümkün olduğu düşünülmektedir. (8). Woodworth ve ark. ve Yee ve ark.'nın yayınladıkları olgularda vertikal geçişi destekler şekilde COVID-19'lu gebelerin yenidoğanlarında da pozitif polimeraz zincir reaksiyon bulguları saptanmıştır (9,10). Önceki çalışmalarda, COVID-19'un gebelikte abortus, intrauterin fetal büyüme kısıtlılığı ve preterm doğuma neden olduğu gösterilmiştir (9,10). Ancak, COVID-19'un gebelikte intrauterin fetal ölüme neden olup olmayacağı hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada, COVID-19 nedeniyle tedavi olan bir gebede meydana gelen intrauterin fetal ölüm olgusunu sunmayı amaçladık.

Olgu

20 yaşında, gravidası 1 paritesi 0 olan gebe pelvik ağrı şikayetiyle başvurduğu dış merkezden intrauterin ex tanısıyla kliniğimize refere edildi. Yapılan değerlendirmede gebenin 11 gün önce aile içi temas nedeniyle COVID-19 tanısı aldığı öğrenildi. COVID-19 tedavisi için sadece parasetamol kullanan gebenin eşlik eden yüksek ateş ve yaygın eklem ağrıları gerilemişti. Gebenin hastalık sürecinde pelvik ağrı dışında başka jinekolojik semptomu yoktu.

Öz geçmişinde özelliği ve ek hastalığı olmayan olgunun eşi ile de akrabalık ilişkisi bulunmamaktaydı. Gebenin toksoplazma, rubella ve sitomegalovirüs enfeksiyonları açısından yapılan antikör sonuçları negatif olarak izlendi. Kromozomal anomali taraması için yapılmış olan ikili ve üçlü tarama testlerinde düşük risk saptandı. Gebeliğin 16. haftasında elde edilen alfa fetoprotein değeri 1.88 MoM olarak ölçüldü. Olgunun gebeliği süresince travma öyküsü yoktu.

Ultrasonografik değerlendirmede, biyometrik ölçümleri 22 gebelik haftası ile uyumlu kalp atımı olmayan fetüs izlendi. Amnion mai seviyesi fizyolojik sınırlardaydı ve plasenta uterus posterior duvarına yerleşmişti. Subkorynik ya da retroplasental kanama ile uyumlu görünüm izlenmedi. Başvuru sırasında elde edilen laboratuvar tetkiklerinde, WBC:13400 ul, nötrofil:11500 ul, Lenfosit:1100 ul, AST:33 u/l, ALT: 26 u/l, BUN:12 mg/dl, Kreatinin:0.6 mg/dl, D-Dimer:560 µg/L, Glukoz: 104 mg/dl, CRP: 31.2 mg/dl, Hemoglobin: 11.6 gr/dl, Platelet: 87000 ul ve Kan grubu: A Rh(+) olarak saptandı. Vital bulguları değerlendirildiğinde solunum sayısı 20/dakika, oksijen saturasyonu %99, nabız 72/dakika, tansiyon 100/60mmHg ve ateş 36.2°C olarak ölçüldü. Olgu hospitalize edilerek 450 gr ağırlığında kız fetüs misoprostol ile indüksiyon uygulandıktan sonra iatrojenik abortus gerçekleştirildi. Tahliye kuretaj sonrası komplikasyon gerçekleşmeyen hasta 1. gün antibiotik profilaksisi ile taburcu edildi. Fetal otopsi sonucu haftasına uygun organ bulguları, yüzde yarık dudak anomalisi ve solid organlarda otoliz şeklinde değerlendirildi. Aile fetal genetik incelemeyi kabul etmedi.

Tartışma

Gebelik, genellikle şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyon riskini artırmamakta ve COVID-19 ile enfekte gebelerin çoğu doğum gerçekleşmeden iyileşmektedir (5). Ancak, aynı cinsiyet ve yaştaki gebe olmayan bireylerle kıyaslandığında gebeliğin COVID-19'un klinik seyrini kötüleştirdiği görülmektedir (10). Gebe hastalarda gebe olmayan hastalara benzer şekilde COVID-19 'un baskın özellikleri ateş, öksürük, nefes darlığı ve lenfopenidir (5). Ortalama 38-39°C'lik ateş, COVID-19'da en yaygın semptomdur (5). Bizim hastamızda da eşlik eden semptomlar ateş ve eklem ağrılarıydı. Pandeminin erken dönemlerinde yaygın olarak kullanılan hidroksiklorokin, azitromisin, lopinavir ve ritonavir etken maddelerinin SARS-COV-2 enfeksiyonuna karşı etkisiz oldukları gösterilmiştir (11). Buna karşın, başka bir antiviral olan remdesivir şiddetli COVID-19 olgularında klinik iyileşme süresini anlamlı ölçüde kısaltmaktadır (12). Her ne kadar gebelikteki kullanımıyla ilgili sınırlı sayıda veri bulunsa da hospitalize edilen ve oksijen desteğine ihtiyaç duyulan gebelerde potansiyel fayda zarar ilişkisi gözetilerek kullanılması önerilmektedir (12). Ancak bizim hastamızda, semptomların şiddetli olmaması ve gebeliğe olabilecek olası etkilerinden dolayı parasetamol dışında medikasyon kullanılmamıştı.

Daha önceki yayınlarda, COVID-19'un gebelerin fetüslerinde abortus ve intrauterin büyüme kısıtlılığı gibi komplikasyonlara neden olabileceği öne sürülmüştür (13). Diğer taraftan, Woodworth ve ark. 5252 COVID-19'lu gebelerle yaptıkları çalışmalarında 20 haftadan önce gebelik kaybında anlamlı bir artış (%0.3) olmadığını bulmuşlardır (9). Literatürde birinci ve ikinci trimesterde COVID-19 ile enfekte olan gebelerdeki abortus oranlarıyla ilgili veriler sınırlıdır (9). Fetal büyüme kısıtlılığının diğer SARS enfeksiyonları ile ilişkisi daha önce tanımlanmıştır (14). Bu gebeliklerin plasentasında önemli histopatolojik değişiklikler mevcut olmasa da, plasenta yetmezliğine bağlı suboptimal fetal büyüme gerçekleşebilmektedir.

Çünkü, maternal COVID-19, akut ve kronik intervillöz inflamasyon, fokal avasküler villus ve daha büyük trombüs dahil olmak üzere uteroplasental vasküler malperfüzyon ile ilişkilendirilmiştir (15). Bu nedenle, COVID-19 enfeksiyonu olan gebelerin üçüncü trimesterden başlayarak ve semptomların düzelmesinden en az 14 gün sonra en az bir ultrasonografi ile fetal amnion sıvı hacminin değerlendirilmesi önerilmektedir. (16).

Enfekte gebelerde, özellikle pnömonisi olanlarda erken doğum ve sezaryen doğum sıklığının arttığı bildirilmiştir (10). Ancak, burada dikkat edilmesi gereken bulgu COVID-19'lu gebelerdeki yüksek erken doğum oranının kaynağı indüklenmiş veya planlı sezaryen doğum gibi iatrojenik doğumlardır. Risk ne olursa olsun, COVID-19'un doğum sonrası neonatal dönemde hafif bir solunum yolu hastalığı olarak ortaya çıktığını belirten birçok çalışmanın bulunması güven vericidir (17). Bundan başka, diğer enfeksiyonları olan gebelerde yapılan kohort çalışmalarında ilk trimesterde maternal piresiden kaynaklanan konjenital anomali risklerinin arttığı gösterilmemiştir (18). Ancak, çocukluk çağı dikkatsizlik bozuklukları muhtemelen fetal nöronlarda hipertermik hasarla ilişkili olarak daha yaygındır (19). SARS-COV-2 enfeksiyonunun gebelikteki vertikal geçiş olasılığının ve klinik özelliklerinin ilk kez araştırıldığı çalışmada SARS-COV-2'nin amnion sıvısı, kordon kanı ve neonatal sürüntülerde vertikal geçişini gösteren herhangi bir kanıt bulunamamıştır (4). Dong ve ark., SARS-CoV-2 ile enfekte annesi olan bir yenidoğanın doğumdan hemen sonra nazofarinks sürüntüsünde *gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu* ile virüs saptanmasına rağmen yenidoğan kanında virüse özgü IgM antikorların saptandığını bildirdi (20). COVID-19'lu gebelerden doğan infantlardan elde edilen kan örneklerinde IgM antikorlarının bulunması vertikal geçiş ihtimalini akla getirmektedir (20,21). Bu çalışmalarda yenidoğanların birinden 14 gün sonra tekrar edilen kan örneğinde hem IgM hemde IgG seviyelerinin azalma eğiliminde olması enfeksiyonun transplasental geçiş yoluyla gerçekleştiğinin güçlü bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (20,21). IgM'nin yapısından dolayı genellikle plasenta bariyerini geçmediği göz önüne alındığında, virüsün anneden fetüse dikey geçişine yanıt olarak fetüste IgM üretilmesi mümkün görülmektedir. Ancak, bu bulguyu kesin bir kanıt olarak değerlendirmek için erkendir çünkü yenidoğanda saptanan IgM geçişe izin veren plasental değişikliklerden veya yanlış pozitif testten de kaynaklanıyor olabilir. Literatürde, in utero enfeksiyonun gerçekleşebileceğini öne süren başka yayınlar da mevcuttur (9,10). Bu olguların bir kısmı yanlış pozitif test sonuçlarından kaynaklanıyor olabileceği gibi bir kısmı da fetüslere doğumdan hemen sonra enfeksiyonun bulaşmasıyla olabilir. Yakın zamanda, Hosier ve ark. şiddetli preeklamsi ve plasenta dekolmanı ile komplike olmuş 22 haftalık bir COVID-19 olgusunun plasentasında immünohistokimyasal boyama ile SARS-COV-2 tespit etmişlerdir (22).

Aynı yazarlar, viral tutulumun özellikle sinsityotrofoblastlarda yoğun olarak gözlendiğini bildirmişlerdir (22).

Kirstman ve ark., nazofaringeal sürüntü, anne sütü ve vajinal sürüntüde SARS-COV-2 RNA'sı bulunan bir gebenin plasentasında da SARS-COV-2 enfeksiyonuna bağlı olduğu düşünülen multipl infiltrasyon alanları saptamışlardır (23) SARS-COV-2 enfeksiyonunun intrauterin geçişi ile ilgili kesin mekanizmalar belirsiz olmasına rağmen, öne sürülen iki hipotez bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi, SARS-COV-2 için duyarlı bir yüzey reseptörü olan ACE-2'nin desidual hücrelerde, sinsityotrofoblastlarda, sitotrofoblastlarda, birincil ve ikincil villusun endotel ve vasküler düz kasında eksprese olmasıdır (24). Diğer bir hipotezde, COVID-19'lu gebelerde şiddetli maternal hipoksemiye bağlı plasental bariyerde hasar oluşmasıdır. COVID-19'lu gebelerden doğan infantlarda COVID-19 enfeksiyonunun genellikle hafif olarak seyretmesi bu hastalarda SARS-COV-2 viremisinin düşük ve geçici olduğunu düşündürmektedir (25). Çalışmaların yetersiz olmasından dolayı birinci ve ikinci trimesterdeki SARS-COV-2 enfeksiyonunun kötü fetal sonuçlarla ilişkisi belirsizliğini korumaktadır. Bu veriler ışığında, çalışmamızdaki gebede gerçekleşen fetal mortalitenin COVID-19 ile ilişkili koagülopati, plasental hipoksi, plasental viral enfeksiyon veya bu faktörlerin bir kombinasyonu sonucu meydana geldiği düşünülmektedir.

Çalışmamızın en önemli limitasyonu ise olgunun takipsiz olması ve yarı dudak anomali saptanmış olmasına rağmen fetal ölüme sebep olabilecek olası diğer ayırıcı tanılara gidilememesidir. Bu nedenle COVID-19 enfeksiyonu ile fetal ölüm arasındaki ilişkinin tespiti için daha fazla çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmayla COVID-19 hastalığının gebelerde herhangi bir klinik veya obstetrik patoloji olmadan fetal ölüme neden olabileceği gösterilmiştir. Bundan dolayı, elde edilen bulgular COVID-19'a bağlı gelişebilecek fetal ve maternal komplikasyonlar hakkında bilgi ve danışmanlık vermek amacıyla kullanılabilir. Ayrıca, çalışmamızı destekleyecek ve gebeliklerde COVID-19'un yönetimine yardımcı olabilecek daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hasta Onamı: Hastadan klinik bilgilerinin paylaşılacağı ile ilgili onam alınmıştır.

Kaynaklar

1. Poon LC, Yang H, Lee JC, Copel JA, Leung TY, Zhang Y, et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 doi: 10.1002/uog.22013.
2. Alfaraj S.H., Al-Tawfiq J.A., Memish Z.A. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: report of two cases and review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52:501–503.
3. Maxwell C, McGeer A, Tai KFY, Sermer M. No. 225-Management guidelines for obstetric patients and neonates born to mothers with suspected or probable Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) *J Obstet Gynaecol Canada*. 2017;39(39):e130-e17.
4. Chen W. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020;395(10226):809–815
5. Liu Y., Chen H., Tang K., Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infect*. 2020.
6. Zhang L., Zhang L., Jiang Y. Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 in Hubei Province. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2020;55:E009.
7. Chen S., Chen S., Huang B. Pregnant women with new coronavirus infection: a clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49:E005.
8. Levy A., Yagil Y., Bursztyn M., Barkalifa R., Scharf S., Yagil C. ACE2 expression and activity are enhanced during pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;295:1953–196133.
9. [Woodworth KR, Olsen EO, Neelam V, et al. Birth and Infant Outcomes Following Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy - SET-NET, 16 Jurisdictions, March 29-October 14, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69:1635.](#)
10. Jeong Yee, Woorim Kim, Ji Min Han, Ha Young Yoon, Nari Lee, Kyung Eun Lee, Hye Sun Gwak. [Clinical manifestations and perinatal outcomes of pregnant women with COVID-19: a systematic review and meta-analysis](#). *Sci Rep*. 2020; 10: 18126. Published online 2020 Oct 22. doi: 10.1038/s41598-020-75096-4
11. Hraiech S, Bourenne J, Kuteifan K, Helms J, Carvelli J, Gainnier M, Meziani F, Papazian L. Lack of viral clearance by the combination of hydroxychloroquine and azithromycin or lopinavir and ritonavir in SARS-CoV-2-related acute respiratory distress syndrome *Ann Intensive Care*. 2020 May 24;10(1):63
12. Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, Collier A-RY, Sen P, Blackburn BG, et al. Compassionate Use of Remdesivir in Pregnant Women With Severe Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Oct 8;
13. Guan W. Ni Z. Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020.
14. [Wong SF, Chow KM, Leung TN, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. Am J Obstet Gynecol 2004; 191:292.](#)
15. [Shanes ED, Mithal LB, Otero S, et al. Placental Pathology in COVID-19. Am J Clin Pathol 2020; 154:23.](#)
16. [Covid-19 and pregnancy. BMJ 2020; 369:m1672.](#)
17. Zhu H., Zhu H., Wang L., Fang C., Peng S. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020;9:51–60.
18. Sass L., Urhoj S.K., Kjærgaard J. Fever in pregnancy and the risk of congenital malformations: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17:413.
19. Gustavson K., Ask H., Ystrom E. Maternal fever during pregnancy and offspring attention deficit hyperactivity disorder. *Sci Rep*. 2019;9:9519
20. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, Yang J. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*. 2020:e204621. doi: 10.1001/jama.2020.4621.
21. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, Long X. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA*. 2020:e204861. doi: 10.1001/jama.2020.4861.
22. Hosier H, Farhadian SF, Morotti RA, Deshmukh U, Lu-Culligan A, Campbell KH, et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest*. 2020 Sep 1;130(9):4947-4953. doi: 10.1172/JCI139569. PMID: 32573498; PMCID: PMC7456249.
23. [Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. CMAJ 2020; 192:E647.](#)
24. [Smithgall MC, Liu-Jarin X, Hamele-Bena D, et al. Third-trimester placentas of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 \(SARS-CoV-2\)-positive women: histomorphology, including viral immunohistochemistry and in-situ hybridization. Histopathology 2020; 77:994.](#)
25. [Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA 2020; 323:1843.](#)

İntragastrik Balon Tedavisi Sırasında Gebelik Yönetimi Hakkında

Olgu Sunumu

A Case Report About Pregnancy While Intra-gastric Balloon Application

Ecenur VAROL*0000-0003-1276-7279

Sertaç Ata GÜLER*0000-0003-1616-9436

Nihat Zafer UTKAN*0000-0002-2133-3336

*Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kocaeli

Yazışma Adresi: Ecenur VAROL

Kocaeli Üniversitesi,

Tıp Fakültesi Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı,

Kocaeli,

E-mail adresi: ecenurvarol@gmail.com

Öz

Obezite; mortalite ve morbidite açısından çağımızın başta gelen sorunları arasında karşımıza çıkmaktadır. Obezite ve ilişkilendirildiği komorbid hastalıkların, multi milyar dolarlık halk sağlığı sorunu haline gelmesi nedeniyle, günümüzde obezite tedavisi oldukça önem kazanmaktadır. Obezite ve obezitenin yol açtığı sağlık sorunlarını önlemek için çeşitli yöntemler geliştirilmiş olup intragastrik balon uygulaması da bunlardan biridir. İntragastrik balon uygulaması güvenli ve kilo kaybı sağlayan efektif bir metottur. Ortalama 1 yıl süren intragastrik balon uygulaması sırasında hasta takibi oldukça önemlidir. Bu olgu sunumunda, obezite tedavisi için intragastrik balon uygulaması sırasında gebelik saptanan bir hastanın yönetimi ve takibi anlatılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Obezite; mide balonu; gebelik

Abstract

Obesity is one of the leading problems of the modern world. Because of obesity and obesity-related comorbidities is a multi-billion dollar public health disease; obesity treatment gains importance. Lots of methods have been developed to prevent health problems caused by obesity and intra-gastric balloon application is one of them. Intra-gastric balloon application is a safe and effective method for losing weight. Patient follow-up is very important during intra-gastric balloon application, which takes an average of one year. In this case report, the management and follow-up of a patient with pregnancy during intra-gastric balloon application for the treatment of obesity are described.

Keywords: Obesity; gastric balloon; pregnancy

Introduction

Obesity is becoming a huge health problem that is closely linked to morbidity and mortality. The rate is increasing in all over the world day by day (1). Obesity is a chronic metabolic condition that the probability of many diseases like hypertension, obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), diabetes mellitus type 2, and cardiac disorders increases. Because of obesity and obesity-related comorbidities is a multi-billion dollar public health disease; obesity treatment gains importance. Various methods have been developed to prevent these huge health problems. Some of them are surgical treatments like sleeve gastrectomy, gastric by-pass procedures but non-surgical auxiliary methods are also used like intra-gastric balloon application (2). According to The American Society of Metabolic and Bariatric Surgery data; these bariatric and metabolic procedures were applied to 228.000 patients in the United States in 2017 (3).

Geliş Tarihi:10/03/2021

Kabul Tarihi:07/04/2021

All becoming increasingly common in the world disease that obesity that affects also 1/3 of the adult population of Turkey (4) and various bariatric methods are applied to these patients. Although each method has its own adverse effects and complications, detailed observation before the procedure and regular follow-up after the procedure are important for minimizing these adverse effects. Intraağstrik balloon application is one of the important treatments in non-surgical auxiliary bariatric procedures. Careful follow-up of the physician is recommended to be successful in this treatment and to avoid complications. In this process, pregnancy appears as an important issue. In this case report, the management of the obese patient who became pregnant during intraağstrik balloon application is described. A written informed consent was signed by the patient for this case presentation.

Case Report

A 29-year-old female patient whose body mass index (BMI) 33,25 applied to our General Surgery Department Obesity and Metabolism Surgery Unit because of not losing weight despite diet and lifestyle changes. An obese patient who has menstrual irregularities underwent gastroscopy under 2 mg dornicum. The biopsy taken from gastric antrum result was *H. pylori* positive so she received amoxicillin and clarithromycin treatment for 2 weeks. After this treatment routine hemogram, β -hcg and, biochemistry test results were checked. Intraağstrik balloon application was planned for the patient by evaluating at the obesity multidisciplinary meeting. Complications that may occur in this intraağstrik balloon application were explained to the patient and the patient was told to avoid pregnancy during this process. After the patient's consent was taken, a Spatz Adjustable Balloon System (Spatz FGIA, Inc., NY, USA) for 12 months was placed under 2 mg dornicum and 1mg/kg propofol with a gastroscope. In the intraağstrik balloon, in case of perforating, 350 cc serum physiological was injected in methylene blue to provide urine by stimulating color. Monthly follow-up was planned for the patient whose 83 kilograms (kg) without clothes on the day of the procedure. On the first day of the application, the patient only consumed clear liquid. The patient who complained of vomiting 5 times on the first day and 2 times on the second day after the procedure did not recur after the 3rd day. She had a liquid diet between the second and fourth days, mash diet for 4 to 10 days. The patient who tolerated this gradually increased diet was started on a solid/normal diet after the 10th day. In the measurement performed as standardized settings on the first month after the procedure, the patient was found to be 78 kg by giving 5 kg. In the third month of the application, the patient was measured as 79 kg and the balloon was inflated to 500 cc due to an increase in the feeling of hunger.

One week after the intraağstrik balloon was inflated, the patient who was found to have a positive β -hcg test due to menstrual irregularity was evaluated with the obstetrician. In the abdominal ultrasonographic (USG) examination, a 13-week pregnancy was found. The patient was evaluated by the multidisciplinary obesity meeting consisting of an obstetrician, general surgery specialist and, endocrine specialist and a follow-up decision was taken. It was predicted that the anesthetic agents applied to the mother did not harm the baby by the "all or nothing rule" in the first two weeks after fertilization. Close follow-up with USG and NST every 15 days without removing the intraağstrik balloon by the council was recommended to the patient. The nausea of the patient who complained of nausea in the 16th week of the pregnancy was thought to be caused by pregnancy. However, it was decided to remove the intraağstrik balloon by endoscopic method, considering the risk of compression and preeclampsia to the baby at 23 weeks and 5 days. When the intraağstrik balloon was removed the 79 kg patient was followed until the end of the pregnancy. It was measured as 82 kg at 29 weeks of pregnancy and 87,2 kg at 37 weeks and 4 days. In the double and the quad tests, the patient who had no anomaly in the baby and brought 3370 gr healthy baby girl to 38 weeks and 1 day was measured as 84 kg after the birth. The mother was measured as 75 kg after the 25th days after the birth. The baby hasn't got any health problems.

Discussion

Weight loss has been found to improve comorbidity problems that are related to obesity or eliminate the problems totally. Various methods are used to achieve this and intraağstrik balloon application is one of them. Obesity, which is determined to affect more than 650 million people worldwide, is the most common health problem among women of reproductive age (5). Because of this reason bariatric procedures are generally applied to women of reproductive age (6). Intraağstrik balloon application is a safe and effective method for losing weight. The intraağstrik balloon is designed as a method that takes up space in the stomach and therefore reduces calorie intake by Nieben (7). Nausea and vomiting are among the most common complications in the intraağstrik balloon application, which is planned to reduce calorie intake thanks to its volumetric floor covering, which is inflated with 350 cc serum physiologic colored with methylene blue after being placed with gastroscope in the stomach (8). Nausea and vomiting are also the most common causes of early removal of the intraağstrik balloon (9). However, it should be kept in mind that nausea and vomiting may have other causes, the patient should be questioned especially in terms of an unexpected pregnancy. There are no publications detected in the literature about pregnancy during the intraağstrik balloon application. But there are some publications about pregnancy during the other bariatric treatments (10).

According to the conclusion drawn from these, it is not recommended to conceive the patient during intragastric balloon application. Especially intragastric balloon application increases the intraabdominal pressure of the patient, it is thought that it may affect the growth and development process of the baby by taking extra volumetric space in the abdomen. In our case report, the unexpected pregnancy of the patient who was administered an intragastric balloon due to obesity was detected. Follow-up and management of the patient after this stage were evaluated. The patient was closely monitored by the gynecology, endocrine specialist and, general surgeon specialist team, especially in order not to harm the mother and baby vitally and to have a healthy pregnancy process and at the same time not to stop the obesity treatment initiated. During the first six months of follow-up, it was observed that the intragastric balloon did not constitute an obstacle for the health and development of both mother and baby.

It is understood from the follow-up data that obesity treatment is also successfully continued during this period. However, in the 6th month, it was decided to terminate the procedure considering that the intragastric balloon could harm the development of the baby due to the volumetric effect on the abdomen.

In conclusion, as with other obesity treatment methods, pregnancy is not recommended during intragastric balloon application in terms of the metabolic change of the mother and the risk of the baby not developing. However, if an unexpected pregnancy occurs during the treatment, it is seen that there is no need to behave in a hurry in terms of termination of intragastric balloon application. It was shown in our case that intragastric balloon application in the first 6 months does not harm both the mother and the baby under close USG and NST follow-up, especially considering the continued treatment.

References

1. [NCD Risk Factor Collaboration \(NCD-RisC\)](#). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. [Lancet](#). 2016 Apr 2;387(10026):1377-1396.
2. [Itani MI](#), [Farha J](#), [Marrache MK](#), [Fayad L](#), [Badurdeen D](#), [Kumbhari V](#). The Effects of Bariatric Surgery and Endoscopic Bariatric Therapies on GERD: An Update [Curr Treat Options Gastroenterol](#). 2020 Jan 20. [epub ahead of print]
3. Estimate of Bariatric Surgery Numbers, 2011-2017. 2018 June 2018. Available from: <https://asmbs.org/resources/estimate-of-bariatric-surgery-numbers>.
4. [Satman I](#), [Omer B](#), [Tutuncu Y](#), [Kalaca S](#), [Gedik S](#), [Dinccag N](#), [Karsidag K](#), [Genc S](#), [Telci A](#), [Canbaz B](#), [Turker F](#), [Yilmaz T](#), [Cakir B](#), [Tuomilehto J](#); [TURDEP-II Study Group](#). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. [Eur J Epidemiol](#). 2013 Feb;28(2):169-180.
5. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. [BMJ](#). 2017 Feb 8;356:j1.
6. Johnson EE, Simpson AN, Harvey JB, [Lockett MA](#), [Byrne KT](#), [Simpson KN](#). Trends in bariatric surgery, 2002-2012: do changes parallel the obesity trend? [Surg Obes Relat Dis](#). 2016 Feb;12(2):398-404.
7. Nieben OG, Harboe H. Intraağrik balloon as an artificial bezoar for treatment of obesity. [Lancet](#). 1982;319(8265):198-199.
8. [Trang J](#), [Lee SS](#), [Miller A](#), [Cruz Pico CX](#), [Postoev A](#), [Ibikunle J](#), [Ibikunle CA](#). Incidence of nausea and vomiting after intraağrik balloon placement in bariatric patients - a systematic review and meta-analysis. [Int J Surg](#). 2018;57:22-29.
9. [Ienca R](#), [Giardiello C](#), [Scozzarro A](#), [di Cola RS](#), [Di Lorenzo N](#), [Juneja G](#), [Lopez G](#), [Badiuddin F](#). Improving Nausea and Vomiting Post-Elipse Balloon: a Novel Single -Dose Regimen of 300 mg Netupitant/0.5 mg Palonosetron Hydrochloride. [Obes Surg](#). 2019 Sep;29(9):2952-2956.
10. [Akhter Z](#), [Rankin J](#), [Ceulemans D](#), [Ngongalah L](#), [Ackroyd R](#), [Devlieger R](#), [Vieira R](#), [Heslehurst N](#). Pregnancy after bariatric surgery and adverse perinatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. [PLoS Med](#). 2019 Aug 6;16(8):e1002866.

Çocuklarda Nadir Bir Nazal Kavite Tümörü: Pyojenik Granülom

A Rare Nasal Cavity Tumor in Children: Pyogenic Granuloma

Ramazan YAVUZ* 0000-0001-9662-1087

Giresun Şebinkarahisar Devlet Hastanesi, Kulak Burun
Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği,
Giresun

Öz

Piyojenik granülom, mukoza ve cildi tutan, lobüler kapiller proliferasyon içeren benign tümördür. Nazal kavitede nadiren görülmektedir. Nazal kavitede, septum anteriorunda görülmekle birlikte nadiren lateral nazal duvarda konka kaynaklı görülebilmektedir. Burun tıkanıklığı ve epistaksis, nazal kavitede bulunan piyojenik granülomların belirtileri arasındadır. Her yaşta görülse de daha çok 3.ve 4. dekatta ve kadınlarda görülmektedir. Nazal kavite kitlelerinin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken bir patolojidir. Tedavide cerrahi total eksizyon yeterli olmaktadır. Bu yazıda epistaksis nedeniyle başvuran, lateral nazal duvardan kaynaklanan, lobuler kapiller hemanjioma tanısı konan 6 yaşındaki olgu literatür bilgisi eşliğinde sunuldu. Piyojenik granülom pediatrik yaş grubunda nadiren karşılaşılmaktadır. Ancak nazal kavite tümörlerinde piyojenik granülomun da düşünülmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Piyojenik Granülom, Epistaksis, Nazal Kavite

Abstract

Pyogenic granulomas are benign tumors that involve the mucosa and skin and contain lobular capillary proliferation. It is rarely seen in the nasal cavity. Although it is usually seen in the anterior of the septum, it can rarely be seen in the lateral nasal wall originated from concha. Nasal obstruction and epistaxis are symptoms of pyogenic granulomas in the nasal cavity. Although it is seen at all ages, it is mostly seen in the 3rd-4th decades and in women. Surgical total excision is sufficient for treatment. In this article, an 6-year-old patient who presented with epistaxis, was diagnosed with lobular capillary hemangioma originating from the lateral nasal wall is presented in the light of literature. Pyogenic granuloma is rarely encountered in the pediatric age group. However, it is recommended to consider pyogenic granuloma in cases with masses in the nasal cavity.

Keywords: Granuloma Pyogenicum, Epistaxis, Nasal Cavity

Yazışma Adresi: Ramazan YAVUZ

Giresun Şebinkarahisar Devlet Hastanesi,

Kulak Burun Boğaz Kliniği, Giresun,

e-mail adresi: drramazanyavuz@hotmail.com

Geliş Tarihi: 13/04/2021

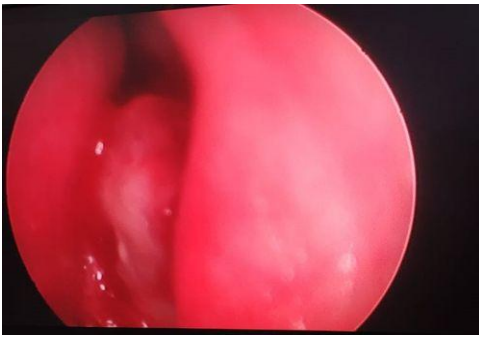
Kabul Tarihi:05/05/2021

Giriş

Lobüler kapiller hemanjioma olarak da bilinen piyojenik granülomlar(PG), sıklıkla deri ve muköz membranları etkileyen, nadiren nazal kavitede görülen benign tümörlerdir. Mikroskopik olarak lobüler yapıda kapiller proliferasyon görülür. Piyojenik granülom terimi aslında yanlış bir isimlendirme sonucu ortaya çıkmıştır. Çünkü tümörün histolojik özellikleri iyi tanımlanmıştır ve piyojenik bir enfeksiyon veya granüloamatöz reaksiyon yoktur. Tümör, sıklıkla üçüncü ve dördüncü dekatta görülmekle birlikte tüm yaşlarda görülebilir. Kadınlarda daha sık görülmektedir(1). Bu lezyonların etiyojisi hala tartışmalıdır. Ancak travma veya hormonal dengesizlik üzerinde durulan nedenlerdir. Çünkü bu lezyonlar genellikle travmadan sonra veya bazı kadınlar için hamilelik sırasında ortaya çıkar (2). Kolay kanayabilen, üzeri sıklıkla ülserle, genellikle kırmızı renkli, birkaç santimetreye ulaşabilen saplı veya sapsız lezyonlardır (1). Tedavisinde cerrahi eksizyon yeterlidir. Nüks nadirdir. Ayrıcı tanıda; Nazal polipler, Wegener hastalığı, sarkoidoz, skuamöz hücreli karsinom ve malign melanom gibi kitle lezyonları düşünülmelidir (2).

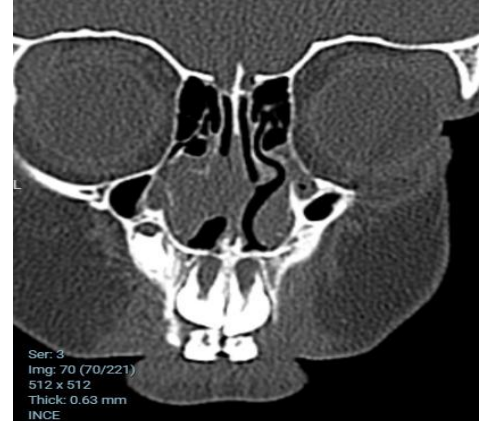
Olgu Sunumu

Öz geçmişinde herhangi bir hastalığı olmayan 6 yaşında çocuk hasta, son 10 gündür olan sol taraflı epistaksis şikayeti ile acil servise başvurdu. Ailesinde herhangi birinde malignite öyküsü olmayan hasta Kulak Burun Boğaz polikliniğine yönlendirildi. Tarafımıza başvuran hastanın anterior rinoskopik muayenesinde sol nazal kavite anteriorunda, üzeri hafif nekrotik, mor renkli kanamalı lezyon görüldü.(Şekil-1)



Şekil-1: Sol nazal kavite anteriorunda hemorajik kitle, endoskopik görüntüsü

Malign tümör olabileceği düşünülen lezyon için paranazal sinüs bilgisayarlı tomografisi çekildi. Bilgisayarlı tomografide lezyonun orta meaya sınırlı olduğu, herhangi bir kemik destrüksiyonu olmadığı ve paranazal sinüslerin salim olduğu görüldü. (Şekil-2)



Şekil-2: Paranazal sinüs bilgisayarlı tomografi, koronal kesitte nazal kavite anteriorunu dolduran lezyon

Hastaya hem tanı hem de tedavi amaçlı endoskopik eksizyonel biyopsi planlandı. GAA endoskopik bakıda lezyonun orta konka aksillası anteriorunda, lateral nazal duvardan kaynaklandığı görüldü. Eksizyonel biyopsi yapıldı. Orta meya doğal görüldü. (Şekil-3)



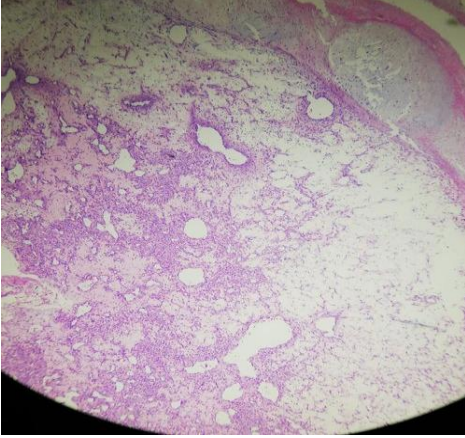
Şekil-3: Eksizyonel biyopsi sonrasında tümörün kaynak aldığı lokasyon, endoskopik görüntü

Çıkarılan 1.5 x 2 x 1 cm boyutlarında sert doku patolojiye gönderildi.(Şekil-4)



Şekil-4: 1.5 x 2 x 1 cm boyutlarındaki tümöral lezyonun eksizyon sonrasında görüntüsü.

Patolojisi piyojenik granülom olarak raporlandı. (Şekil-5)



Şekil-5: 100x büyütmede lobüle, ince duvarlı vasküler yapıları gösteren Hematoksilen & Eozin boyalı histolojik görüntü.

Postoperatif 1.ay ve 3.ay kontrollerinde kontrolünde orta meanın ve orta konka anteriorunun doğal olduğu görüldü. Nüks görülmedi.



Şekil-6: Postoperatif 3.ay görüntüsü. Doğal orta konka ve orta meaya görüntüsü, nüks izlenmedi.

Hastanın ailesinden yazılı onam alınarak olgu sunumu hazırlandı.

Tartışma

Piyojenik granülom, solunum ve sindirim sistemlerinin derisinde ve mukozasında oluşan iyi huylu, edinilmiş bir vasküler neoplazidir (3). Piyojenik granümler nazal kavitede nadiren görülür (2). Burun içerisinde septum veya konka kökenli olabilirler (6). Haftalar içinde semptom verecek kadar hızlı büyürler. Nadiren pürülan akıntı görülse de nazal obstrüksiyon ile birlikte görülen epistaksis en sık semptomudur (1). Bizim olgumuz 1 hafta içerisinde tekrarlayan epistaksis şikayeti ile başvurdu. Daha öncesinde herhangi bir şikayeti yoktu. Ailede bilinen ek hastalık veya malign tümör öyküsü yoktu. Hastada lateral nazal duvarda, orta konkanın anteriorunda saplı 1.5x2x1 cm'lik mor renkli bir kitle şeklinde görüldü. Piyojenik granülom her yaşta ortaya çıkmasına rağmen en sık üçüncü dekatta görülmekte ve kadınlarda daha sık görülmektedir. Pediatrik popülasyonda nadiren görülür. Pediatrik yaş grubunda görüldüğünde ise erkeklerde daha sıktır (2). Etiyolojisinde kronik lokal irritasyon, yabancı cisim, travma ve hormonal değişimler yer alabilir. Genellikle gebelerde hormonal uyarı sonucu gelişen formuna "granüloma gravidarum" denir ve en sık gingivada lokalize olan bu form doğum sonrası geriler (4). Sitogenetik çalışmalarda anjiyogenezis oluşumunu ve endotel proliferasyonunu düzenleyen genlerin bulunduğu 21. kromozomun uzun kolunda delesyon olduğu saptanmıştır (4). Ayırıcı tanısında nazal polipozis, sarkoidoz, Wegener granümatozisi, inverted papillom, kapiller hemanjiom, fibroma, lenfanjiom, leiomyoma, adenokarsinom, fibrosarkom, hemanjioperistoma, anjiyosarkom, hemanjiyosarkom, yassı hücreli karsinom ve yabancı cisimler düşünülmelidir (1). Piyojenik granümler endotel hücrelerinden oluşan proliferatif, lobüle kitlelerdir (5). Hemorajik ülsere görünümleri, unilateral lokalizasyonları ve büyüme hızları nedeniyle malignite düşündürülebilirler. Bu nedenle tedavi planlamadan önce BT yada MR çekilmesi yararlı olur. Nadiren kemik yapılarında erozyon septumda itilme gibi bazı malignite kriterleri görülebilir (1). Olgumuzda ülsere görünümlü kanamalı kitle görülmesi üzerine, malign tümöral lezyondan şüphelenildi. Paranasal sinüs bilgisayarlı tomografisi çekildi. Lezyonun orta meaya sınırlı olduğu görüldü. Kemik erozyonu görülmedi. Tedavide temiz cerrahi sınırla total eksizyon tercih edilir. Nüks nadirdir. Nüks durumunda koterizasyon, CO2 lazer, steroidler, skleroterapi, gümüş nitrat kullanılabilir (5). Eksizyon sırasında sağlam mukoza sınırı oluşturulmaması ve perikondriyumun alınmaması nüks riskini artıran başlıca faktörlerdir. Bu nedenle total eksizyon yapılabilmesi, kanama kontrolünün sağlanması açısından eksizyonun endoskopi yardımıyla yapılmasını öneren yayınlar mevcuttur (2). Hastamızın öyküsünde travma, lokal irritasyon yada hormonal değişimi düşündürülecek herhangi bir neden yoktu. Epistaksis ile başvurmuş pediatrik yaş grubundaki olgumuzda, tek taraflı, mor renkte, üzeri ülsere kitlenin tanısı ve tedavisi amacıyla total eksizyonu tercih ettik. Hastanın postoperatif üç aylık takibinde nüks saptamadık. Yazımızda epistaksis nedeniyle başvurmuş olan 6 yaş hastanın, ayırıcı tanısında literatürde pediatrik yaş grubunda nadir görülen piyojenik granülomun da neden olabileceği vurgulanmakta ve ayırıcı tanıda akılda tutulması gerektiği belirtilmektedir.

Kaynaklar

- 1-Elsürer Ç, Erdur Ö, Dağistan H, Bozkurt MK, Kibar E, Karabağlı P. Endoscopic excision of recurrent nasal septal pyogenic granuloma. Praxis Of Otorhinolaryngology. 2016;4(2):81-4.
- 2- Hamit B, Bilici S, Yiğit Ö, Bozkurt ER. Pyogenic Granuloma of the Middle Turbinate: A Rare Location. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi. 2016; 24 (1):29-32.
- 3-Hsu IH, Liao LJ, Lou PJ, Shih JC. Pyogenic Granuloma of the Nasal Cavity: An Unusual Complication of Pregnancy. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. 2005; 44:101-4.
- 4- Doğan I, Büyüklü F. Pyogenic Granuloma in the Nasal Septum: A Case Report. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2011;(2):43-5.
- 5-Yıldız E, Yavaş BD, Ulu Ş, Kahveci OK. Pyogenic Granuloma of Nasal Septum: A Case Report. Eurasian Journal of Medical and Investigation. 2019; 3(4): 340-2.