



EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ

MEDICAL JOURNAL OF AEGEAN CLINICS

Cilt /No: 59

Sayı/No: 3

Aralık/ December 2021

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

KLİNİK ÇALIŞMALAR/ CLINICAL TRIALS

1. Research of Atherosclerotic Biomarkers in Contrast Layering Cases

Osman PIRHAN ve Ark.

2. Gastroduodenal Ulcer Perforations In The Elderly Patient Population

Ümit TURAN ve Ark.

3. Kolorektal Cerrahide Stoma Çapına Etki Eden Faktörler

Şeref DOKÇU ve Ark.

4. Investigation of Left Ventricular Systolic and Diastolic Functions Before and After Levosimendan Administration in Patients with Heart Failure

Ferhat YURDAM ve Ark.

5. Özofagus Atrezili Çocuklarda Beslenme ve Büyümenin Değerlendirilmesi

Betül AKSOY VE Ark.

6. Spermatozoadaki DNA Hasarı ve Oksidatif Stresin Önemi ve Bunların Spermiyogram Parametreleri ile İlişkisi

Kaan OSMANAGAOĞLU ve Ark.

7. Evaluation of Satisfaction in Patients Undergoing Nasal Filler

Ozan KUDUBAN ve Ark.

8. Evaluation of the Efficacy and Safety of D-Colefor (25-OH Vitamin D) Patients

Barış SARIKAKALI ve Ark.

9. Y-V Anoplasti: Konjenital Anal Malformasyon Sonrası Gelişen Postoperatif Anal Stenoz ve İnkontinansın Düzeltilmesi

Alev SÜZEN ve Ark.

10. Bittisel Kaynaklı Kanama Durdurucu Ankaferd Blood Stopper®'in Antimikrobiyal Etkinliğinin İntraabdominal Sepsis Modelinde Deneysel Olarak Araştırılması

Kemal AKARAKAYA ve Ark.

11. Incidence of Hypertension and Associated Factors in Children with Unilateral Multicystic Dysplastic Kidney Disease

Defne AY TUNCEL ve Ark.

12. Diagnosis and Treatment Process of Infected Health Care Workers in Gaziosmanpaşa TRH in the COVID 19 Outbreak

Mustafa ÇALIK ve Ark.

13. Effect of Covid-19 Pandemic and CoronaVac Vaccine on Blood Pressure Regulation in Chronic Hypertensive Patients

Oktay ŞENÖZ ve Ark.

14. Besin Alerjili İnfantlarda Laboratuvar Testlerinin Karşılaştırılması

Özlem SANCAKLI

15. Posterior Stabilizasyon Cerrahisinde Uygulanan Antibiyotik Profilaksisinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Muhammed Fatih SARI ve Ark.

16. Rahimîçi Araç Kullanımının Sıvı Bazlı Sitolojiye Yansıyan Bulguları

Selma ŞENGİZ ERHAN

17. Comparison Between Carpal Tunnel Syndrome and Individuals With Symptoms Of Obsessive-Compulsive Disorder

Meliha GÜNDAĞ PAPAKER ve Ark.

18. Myom Dokusu İle Komşu Normal Myometriumda mRNA Karşılaştırması

Paşa ULUĞ ve Ark.

19. Duodenal Ülser Perforasyonlarında Uygulanacak Cerrahi Seçimi Ve Mortalite Etkenleri

Selda GÜCEK HACIYANLI ve Ark.

20. The Effect of Bishop Score and Posterior Cervical Angle on the Success of Birth Induction Due to Over 41 Weeks Pregnancy

Mehmet Ferdi KINCI ve Ark.

OLGU SUNUMLARI/CASE REPORTS

1. A Rare Pathology: Cystic Lymphangioma of the Adrenal Gland

Emine Özlem GÜR ve Ark.

EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ

THE MEDICAL JOURNAL OF AEGEAN CLINICS

Baş Editör / Editor-in-chief

Prof. Dr. A. Akın SİVASLIOĞLU

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

İngilizce Dil Editörü/ English Language Editor

Doç. Dr. Yelda DERE

*Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi*

İstatistik Editörü/Statistical Editor

Prof. Dr. Eray ÇALIŞKAN

VM Kocaeli Medical Park Hastanesi

«EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİMİZ HAKEMLİ BİR DERGİDİR»

Dergimizin Amacı:

Akademik Çalışmaların Tüm Hekimlere Duyurulması

Dergimizin Kapsamı:

Tüm Klinik Ve Temel Tıp Bilimleri

Sahibi /Owner

İzmir Hastanelerine

Yardım ve Bilimsel

Araştırmaları Teşvik

Derneği Adına

On behalf of the Society of

Aid to Hospitals of İzmir

and Fosterage of Scientific

Investigations

Dr. İlgül BİLGİN

Dernek Başkanı

Chairman of the society

Sorumlu Müdür /Director in charge

Dr. A.Akın SİVASLIOĞU

Yönetim Adresi/ Administration address

177/7 Sok. No:1 D:1 Yeşilyurt

Tel: 0 232 244 34 38

Dökümantasyon ve Tasarım

Documentation and Design

Ash 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 DODİ-*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. Erdiç KAMER-*Tepecik.E.A.Hast., Genel Cerrahi Kliniği Kliniği*
Doç. Dr. Volkan KARAÇAM- *Dokuz Eylül Ünv. Hastanesi, Göğüs Cer. ABD.*
Doç. Dr. Kenan KARBEYAZ- Eskişehir Osmangazi Ünv. Adli Tıp A.B.D.
Doç. Dr. İbrahim KARAMAN -Erciyes Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji A.B.D.
Prof. Dr. Ali KARAKUZU- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Dermatoloji Kliniği*
Doç. Dr. Kaan KATIRCIOĞLU- *İ.K.Ç.Ünv.A.E.A.Hast., Anesteziyoloji Reanimasyon Kliniği*
Uzm. Dr. Uğur KOCA - *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD.*
Doç. Dr. Kuntay KOKANALI -SBÜ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Prof. Dr. Gülnihal KUTLU – *Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Nöroloji ABD.*
Prof. Dr. Mehmet KÖSEOĞLU- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Biyokimya Laboratuvarı*
Prof. Dr. Mehmet KIZILKAYA- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Kliniği*
Prof. Dr. Yakup KUMTEPE-*Erzurum Atatürk Ünv., Kadın Doğum Kliniği*
Doç. Dr. Levent METE- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Psikiyatri Kliniği*
Prof. Dr. Okay NAZLI- *Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Genel Cerrahi ABD.*
Prof. Dr. Haşim OLGUN- *Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Çocuk Kardiyoloji ABD.*
Prof. Dr. Orhan OYAR- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Radyoloji*
Doç. Dr. Ali ÖLMEZOĞLU- Celal Bayar Ünv. Tıp Fakültesi Radyasyon Onkoloji
Prof. Dr. F. Esra ÖZER-*Muğla Sıtkı Koçman Ünv. Neonatoloji Kliniği*
Prof. Dr. Behzat ÖZKAN- *İstanbul Medeniyet Ünv., Çocuk Endokrinoloji*
Prof. Dr. Peter PETROS- *UNSW Academic Dept. Of Surgery St Vincent's Clinical School, University of Western Australia*
Prof. Dr. Ercan PINAR- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., KBB Kliniği*
Dr. Öğrt. Üyesi Ercan SARUHAN - *Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Tıbbi Biyokimya AD.*
Prof. Dr. İlknur AKYOL SALMAN -Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Göz Kliniği
Doç. Dr. Taylan Özgür SEZER -Ege Ünv. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D.
Prof. Dr. İbrahim Muhittin ŞENER- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Ortopedi Kliniği*
Uzm. Dr. Atilla ŞENCAN- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği*
Op. Dr. Bekir TATAR- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., KBB Kliniği*
Doç. Dr. Fatma TATAR- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Genel Cerrahi Kliniği*
Doç. Dr. Mesut TAHTA- İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji A.B.D.
Prof. Dr. Yusuf TAMAM- Dicle Ünv. Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Kliniği
Doç. Dr. Cengiz TAVUSBAY- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Genel Cerrahi Kliniği*
Doç. Dr. Cihan TUĞRUL- Hitit Ünv. Kadın Hast. A.B.D.
Doç. Dr. Tuba TUNCEL- İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı
Doç. Dr. Nesrin TÜRKER- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., İntaniye Kliniği*
Op. Dr. Dilek UYSAL- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Kadın Doğum Kliniği*
Prof. Dr. Harun ÜÇÜNCÜ- *Muğla Sıtkı Koçman Ünv., KBB ABD.*
Prof. Dr. Erden Erol ÜNLÜER- *Uşak Ünv. A.E.A.Hast., Acil Tıp ABD.*
Prof. Dr. Nurettin ÜNAL- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Çocuk Kardiyolojisi*
Prof. Dr. Bülent ÜNAL -Osman Gazi Üniversitesi, Genel Cerrahi A.B.D.
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Gökhan ÜNSAL -Adnan Menderes Ünv. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D.
Dr. Öğr. Üyesi İlkin YERAL - Kırıkkale Ünv. Kadın Hast. A.B.D.
Doç. Dr. Aşkın YILDIZ- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Kadın Doğum Kliniği*
Doç. Dr. Seyran YİĞİT- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Patoloji Laboratuvarı*
Doç. Dr. Süreyya GÜL YURTSEVER- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Mikrobiyoloji Laboratuvarı*
Doç. Dr. Derya ARSLAN YURTLU - İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon A.B.D.

GENEL BİLGİLER

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

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

BİLİMSEL SORUMLULUK

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

ETİKSEL SORUMLULUK

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

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

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

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

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

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

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

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

YAZIM DİLİ

Derginin resmi dilleri Türkçe ve İngilizce'dir. Türkçe metinlerde Türk Dil Kurumu'na (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'yı, 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 ldhdergi@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 sınanıldığını 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 paragrafla 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 SİVASLIOĞLU

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/ tablolar 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 yayıncıya değerlendirme altında olmamalıdır.
- Makalenin yayınlanması ile ilgili diğer yazar onaylarından gönderen yazar sorumludur.
- Belirli bir kurum tarafından desteklenen yazılar için gerekli kurum onayının alınmasından yazarlar sorumludur.
- Yazarların 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 Skleroz Dönüşümde Manyetik Rezonans Görüntülemenin Belirleyici Rolü

Ali BİGE*0000-0212-4444-0717

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

**

Yazışma Adresi: Ali BİGE

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,

Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ZONGULDAK

Gsm: 0532 0000000

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 ihdhergi@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. Akin SIVASLIOĞLU

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 yayınlanmamış ve şu anda başka bir dergi veya herhangi bir yayıncıya değerlendirme altında olmamalıdır.
- Makalenin yayınlanması 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 Skleroz 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 0000000

e-mail adresi: alibige@gmail.com

KLİNİK ÇALIŞMALAR/ CLINICAL TRIALS

1. Research of Atherosclerotic Biomarkers in Contrast Layering Cases.....	256
Kontrast Layering Olgularında Aterosklerotik Biyobelirteçlerin Araştırılması	
Osman PIRHAN, Sebnem TEKİN NEJMANI, Abdulcelil Sait ERTUĞRUL, Mustafa Hakan SAHİN, Dilay KARABULUT, Mustafa Feridun KOŞAR	
2. Gastroduodenal Ulcer Perforations In The Elderly Patient Population.....	264
Yaşlı Hasta Popülasyonunda Gastroduodenal Ülser Perforasyonları	
Ümit TURAN, Hüseyin KILAVUZ	
3. Kolorektal Cerrahide Stoma Çapına Etki Eden Faktörler.....	269
The Factors Affecting The Stoma Diameterin Colorectal Surgery	
Şeref DOĞU, Bengi BALCI, Mehmet Ali ÇAPARLAR, Özhan ÇETİNDAG, Musluh HAKSEVEN	
4. Investigation of Left Ventricular Systolic and Diastolic Functions Before and After Levosimendan Administration in Patients with Heart Failure.....	273
Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Levosimendan Verilmesi Öncesi ve Sonrası Sol Ventrikül Sistolik ve Diastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinin Araştırılması	
Ferhat YURDAM, Zeynep YAPAN EMREN, Oktay ŞENÖZ	
5. Özofagus Atrezili Çocuklarda Beslenme ve Büyümenin Değerlendirilmesi.....	278
Evaluation of Nutrition and Growth in Children with Esophageal Atresia	
Betül AKSOY, Mustafa Onur ÖZTAN, Yeliz Çağan APPAK, Tunç ÖZDEMİR, Maşallah BARAN, Gökhan KÖYLÜOĞLU	
6. Spermatozadaki DNA Hasarı ve Oksidatif Stresin Önemi ve Bunların Spermioyogram Parametreleri ile İlişkisi.....	284
The Value of Oxidative Stress and DNA Damage in Spermatozoa and Their Relationship with Spermioyogram Parameters	
Kaan OSMANAGAOGLU, Alexine MESSIAEN, Frederik MAHIEU, Wim DECLEER, Mustafa DEMİR, Bulent YILMAZ	
7. Evaluation of Satisfaction in Patients Undergoing Nasal Filler.....	294
Burun Dolgusu Uygulamalarında Hasta Memnuniyetinin Değerlendirilmesi	
Ozan KUDUBAN, Selma DENKTAŞ KUDUBAN	
8. Evaluation of the Efficacy and Safety of D-Colefor (25-OH Vitamin D) Patients.....	300
D-Colefor (25-OH Vitamin D) Kullanmış Hastalarda Etkinlik ve Güvenliğinin Değerlendirilmesi	
Barış SARIKÇALI, Gülhan DUMAN, Hasan TUNAHAN	
9. Y-V Anoplasti: Konjenital Anal Malformasyon Sonrası Gelişen Postoperatif Anal Stenoz ve İnkontinansın Düzeltilmesi.....	304
Y-V Anoplasty: Correction of Anal Stenosis and Incontinence due to Congenital Anal Malformation Repair	
Alev SÜZEN, Süleyman Cüneyt KARAKUŞ	
10. Bitkisel Kaynaklı Kanama Durdurucu Ankaferd Blood Stopper®'in Antimikrobiyal Etkinliğinin İntraabdominal Sepsis Modelinde Deneysel Olarak Araştırılması.....	309
Experimental Investigation of the Antimicrobial Efficacy of Herbal Based Bleeding Stopper Ankaferd Blood Stopper® in an Intra-abdominal Sepsis Model	
Kemal KARAKAYA, Elif AKTAŞ, Volkan HANCI	
11. Incidence of Hypertension and Associated Factors in Children with Unilateral Multicystic Dysplastic Kidney Disease.....	315
Tek Taraflı Multistikistik Displastik Böbrek Hastalığı Olan Çocuklarda Hipertansiyon Sıklığı ve Buna Etkili Faktörler	
Defne AY TUNCEL, Aysun KARABAY BAYAZIT, Ali ANARAT	
12. Diagnosis and Treatment Process of Infected Health Care Workers in Gaziosmanpaşa TRH in the COVID 19 Outbreak.....	321
COVID 19 Salgınında Gaziosmanpaşa EAH' nde Enfekte Sağlık Çalışanlarının Tanı ve Tedavi Süreci	
Mustafa ÇALIK, Serpil SOYUDOĞRU, Mercan BAŞPINAR, Okcan BASAT	
13. Effect of Covid-19 Pandemic and CoronaVac Vaccine on Blood Pressure Regulation in Chronic Hypertensive Patients.....	327
Covid-19 Pandemisi ve CoronaVac Aşısının Kronik Hipertansif Hastalarda Tansiyon Regülasyonu Üzerine Etkisi	
Oktay ŞENÖZ, Zeynep YAPAN EMREN, Ahmet ERSEÇGİN, Ferhat Siyemend YURDAM, Ecem GÜRSES, Yusuf DEMİR	
14. Besin Alerjili İnfantlarda Laboratuvar Testlerinin Karşılaştırılması.....	334
Comparison of Laboratory Tests in Infants with Food Allergy	
Özlem SANÇALI	
15. Posterior Stabilizasyon Cerrahisinde Uygulanan Antibiyotik Profilaksisinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi.....	339
Retrospective Evaluation of Applied Antibiotic Profilaxis in Posterior Stabilization Surgery	
Muhammed Fatih SARI, Mete RÜKŞEN, Ali AKAY	
16. Rahimiçi Araç Kullanımının Sıvı Bazlı Sitolojiye Yansıyan Bulguları.....	343
The Findings Of The Use Of Intrauterine Device Reflected in Liquid-Based cytology	
Selma ŞENGİZ ERHAN	
17. Comparison Between Carpal Tunnel Syndrome and Individuals With Symptoms Of Obsessive-Compulsive Disorder.....	349
Karpal Tünel Sendromu ile Obsesif Kompulsif Hastalık Semptomları Arasındaki İlişki	
Meliha GÜNDAĞ PAPAĞER, Anas ABDALLAH, M.Hakan SEYİTHANOĞLU, Engin CAN, Yıldızhan ŞENGÜL, Aygül TANTİK PAK	
18. Myom Dokusu İle Komşu Normal Myometriumda mRNA Karşılaştırması.....	354
mRNA Comparison of Myoma Tissue and Adjacent Normal Myometrium	
Paşa ULUĞ, Gökalep ÖNER, Tunay KİREMİTLİ, Sevil KİREMİTLİ, Kemine UZEL	
19. Duodenal Ülser Perforasyonlarında Uygulanacak Cerrahi Seçimi Ve Mortalite Etkenleri.....	358
Surgery Selection and Mortality Factors in Duodenal Ulcer Perforations	
Selda GÜCEK HACİYANLI, Nihan ACAR, Feyyaz GÜNGÖR, Hüda GENÇ, Mehmet HACİYANLI	
20. The Effect of Bishop Score and Posterior Cervical Angle on the Success of Birth Induction Due to Over 41 Weeks Pregnancy.....	363
Bishop Skoru ve Posterior Serviks Açısının 41 Hafta Üzerindeki Gebeliklerde İndüksiyon Başarısını Değerlendirmedeki Yeri	
Mehmet Ferdi KINCI, Özge ŞEHİRLİ KINCI, Kazım Emre KARAŞAHİN	

OLGU SUNUMLARI/CASE REPORTS

1. A Rare Pathology: Cystic Lymphangioma of the Adrenal Gland.....	371
Nadir Bir Patoloji: Adrenal Bezin Kistik Lenfanjiyomu	
Emine Özlem GÜR, Serkan KARAIŞLI, Turan ACAR, Selda GÜCEK HACİYANLI, Demet ARIKAN ETİT, Mehmet HACİYANLI	

Research of Atherosclerotic Biomarkers in Contrast Layering Cases

Kontrast Layering Olgularında Aterosklerotik Biyobelirteçlerin Araştırılması

Osman PİRHAN* 0000-0002-4977-3958
Sebnem TEKİN NEİJMANN ** 0000-0002-5422-5067
Abdulcelil Sait ERTUĞRUL* 0000-0002-6175-0556
Mustafa Hakan SAHİN* 0000 0002 6462 3392
Dilay KARABULUT*0000-0003-1896-0096
Mustafa Feridun KOŞAR* 0000-0001-6602-4863

*Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Research and Training
Hospital, Department of Cardiology Istanbul, Turkey
**Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Research and Training
Hospital, Department of Clinical Biochemistry,
Istanbul, Turkey

Yazışma Adresi: Osman PİRHAN
Adres: Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Kardiyoloji Bakırköy, İstanbul
e-mail: opirhan@gmail.com

Abstract

Background: Many biomarkers such as High-sensitive C-Reactive protein (hsCRP); Interleukin 1 beta (IL-1 β); Interleukin 6 (IL-6); Soluble CD40 Ligand (sCD40L); and Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂ (Lp-PLA2) are considered to be involved in early stages of atherosclerosis. Contrast layering (CL) phenomenon is suggested to detect early atherosclerosis. The first aim of this study was to investigate the relationship between CL and some atherosclerotic biomarkers seen in atherosclerosis process. Secondly, we aimed to reveal the relationship between the intensity and severity of the CL phenomenon and the biomarker levels.

Methods: The levels of hsCRP, IL-1 β , IL-6, sCD40L and Lp-PLA2 were measured using the method of the quantitative sandwich enzyme immunoassay according to manufacturer's instructions. Contrast layering is defined as the relatively late clearance of the injected contrast medium from normal coronary artery segments with normal TIMI flow, without any atherosclerotic lesion or dissection during coronary angiography. This study included 1723 patients who underwent elective coronary angiography in our clinic. In 50 of these patients, a contrast layer was detected and included in the study group. 37 patients with normal coronary angiography were included in the control group.

Results: Atherosclerotic biomarker levels were found to be higher than all biomarker levels in the CL group compared to the control group. The difference in all biomarker levels between CL group and control group except IL-6 was statistically significant. Contrast layering was detected in one vessel in 20 patients (40%), in two vessels in 21 patients (42%) and in three vessels in 9 patients. The mean CL length in the CL group was 79,1 $\pm$ 40,8 (mm) (range 9,7-200 mm), the average number of CL frames was 68,2 $\pm$ 35,5 (range 10-153 frames). No statistically significant difference was observed between biomarkers and the number of frames and the length of CL.

Conclusions: Our results show that there is a relationship between CL phenomenon and atherosclerosis on the basis of all biomarkers except IL-6. However, we could not find a relationship between the biomarker levels and the number of vessels, the length of the CL and CL frame number.

Keywords: Atherosclerosis; Biomarkers; Contrast Layering

Öz

Amaç: Yüksek duyarlı C-reaktif protein (hsCRP); interleokin 1 beta (IL-1 β); interleokin 6 (IL-6); çözünürCD40 Ligand (sCD40L) ve lipoprotein-Associated fosfolipaz A₂ (Lp-PLA2) gibi biyobelirteçlerin aterosklerozun erken evrelerinde yer aldığı bilinmektedir. Kontrast Layering (CL) fenomeni ile ateroskleroz varlığı arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Biz bu çalışmada öncelikle, ateroskleroz sürecinde rolü olan biyobelirteçler ile CL arasındaki ilişkiyi göstermeyi hedefledik. İkinci olarak ise CL fenomeninin şiddeti ile biyobelirteç seviyeleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

Yöntemler: hsCRP, IL-1 β , IL-6, çözünür sCD40L ve Lp-PLA2 seviyeleri enzim immünoassay yöntemi kullanılarak ölçüldü. CL fenomeni koroner anjiyografi sırasında herhangi bir aterosklerotik lezyon veya diseksiyon olmaksızın, normal TIMI akışı olan normal koroner arter segmentlerinde enjekte edilen kontrast maddenin nispeten geç temizlenmesi olarak tanımlanır. Bu çalışmaya kliniğimizde elektif koroner anjiyografi yapılan 1723 hasta dahil edildi. Bu hastaların en az bir koroner arterde kontrast tabakalanma tespit edilen hastaları çalışma grubuna dahil edildi. Normal koroner anjiyografili 37 hasta ise kontrol grubuna dahil edildi.

Bulgular: Çalışmada araştırılan aterosklerotik biyobelirteç düzeylerinin tamamı CL grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksek ölçüldü. IL-6 dışındaki tüm biyobelirteç seviyelerindeki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. CL, 20 hastada (%40) bir damarda, 21 hastada (%42) iki damarda ve 9 hastada üç damarda tespit edildi. CL grubunda ortalama CL uzunluğu 79,1 $\pm$ 40,8 (mm) (aralık 9,7-200 mm), ortalama frame sayısı 68,2 $\pm$ 35,5 (aralık 10-153 frame) idi. Biyobelirteçler ile CL uzunluğu ve frame sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.

Sonuç: Biz bu çalışmada aterosklerotik biyobelirteçler temelinde CL fenomeni ile ateroskleroz arasında bir ilişki olduğunu gösterdik. Bununla birlikte, biyobelirteç seviyeleri ile damar sayısı, CL uzunluğu ve CL frame sayısı arasında bir ilişki bulamadık.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz; Biyobelirteçler; Kontrast Tabakalanma

Introduction

Atherosclerosis is the most common cause of coronary artery disease (CAD), and is the most common cause of death in the world [1]. Due to high threat of morbidity and mortality, early diagnosis of CAD has become more important. There are numerous studies and publications in the literature on this subject. Contrast layering (CL) phenomenon entered the literature for the first time with a study conducted in our clinic [2]. This situation, which is suggested to detect early atherosclerosis, has been defined as late clearance of the contrast agent from the vascular wall, which appears normal during coronary angiography.

Many biomarkers are known to have effects throughout the atherosclerotic process. Some of these biomarkers appear considerably early. High Sensitive C-Reactive protein (hsCRP) is a primitive acute phase inflammatory protein, and its release increases in situations such as acute trauma, infection, inflammatory diseases, necrosis, malignancy and pregnancy [3]. Numerous studies on healthy volunteers have reported that increased hsCRP predicts the development of cardiovascular events [4]. Also, there is a positive correlation between hsCRP levels and the severity of atherosclerosis [5]. Interleukin 1 beta (IL 1 β) is a glycoprotein, and is thought to play an important role in the development of atherosclerosis with several different mechanisms [6, 7]. Increased IL 1 β raises adhesion of IL 1 endothelial cells to leukocytes [8]. It also enhances endothelial cell procoagulant activity and affects lipid metabolism [9, 10, 11]. Interleukin 6 (IL-6) is another cytokine considered to be involved in the process of atherosclerosis, and increased IL-6 level has been associated with increased cardiovascular mortality [12]. IL-6 matrix metalloproteinase can also lead to the release of TNF α and MCP-1, leading to plaque instability [13,14]. Soluble CD40 Ligand (sCD40L) is a proinflammatory marker whose role has been demonstrated in the development of atherosclerosis and plaque instability [15,16]. Additionally, CAPTURE study researchers showed that elevated sCD40L level was associated with 6-month-deaths and nonfatal MI [17]. Another biomarker, lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), is a member of the phospholipase superfamily, also known as the platelet activating factor acetylhydrolase. Lp-PLA2 is a determining enzyme in the development of atherosclerosis and plays a role in LDL oxidation and platelet activation [18]. There is a relationship between Lp-PLA2 in the coronary circulation and the development of early atherosclerosis [19].

In this study, we first investigated the relationship between CL, which is a newly identified and remarkable finding, and atherosclerotic biomarkers. Secondly, we aimed to reveal the relationship between the intensity and severity of the CL phenomenon and the biomarker levels.

Methods and Materials

Patient Selection

Between October 2014 and November 2016, 1723 patients who underwent elective coronary angiography in our clinic were included in this study. Patients showing coronary angiography indications of CCS 2-3 angina, proven myocardial ischemia according to noninvasive tests (exercise treadmill, myocardial perfusion scintigraphy, etc.) were our criteria of election. Angiography images were scanned by two different cardiologists with sufficient invasive experience. Contrast layering was detected in 50 of these patients, and included in the study group. 37 patients with normal coronary angiography were included in the control group. Patients under 18 years of age, those with known coronary artery disease, those with suspected acute coronary syndrome, patients with severe valvular pathology and severe rhythm disorder, known liver and kidney failure, patients with coronary slow flow phenomenon, history of inflammatory disease were excluded.

A written consent was obtained from all the patients after being informed about the study. This study complies with the Declaration of Helsinki principles and has been approved by institutional review board and ethics committee of Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Education and Research Hospital.

Coronary angiography

Coronary angiography was performed via the femoral approach using the Judkins technique. Injection of contrast medium (Iopromide, Ultravist-370; Schering AG, Berlin, Germany) was carried out by an automatic injector (Medrad Mark V ProVis, Connecticut, USA) at a speed of 3 to 4 mL/sec for the left coronary artery and 2 to 3 mL/sec for the right coronary artery (RCA). The CAG was recorded at a speed of 30 frames/sec. The TIMI (thrombolysis of myocardial infarction) frame counts were calculated in order to exclude slow coronary flow phenomenon. The imaging series were continued until the coronary sinus washed out.

Contrast layering is defined as the relatively late clearance of the injected contrast medium from coronary artery segments, which is otherwise normal, that is: with normal TIMI flow, without any atherosclerotic lesion or dissection. After the clearance of the given contrast agent from the vascular lumen, the contrast agent image suspended on the wall was counted as frame by frame, and the length of the CL in which the contrast agent remained attached along the vessel wall was measured in mm.

Transthoracic echocardiography

All patients were studied by conventional transthoracic echocardiography with 2.25- or 3.5 -MHz phased-array transducers and standard techniques including multiple left parasternal and apical views echocardiograms were performed by GE Vivid 7 Ultrasound Machine (Boston, Massachusetts, USA).

Biochemical analysis

Blood was collected from 50 patients with CL subjects (mean (SD) age: 53,7 years) and 37 normal coroner angiography control subjects (mean (SD) age 54,5 years) by routine phlebotomy (the antecubital vein) into 5 ml gel separator tubes (2 of them) (Becton Dickinson (BD), NJ,USA) and tubes were left for clotting about 45 minutes at room temperature before centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes. Fasting glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglyceride, hsCRP and glycohemoglobin (HbA1c) levels were measured immediately using a biochemistry auto-analyzer (COBAS 8000 Modular Analyzer, Germany), nephelometry (BNII Siemens, Germany), HPLC (Adams HA-8180V, USA). At the same time the aliquoted serum samples were stored at -80 °C immediately until for Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) analysis.

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) analysis; ELx50 Microplate Strip Washer and ELx800 Absorbance Microplate Reader (BioTek® Instruments, Inc Winooski, Vermont, USA) were used for ELISA analysis.

IL-6 concentrations were measured using the **Human IL-6 ELISA Kit** (Diacclone, France, Catalog No: 950.030.192) according to manufacturer's instructions; the assay is based on the method of the quantitative sandwich enzyme immunoassay.

IL-1 β concentrations we measured using **HumanIL-1 β ELISA Kit** (Diacclone, France, Catalog No: 850.006.096) according to manufacturer's instructions; the assay is based on the method of quantitative sandwich enzyme immunoassay.

Human Soluble Cluster of differentiation 40 ligand (sCD40L) serum concentrations were measured using **sCD40L ELISA Kit** (Shanghai Yehua Biological Technology Co., Ltd., China Catalog No: YHB2751Hu) according to manufacturer's instructions; the assay is based on the method of quantitative sandwich enzyme immunoassay.

Phospholipase A2, Lipoprotein Associated (LpPLA2) serum concentrations were measured using **LpPLA2 ELISA Kit** (Cloud-Clone Corp., USA, Catalog No: SEA867Hu) according to manufacturer's instructions; the assay is based on the method of quantitative sandwich enzyme immunoassay. Sensitivity: 0.244ng/ml. Assay range: 0.625-40ng/ml.

Statistical analysis

The demographic characteristics and collected data of the patients were entered in IBM® SPSS® (the Statistical Package for the Social Sciences) Statistics version 23. Variables were characterized using mean, maximum and minimum values. Percentage values were used for qualitative variables. Normal distributions were reported as mean ± standard deviation (SD) and Student t-test was used for comparisons between groups. Pearson chi-square test was used for the analysis of qualitative variables, but if the group was small the Fisher's exact test was preferred. Nonparametric continuous variables were recorded as median and intermittent distribution and compared using Mann-Whitney U tests. Demographic data, presence of additional diseases and cardiac drugs used were our criteria in group comparisons. For correlation analysis between parameters, Pearson correlation coefficient was used, assuming the data was normally distributed. If the correlation coefficient was negative, it was assumed to be an adverse relationship between the two variables (an increase in one was associated with a decrease in the other). It was assumed that if the coefficient value (r value) <0.2, there was a very weak relationship, if it was between 0.2-0.4, it was considered as a weak relationship. It was assumed that there was a moderate relationship between 0.4-0.6, a high relationship between 0.6-0.8, and a very high relationship if it was greater than 0.8. P <0.05 value was considered statistically significant. Also, if p value was between 0.05 and 0.099, this value was defined as a trend towards statistical significance.

Results

Out of a total of 1473 patients, 87 patients were included in the study. Of these patients, 50 patients with CL in at least 1 coronary artery were included in the CL group (Figure 1); 37 patients with completely normal coronary angiography images were included in the control group. The mean age of the eighty-seven patients, 62 female and 25 male, was 54.0 ± 10.7. There was no significant difference between the groups in terms of demographic characteristics, presence of hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, smoking and drug use. There was no statistically significant difference between ejection fraction, interventricular septum and posterior wall thicknesses obtained by transthoracic echocardiography in both groups (Table 1).

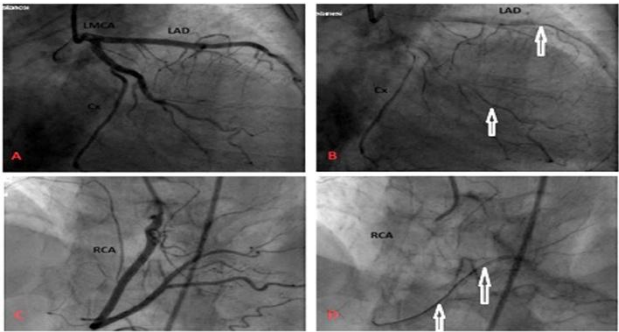


Figure 1: Coronary angiographic view of Contrast Layering. In A and B, the coronary vessels are completely filled with opaque material, while in C and D, the opaque material has been cleared, but the contrast agent still appears in the vessel wall in certain coronary segments. LMCA: Left main coronary artery, LAD: Left anterior descending coronary artery , Cx: Circumflex coronary artery, RCA: Right coronary artery.

Table 1. Demographic characteristics of patient groups and comparison between groups

	Number	CL Group (n=50)	Kontrol Group (n=37)	p value
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
Age (years)	54.0±10.7	53.7±11.0	54.5±10.5	0.721
Gender, n (%)				0.762
Female	62 (71.3%)	35 (70.0%)	27 (73.0%)	
Male	25 (28.7%)	15 (30.0%)	10 (27.0%)	
Height (cm)	163.8±7.7	164.0±8.1	163.0±5.8	0.748
Weight (kg)	78.0±14.1	79.0±14.1	73.0±13.9	0.307
Hypertension %	56.3%	56.0%	56.8%	0.944
Hyperlipidemia %	31.0%	32.0%	29.7%	0.821
Smoking %	18.4%	22.0%	13.5%	0.312
Family history of CVD %	34.5%	36.0%	32.4%	0.729
Diabetes Mellitus %	29.9%	28.0%	32.4%	0.655
ASA use %	29.9%	32.0%	27.0%	0.616
B-blocker use %	27.6%	26.0%	29.7%	0.700
ACE-I/ARB use %	32.2%	30.0%	35.1%	0.612
CCB use %	26.4%	30.0%	21.6%	0.381
EF%	60.3%	60.1%	60,8%	0.186
IVS (mm)	10.4	10.3	10.5	0,693
PW (mm)	10	9.9	10.1	0.689

CL: contrast layering, ASA: Acetylsalicylic acid, ACE-I / ARB: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor / Angiotensin receptor blocker, CCB; calcium channel blocker LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction, IVS: Interventricular septum, PW: Left posterior wall. SD: Standard deviation

There was no significant difference between groups in terms of biochemical parameters such as LDL, HDL, triglyceride and HbA1c, whereas hsCRP value was higher in CL group (6.9 ± 1.14 versus 5.8 ± 0.76) and this difference was statistically significant ($p = 0.03$). When the levels of atherosclerotic biomarkers were analyzed, it was seen that all biomarker levels were higher in the CL group compared to the control group. The difference at all biomarker levels except IL6 was statistically significant (Table 2).

Table 2. Comparison of biochemical parameters between groups

	CL Group (n=50)	Control Group (n=37)	p value
	Mean±SD	Mean±SD	
LDL (mg/dl)	125.1±35.8	117.5±32.6	0.270
HDL (mg/dl)	51.6±13.1	53.8±12.8	0.386
Triglycerides (mg/dl)	139.6±53.5	144.1±112.9	0.320
HbA1c (%)	5.6±0.4	5.9±1.1	0.826
HsCRP (mg/L)	6.9±1.14	5.8±0.76	0.03
IL-1β (pg/ml)	77.7±25.0	47.8±15.9	<0.001
IL-6 (pg/ml)	6.42±11.0	4.61±1.9	0.864
sCD40L (ng/ml)	2.73±2.40	1.45±0.35	<0.001
Lp-PLA2 (ng/ml)	50.0±25.9	36.3±24.7	0.03

CL; Contrast Layering, LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipo protein, hsCRP: High-Sensitivity C-Reactive Protein, HbA1C: Glycohemoglobin, IL-1β:Interleukin 1 beta IL-6: Interleukin 6 CD40L: Soluble CD40 Ligand, Lp-PLA2: Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 SD: Standard deviation* **p values marked with dark black are statistically significant.**

Contrast layering was detected in one vessel in 20 patients (40 %), two vessels in 21 (%42) and three vessels in 9 patients in CL group. The vessel with the most CL was RCA (n = 12, 24.0%). CL was detected in 9 patients (18.0%) in both LAD + RCA, 7 patients (14.0%) in both LAD + CX, and 5 patients (12.0%) in both RCA + CX. CL was detected only in CX in 5 patients (10.0%), and only in LAD in 3 patients (8.0%). The mean CL length was 79.1 ± 40.8 (mm) (range 9.7-200 mm), while the mean CL frame count was 68.2 ± 35.5 (range 10-153 frame).

When the relationship between the number of vessels and biomarker levels and hsCRP was analyzed, it was seen that as the number of vessels detected with CL increased, PLA2, IL 1β and hsCRP increased and IL6 decreased. However, none of these changes were statistically significant. CD40L level was not affected by the increase or decrease of the number of vessels (Table 3). There was no statistically significant difference between the biomarkers and the number of frames and the length of CL. (Table 4).

Table 3. Relationship between the number of vessels seen in CL and biomarker and hsCRP levels

	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
hsCRP (mg/L)	5.0±0.54	8.2±1.47	8.4±1.34	0.517
IL -1β (pg/mL)	75.4±27.1	75.7±22.3	87.6±26.5	0.327
IL-6 (pg/mL)	9.21±17.0	5.04±2.5	3.68±1.27	0.423
sCD40L (ng/mL)	2.67±2.38	2.99±2.79	2.23±1.38	0.302
PLA2 (ng/mL)	46.7±26.3	51.5±26.0	53.7±26.8	0.767

hsCRP: High-Sensitivity C-Reactive Protein, IL 1β:Interleukin 1 beta, IL6: Interleukin 6, CD40L: Soluble CD40 Ligand, Lp-PLA2: Lipoprotein-Associated Phospholipase A2. SD: Standard deviation, * **p values marked with dark black are statistically significant.**

Table 4. Relationship between CL length and CL frame count and biomarker levels (only within CL group analysis has been made)

	Pearson correlation	
	R	p value
CL length – hsCRP	0.101	0.519
CL length – IL-1β	0.140	0.333
CL length – IL-6	0.102	0.479
CL length – CD40L	-0.137	0.342
CL length – PLA2	0.049	0.734
CL frame– hsCRP	0.004	0.978
CL frame– IL-1β	-0.059	0.693
CL frame– IL-6	-0.033	0.825
CL frame– CD40L	-0.015	0.920
CL frame– PLA2	-0.030	0.842

hsCRP: High-Sensitivity C-Reactive Protein, IL-1β:Interleukin 1 beta, IL-6: Interleukin 6, CD40L: Soluble CD40 Ligand, Lp-PLA2: Lipoprotein-Associated Phospholipase A2

Discussion

Contrast layering phenomenon was introduced into the literature for the first time in a study conducted in our clinic [2]. It was expressed as the late clearance of the contrast agent given in angiography images with normal thrombolysis of myocardial infarction (TIMI) flow, without conditions such as dissection and thrombus image. Intravascular ultrasound (IVUS) recognizes early atherosclerosis in a way that is superior to conventional angiography [20]. In the study of Caglar et al. who put CL in the literature, the relationship between CL and atherosclerosis has been demonstrated with IVUS before [2]. In fact, in daily practice, this angiographic finding is almost always expressed as normal. Because of this false point of view, early diagnosis of patients may be delayed and a significant number of patients who need treatment stay untreated.

Endothelium plays an important role in vascular tonus, platelet activity, leukocyte adhesion and coagulation cascade with many released substances [21, 22]. These functions of the endothelium are impaired in CAD and endothelial cell dysfunction, and this is one of the main factors that initiate and enhance atherosclerosis [22-24]. We believe that the CL image develops as a result of impaired endothelial functions affecting vascular tonus and coronary artery flow dynamics in the early stage of atherosclerosis.

The association between endothelial dysfunction and atherosclerosis processes is well-known, and inflammation is an inseparable part of this association. The release of proinflammatory cytokines deteriorate endothelium-dependent vasodilatation while creating an endothelium-related procoagulant condition, leading to atherosclerosis [25]. Increased hsCRP level is associated with inflammation and endothelial dysfunction in CAD and also indicates an increased risk of cardiovascular events [25, 26]. In the previous CL study, however, although the hsCRP level was found high in the CL group, this increase was not statistically significant. In our study, we found higher hsCRP levels in patients with CL compared to the control group, and this difference was statistically significant (0.69 ± 1.14 and 0.58 ± 0.76 , $p=0.03$, respectively). This result has been found compatible with other studies in the literature. Furthermore, hsCRP level increases as the number of CL vessels increase, but this increase was not statistically significant (One vessel: 0.50 ± 0.54 , two vessels 0.82 ± 1.47 , three vessels 0.82 ± 1.47 , $p=0.517$, respectively). We believe that if the number of samples is increased, the difference that occurs here will reach a statistically significant result. However, we could find no correlation between CL length, CL frame count, and hsCRP levels ($r: 0.101$, $p: 0.519$; $r: 0.004$, $p=0.978$, respectively).

IL-1 β , which is a proinflammatory glycoprotein, is one of the cytokines that play a major role in the development of atherosclerosis [7, 27]. The relationship between the development of atherosclerosis in the vascular wall and the inflammatory process is well-known [28, 29].

On the other hand, widespread proinflammatory activity and increased level of IL-1 β are responsible for early atherosclerosis in the vascular wall [30]. In our study, we found that serum IL-1 β level was higher in CL patient group compared to the control group, which was statistically significant (77.7 ± 25.0 and 47.8 ± 15.9 , $p: <0.001$, respectively). There is a positive relationship between IL-1 β level and the number of CL vessels, and IL-1 β level increases as the number of vessels increases, however, this increase has not reached statistically significant levels (one vessel: 75.4 ± 27.1 two vessels: 75.7 ± 22.3 three vessels: 87.6 ± 26.5 $p: 0.327$, respectively). We did not find a relationship between IL-1 β levels and CL length and frame count ($r: 0.140$, $p: 0.333$ and $r: -0.059$, $p: 0.693$, respectively).

IL-6 is a polypeptide cytokine that initiates the production of reactant proteins such as CRP [12, 13, and 31]. In our study, although IL-6 level was higher in the CL group than control group, this difference did not reach statistical significance (6.42 ± 11.0 and 4.61 ± 1.9 , $p: 0.864$, respectively). There was no statistically significant correlation between IL-6 levels and number of CL vessels, CL length and CL frame number ($r: 0.102$, $p: 0.479$ and $r: -0.033$, $p: 0.825$ respectively). sCD40L is a proinflammatory marker that has been shown to cause atherosclerosis and plaque instability [15,16]. In our study, we found that sCD40L levels were higher in CL group compared to the control group (2.73 ± 2.40 and 1.45 ± 0.35 , $p: <0.001$ respectively). There was no statistically significant relationship between the sCD40L levels and the number of CL vessels, the length of CL and the number of CL frames ($r: -0.137$, $p: 0.342$ and $r: -0.015$, $p: 0.920$, respectively).

Lp-PLA2 has been shown to be an important enzyme in the development of atherosclerosis. And this is mainly caused by Lp-PLA2 playing a role in LDL oxidation and platelet activation [18]. It has been previously shown that there is a relationship between Lp-PLA2 in the coronary circulation and early development of atherosclerosis [19]. In our study, we found the level of Lp-PLA2 higher in the CL group compared to the control group, and this difference was statistically significant (50.0 ± 25.9 and 36.3 ± 24.7 , $p: 0.03$, respectively). As with IL-1 β , IL-6 and sCD40L, there was no statistically significant relationship between the level of Lp-PLA2 and the number of CL vessels, the length of CL and the number of CL frame count ($r: 0.049$, $p: 0.342$ and $r: -0.030$, $p: 0.842$, respectively).

In this study, we demonstrated the relationship between CL phenomenon and atherosclerosis on the basis of biomarkers. However, we did not find a relationship between biomarker levels and the number of vessels with CL, the length of CL and the number of CL frames. The absence of a relationship between the length of CL and the number of frames with CL and biomarker levels indicates that new studies are needed on how to evaluate this new phenomenon.

The evaluation of CL image as the earliest finding of atherosclerosis with conventional angiography is also compatible with the previous study [2]. Being aware that this phenomenon is actually a part of atherosclerosis, it will allow many patients to get an early diagnosis and treatment.

The limitations of our study are the small number of patient population and not using additional imaging methods in intracoronary evaluation. We believe that we can have more information on this phenomenon with studies supported by imaging methods such as optical coherence tomography (OCT) and IVUS on larger sample sizes.

Conclusion

CL is a late clearance of radiopaque medium delivered to coronary arteries, which is evaluated to be normal. In our study, we demonstrated the relationship of this newly defined phenomenon in the literature, with biomarkers, which are indicators of early atherosclerosis. However, we need studies on how to interpret this phenomenon, using larger and additional imaging methods.

Acknowledgements:

We would like to thank cardiologist Ilker Murat Caglar, MD, whom we lost several years ago, for his personal and knowledgeable support.

References

1. Hennekens CH. Increasing burden of cardiovascular disease: current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation* 1998; 97(11):1095-1102.
2. Caglar IM, Demir B, Caglar FNT, *et al.* Contrast Layering: Late Clearance of Contrast Dye—A Novel Angiographic Phenomenon of Early Atherosclerosis. *Angiology* 2015; 66(2):136-142.
3. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med* 2000; 32(4):274-278.
4. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001; 47(3):403-411.
5. Masood A, Jafar SS, Akram Z. Serum high sensitivity C-reactive protein levels and the severity of coronary atherosclerosis assessed by angiographic gensini score. *J Pak Med Assoc* 2011; 61:325-327.
6. Dinarello CA, Wolff SM. The role of interleukin-1 in disease. *New England Journal of Medicine* 1993; 328(2):106-113.
7. Moyer CF, Sajuthi D, Tulli H, Williams JK. Synthesis of IL-1 alpha and IL-1 beta by arterial cells in atherosclerosis. *The American journal of pathology* 1991; 138(4):951.
8. Calderon TM, Factor SM, Hatcher VB, Berliner J, Berman JW. An endothelial cell adhesion protein for monocytes recognized by monoclonal antibody IG9. Expression in vivo in inflamed human vessels and atherosclerotic human and Watanabe rabbit vessels. *Lab Invest* 1994; 70(6):836-849.
9. Libby P, Ordovas JM, Birinyi LK, Auger KR, Dinarello CA. Inducible interleukin-1 gene expression in human vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1986; 78: 1432-1438.
10. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Cotran RS, Gimbrone MA Jr. Interleukin 1 (IL-1) induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells. *J Exp Med* 1984; 160:618-623.
11. Lopes-Virella MF. Interactions between bacterial lipopolysaccharides and serum lipoproteins and their possible role in coronary heart disease. *Eur Heart J* 1993; 14: 118-124.
12. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101(15):1767-1772.
13. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, *et al.* Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 2000; 101(12):1372-1378.
14. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *Jama* 2001; 286(17):2107-2113.
15. Schönbeck U, Libby P. CD40 signaling and plaque instability. *Circulation research* 2001; 89(12):1092-1103.
16. Schönbeck U, Varo N, Libby P, Buring J, Ridker PM. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation* 2001; 104(19):2266-2268.
17. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, *et al.* CAPTURE study investigators. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine* 2003; 348(12):1104-1111.
18. Caslake MJ, Packard CJ. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (platelet-activating factor acetylhydrolase) and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14(4):347-52.
19. Lavi S, McConnell JP, Rihal CS, *et al.* Local production of lipoprotein-associated phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2007; 115(21):2715-2721.
20. Berry C, L'Allier PL, Grégoire J, *et al.* Comparison of intravascular ultrasound and quantitative coronary angiography for the assessment of coronary artery disease progression. *Circulation* 2007; 115(14):1851-1857.
21. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104(22):2673-2678.
22. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(3):631-638.
23. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(8):1983-1992.
24. Toggweiler S, Urbanek N, Schoenenberger AW, Erne P. Analysis of coronary bifurcations by intravascular ultrasound and virtual histology. *Atherosclerosis* 2010; 212(2):524-527.
25. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102(9):1000-1006.
26. Schindler TH, Nitzsche EU, Olschewski M, *et al.* Chronic inflammation and impaired coronary vasoreactivity in patients with coronary risk factors. *Circulation* 2004; 110(9):1069-1075.
27. Wang AM, Doyle MV, Mark DF. Quantitation of mRNA by the polymerase chain reaction. *Proc Natl Acad Sci* 1989; 86(24):9717-9721.
28. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis—an update. *N Engl J Med* 1986; 314(8):488-500.
29. Kohchi K, Takebayashi S, Hiroki T, Nobuyoshi M. Significance of adventitial inflammation of the coronary artery in patients with unstable angina: results at autopsy. *Circulation* 1985; 71(4):709-716.
30. Hasdai D, Scheinowitz M, Leibovitz E, Sclarovsky S, Eldar M, Barak V. Increased serum concentrations of interleukin-1 beta in patients with coronary artery disease. *Heart* 1996; 76(1):24-28.
31. Bazan JF. Haemopoietic receptors and helical cytokines. *Immunology today* 1990; 11:350-354.

Gastroduodenal Ulcer Perforations In The Elderly Patient Population

Yaşlı Hasta Popülasyonunda Gastroduodenal Ülser Perforasyonları

Ümit TURAN* 000-0002-7337-325X

Hüseyin KILAVUZ**0000-0001-8860-0630

* Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Adana
**Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Genel
Cerrahi Kliniği, İstanbul

Yazışma Adresi: Hüseyin KILAVUZ

Adres: Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, B
Blok 6.kat Genel Cerrahi Kliniği, Başakşehir/
İstanbul

e-mail: drhuseyinkilavuz@gmail.com

Abstract

Aim: The objective of this study was to investigate the mortality and morbidity rates and factors predicting prognosis in elderly patient group (>65 years of age) operated due to peptic ulcer perforation (PUP).

Methods: All patients admitted to Adana City Training and Research Hospital between March 2015 and March 2020 due to PUP were included in our study. Preoperative-intraoperative demographical, clinical and laboratory parameters and postoperative complications of the patients were analyzed retrospectively.

Results: Data of a total of 110 patients were included in the study. The mean age of the patients in our study was 77.28(±7.93). Mortality rate was 36.4% (n:40) and morbidity ratio was 63.6% (n:70) for the patients over 65 years of age. Age, gender, ASA (American Society of Anesthesiologists) score and perforation area size were found to be clinical parameters predicting mortality (p:0.006, p:0.014, p:<0.001, p:0.006). Among the laboratory values at the time of admission to hospital; hemoglobin, C-reactive protein (CRP), amylase, urea, creatinine and albumin levels were prognostic values. Morbidity rate, perforation area size and length of intensive care unit stay were higher in patients over 80 years of age compared to those between 65 between 80 years of age.

Conclusions: As a result, mortality and morbidity rates are high for PUP in elderly patients. In this study age, gender, ASA score and perforation size, hemoglobin, CRP, amylase, urea, creatinine and albumin levels were prognostic values.

Key words: Elderly patients, Emergency Surgery, Perforated Peptic ulcer

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı gastroduodenal peptik ülser perforasyonu (PUP) nedeniyle ameliyat edilen yaşlı hasta grubunda (> 65 yaş) mortalite ve morbidite oranları ile prognozu belirleyen faktörleri araştırmaktır.

Yöntem: Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde Mart 2015-Mart 2020 tarihleri arasında PUP nedeniyle ameliyat edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, preoperatif-intraoperatif klinik ve laboratuvar parametreleri ve postoperatif komplikasyonları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Dışlanma kriterleri sonrası 110 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızdaki hastaların ortalama yaşı 77,28 ($\pm$ 7,93) idi. 65 yaş üstü hastalarda mortalite oranı %36,4 (n: 40), morbidite oranı %63,6 (n: 70) idi. Yaş, cinsiyet, American Society of Anesthesiologists (ASA) skoru ve perforasyon alanı boyutu mortaliteyi öngören klinik parametreler olarak bulundu (p: 0,006, p: 0,014, p: <0,001, p: 0,006). Hastaneye yatış sırasındaki laboratuvar değerleri arasında; hemoglobin, C-reaktif protein (CRP), amilaz, üre, kreatinin ve albümin düzeyleri prognostik değerlerdi. 80 yaş üstü hastalarda morbidite oranı, perforasyon alanı büyüklüğü ve yoğun bakımda kalış süresi, 65-80 yaş arasındaki gruba göre daha yüksekti.

Sonuç: Yaşlı hasta popülasyonunda peptik ülser perforasyonunun mortalite ve morbidite oranları yüksektir. Bu çalışmada yaş, cinsiyet, ASA skoru ve perforasyon boyutu, hemoglobin, CRP, amilaz, üre, kreatinin ve albümin düzeyleri bu hasta gruplarında prognostik faktörler olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Acil Cerrahi, Perfore Peptik ülser, Yaşlı hastalar

Introduction

Elderly population (age >65 years) is gradually increasing in developed countries. In the European Union, the population of individuals over 65 years of age was 21.6% in 2016 and is estimated to be around 50% in 2070 (1). This growth of elderly population will constitute a significant load on healthcare systems. Emergency laparotomies have high mortality - morbidity rates in elderly patients due to their comorbidities-frailty and a mortality rate up to 43.9% was reported in previous studies (2).

Peptic ulcer perforation (PUP) is seen in approximately 2-14% of peptic ulcers and leads to severe peritonitis and sepsis (3). Nowadays, the incidence of peptic ulcer decreases with the use of proton pump inhibitors while there is no decrease in PUP. Although it can be treated non-operatively in selected patients, surgery is the main treatment in PPU and it can be performed by open-laparoscopic procedures. The most preferred surgical treatment method is primary repair and omentoplasty. Regardless of age groups, the overall mortality rate of PUP is 16-26.5% while it is 34% in elderly patients (4-6). In this study, we aimed to examine the effects of peptic ulcer perforation on mortality and morbidity in elderly patients.

The aim of this study was to investigate the mortality and morbidity rates and factors predicting prognosis in elderly patient group (>65 years of age) operated due to PUP.

Materials-Methods

In this study, we reviewed all patients (age $\geq$ 65 years) who were admitted to Adana City Training and Research Hospital between March 2015 and March 2020 and had non-traumatic gastroduodenal perforation. Age, gender, comorbidities (hypertension, diabetes mellitus, cardiac, pulmonary, renal and cerebrovascular diseases, non-gastroduodenal malignancies), NSAID (Non-steroid anti-inflammatory drug) and antiaggregant-anticoagulant usage, ASA (American Society of Anaesthesiologists) score, preoperative laboratory findings, localization and size of the peptic ulcer perforation, operation procedure, postoperative complications (cardiac, pulmonary, renal, wound infection, leakage), length of intensive care unit (ICU) hospitalization and mortality (deaths in 30 postoperative days) were analyzed from hospital records.

All patients were evaluated with abdominal computed tomography for diagnosis and primary repair and omentoplasty was performed for all patients. The study excluded patients who were younger than 65 years of age, had subtotal gastrectomy or gastric perforation due to gastric malignancy, were treated with non-surgical or laparoscopic procedures and denied the operation.

This study was approved by the related ethics committee of Adana City Training and Research Hospital (Date:22.05.2019 Ethics Committee Decision Number:464) and was therefore performed in accordance with the ethical standards in the Declaration of Helsinki.

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed using SPSS 25 (SPSS Inc). Chi-square test was used to compare categorical variables between groups. The Shapiro-Wilk normality test was used to determine whether the continuous variables had a normal distribution. The non-parametric Mann-Whitney U test was used to compare the continuous variables without a normal distribution. A p value <0.05 was considered statistically significant.

Results

Data of 273 patients admitted to our emergency department with non-traumatic gastroduodenal perforation were analyzed. In this study period, 149 patients under 65 years of age, 2 patients who had subtotal gastrectomy, 4 patients who had gastric perforation due to the gastric malignancy, 1 patient who was treated with non-surgical procedure, 5 patients who had laparoscopic procedure and 2 patients who denied the operation. Data for a total of 110 patients (40 female, 70 male) were reviewed. The mean age was 77.28 ($\pm$ 7.93) years. Overall mortality rate was 36.4% (n:40). When survivor and non-survivor groups were compared in terms of preoperative prognostic factors of mortality, age, gender, ASA score and the size of peptic ulcer perforation, there was a significant difference between the two groups (p:0.006, p:0.014, p:<0.001, p:0.006) (Table-1).

Table-1: Prognostic factors of overall mortality

	Survivors		Non-survivors		p
	n:70	%	n:40	%	
Age (mean)	75.61(±7.71)		80.20 (±7.53)		0.006*
Gender					0.014**
Male	51	72.9	19	47.5	
Female	19	27.1	21	52.5	
Co-morbidity	48	68.6	34	85	0.094**
HT	28	40	18	45	
DM	13	18.6	6	15	
Cardiac	22	31.4	21	52.5	
Pulmonary	20	28.6	17	42.5	
Renal	2	2.9	8	20	
Cvd	7	10	4	10	
Malignancy	6	8.6	2	5	
NSAIDs usage					0.776**
Absence	47	67.1	25	62.5	
Presence	23	32.9	15	37.5	
Antiaggregant usage					0.116**
Absence	42	60	17	42.5	
Presence	28	40	23	57.5	
ASA					<0.001***
II	21	30	0	0	
III	34	48.6	17	42.5	
IV	15	21.4	23	57.5	
Ulcer localization					0.754
Stomach	54	77.1	29	72.5	
Duodenum	16	22.9	11	27.5	
Size of perforation					0.006***
<1 cm	34	46.6	11	27.5	
1-2 cm	25	35.7	12	30	
>2 cm	11	15.7	17	42.5	

ASA: American Society of Anesthesiologists, Cvd:Cerebrovascular disease, DM: Diabetes Mellitus, HT:Hypertension, NSAIDs:Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
*: Mann-Whitney U test
**: Yates Corrected Chi-square test
***: Pearson Chi-Square test

Hemoglobin, CRP, amylase, urea, creatinine and albumin levels were higher in non-survivor group on admission. (p:0.013, p:<0.001, p:0.013, p:0.004, p:0.001, p :<0.001, p:<0.001) (Table-2).

Table-2: Preoperative prognostic laboratory values

	Survivors (mean)	Non-survivors (mean)	p
WBC(10^3/µl)	11.82 (±5.61)	10.52 (±5.31)	0.214*
Hemoglobin (gr/dL)	12.51 (±2.34)	11.27 (±2.70)	0.013**
PLT (x10^3/µl)	284.42 (±113.53)	294.57 (±119.64)	0.675*
CRP (mg/L)	11.07 (±10.41)	20.55 (±14.57)	<0.001*
AST(U/L)	33.32 (±31.22)	38.73 (±35.64)	0.107*
ALT(U/L)	21.31 (±28.14)	18.59 (±21.54)	0.422*
Amylase (U/L)	121.55 (±128.62)	224.60 (±239.87)	0.013*
Urea (mg/dL)	71.27(±34.68)	108.63(±60.82)	0.001*
Creatinine (mg/dL)	1.53 (±0.80)	2.61 (±1.25)	<0.001*
Albumin (g/L)	3.32 (±0.58)	2.92 (±0.53)	<0.001**
Total bilirubin (mg/dL)	0.79 (±0.53)	1.02 (±0.92)	0.152*
Direct Bilirubin (mg/dL)	0.22(±0.29)	0.37(±0.42)	0.053*

WBC: White blood cell, PLT: Platelet, CRP: C-Reactive Protein, AST:AspartateTransaminase, ALT:Alanine Transaminase
*: Mann-Whitney U test
**: Independent Sample t test

The mean value of ICU and hospital stay durations were 5.33 (±9.42) and 10.22 (±10.63) days respectively. The postoperative complication ratio was 63.6% (n:70) and pulmonary complications (33.6%), cardiac complications (26.4%) and wound infection (21.8%) were the most common ones (Table-3).

Table-3: The demographics and outcomes of the age groups

	Total n (%)	>65-80 n (%)	>80 n (%)	p
Gender (M/F)				
Male	70 (63.6)	48 (75)	22 (47.8)	
Female	40 (36.4)	16 (25)	24 (52.2)	
Co-morbidity	82 (74.5)	44 (68.8)	38 (82.6)	0.154*
HT	46 (41.8)	24 (37.5)	22 (47.8)	
DM	19 (17.3)	10 (15.6)	9 (19.6)	
Cardiac	43 (39.1)	22 (34.4)	21 (45.7)	
Pulmonary	37 (33.6)	22 (34.4)	15 (32.6)	
Renal	10 (9.1)	4 (6.3)	6 (13)	
CVD	11 (10)	4 (6.3)	7 (15.2)	
Malignancy	8 (7.3)	5 (7.8)	3 (2.7)	
ASA				0.173**
II	21 (19.1)	16 (25)	5 (10.9)	
III	51 (46.4)	27 (42.2)	24 (52.2)	
IV	38 (34.5)	21 (32.8)	17 (37)	
Ulcer localization				1.00*
Stomach	83 (75.5)	48 (75)	35 (76.1)	
Duodenum	27 (24.5)	16 (25)	11 (23.9)	
Size of perforation				0.027**
<1 cm	45 (40.9)	32 (50.0)	13 (28.3)	
1-2 cm	37 (33.6)	21 (32.8)	16 (34.8)	
>2 cm	28 (25.5)	11 (17.2)	17 (37)	
Morbidities	70 (63.6)	35 (54.7)	35 (76.1)	0.036*
Pulmonary	37 (33.6)	19 (29.7)	18 (39.1)	
Cardiac	29 (26.4)	12 (18.8)	17 (37)	
Wound infection	24 (21.8)	12 (18.8)	12 (26.1)	
Leakage	6 (5.5)	2 (3.1)	4 (8.7)	
Renal	21 (19.1)	9 (14.1)	12 (26.1)	
Mortality	40 (36.4)	18 (28.1)	22 (47.8)	
Length of hospitalization (Day)	10.22 (±10.63)	10.42 (±12.32)	9.95 (±7.81)	0.798***
length of intensive care unit (Day)	5.33 (±9.42)	4.85 (±11.20)	6.00 (±6.20)	0.022***

CVD:Cerebrovascular disease, DM: Diabetes Mellitus, HT:Hypertension, NSAIDs:Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
*: Yates Corrected Chi-square test
**: Pearson Chi-Square test
***: Mann-Whitney U test

When patients between 65-80 years and over 80 years of age were compared in terms of clinicopathological parameters and postoperative morbidity-mortality, postoperative complication rate, length of ICU stay and size of peptic ulcer perforation, there was a difference between the two groups (p: 0.036, p:0.022, p:0.027). The patients over 80 years of age had greater ulcer perforation site. Mortality rate wasn't different between the two groups (p>0.05) (Table-3) but mortality was higher in the group of patients over 80 years of age (47.8%).

Discussion

In perforated peptic ulcer which is a severe complication of peptic ulcer disease, gastrointestinal fluids leak into the intraabdominal cavity and cause peritonitis and sepsis. A study reported that approximately 30-35% of PUP patients had sepsis at the time of admission to operation room (7). This septic condition leads to high morbidity and mortality and regardless of age groups, a

16-26.5% mortality rate was reported in previous studies (4,5). Reported up to 40% in the elderly population, elderly patients have a higher mortality rate due to comorbid diseases and frailty syndrome (6). In our study, the mortality rate was 28.1% for the patients between the ages of 65 and 80 and 47.8% for those over 80 years of age.

Many factors determine mortality in peptic ulcer perforation and scoring systems like PULP score and Boey score were defined to determine postoperative mortality (8, 9). While age, malign disease, liver cirrhosis, steroid use, preoperative shock, ASA score, serum creatinine level and time between perforation and hospital admittance are used in PULP score, preoperative shock, major comorbid disease and a time longer than 24 hours passing until the surgical treatment are used in Boey score. Both of these scoring systems are age-independent. Gender, ASA score and perforation size were found as factors affecting mortality in our study examining elderly patients (>65 years of age). In a systemic literature research examining 3000 patients, high age, comorbid disease, NSAID or steroid use, shock, preoperative metabolic acidosis, acute kidney failure, low serum albumin level, high ASA score and a time longer than 24 hours passing before the operation were reported as major factors negatively predicting the prognosis (10). Different from these studies, mortality increased in line with perforation size. This condition can be explained by more gastrointestinal fluid leaking into the peritoneum in a shorter period as the perforation size increases and thus the earlier formation of septic presentation. Also no effect of comorbid diseases and NSAID-steroid use on prognosis could be found in this study. This may be due to high use of NSAID or steroid due to the high number of comorbid diseases in elderly patient population.

Sepsis, septic shock and related multi organ failure constitute the main cause of mortality in PUP. An increase in expected in inflammatory markers like WBC and CRP in sepsis. CRP increases more than WBC in elder patient group. This is due to the fact that expected high WBC may not be seen in inflammation due to weakened immune systems of elder people (11). Since acute phase response is normal in elder patient group, CRP values may increase during inflammation as in young patients (12). Similarly, we also detected in our study that WBC values during admittance don't predict mortality and CRP values predicted mortality. In many previous studies, hypoalbuminemia, low hemoglobin and high creatinine were reported as prognostic values determining mortality in PUP (6, 10, 13). In our study, low albumin and hemoglobin and high urea and creatinine were found as values predicting mortality.

Serum amylase value was found as a prognostic value determining mortality in our study. Serum amylase value increases in PUP because of amylase absorption through peritoneal faces due to high amylase-containing gastrointestinal fluid leaking into peritoneum (14). This condition can be explained by the increasing amount of amylase absorbed through peritoneum in time due to delayed hospital admittance of the patient with perforation. Postoperative complications are common in emergency laparotomy in elderly patients. Joseph et al reported a morbidity rate of 35% in elderly patients in emergency general surgery operation in their study (15). Soreide et al. reported a severe complication rate of 25% after PUP operations in patients over 80 years of age (6). Postoperative complication rate was 63.6% in our study and the most common complications were pulmonary complications, cardiac complications and wound site infection. The causes of high postoperative complication rate in our study compared to other studies were high postoperative complication rate of PUP compared to other general surgery operations and all complications being covered in our study (major-minor), regardless of age. In our study, length of hospital and intensive care stays were observed to increase due to high morbidity rate.

Mortality and morbidity rates were higher in the group of patients over 80 years of age compared to those between the ages of 65-80 in our study. While morbidity rate was statistically significant, mortality rate wasn't. When demographical and clinicopathological characteristics of both groups were compared, only perforation size was bigger in patients over 80 years of age. This condition can be explained by worse stomach and duodenum mucosa recovery and increased duration of NSAID-steroid use in advanced ages.

This study has some limitations. First of all, it is a retrospective non-randomized study. Although sampling size was small, this study is valuable as it shows PUP results in elderly population.

As a result, mortality and morbidity rates are quite high in PUP due to immune system weakening and frailty in elderly patients. Age, gender, ASA score and perforation size among clinical parameters and hemoglobin, CRP, amylase, albumin, urea and creatinine levels among preoperative laboratory findings were found as values affecting mortality in our study. High mortality and morbidity rates can be decreased with early diagnosis and treatment in PUP in elderly patient population which has a gradually increasing rate in the whole population.

References

1. The 2018 Ageing Report. Economic & Budgetary Projections for the 28 EU Member States (2016-2070). https://ec.europa.eu/info/publications/economic-and-financial-affairs-publications_en.
2. Cook TM, Day CJ. [Hospital mortality after urgent and emergency laparotomy in patients aged 65 yr and over. Risk and prediction of risk using multiple logistic regression analysis.](#) Br J Anaesth. 1998 Jun;80(6):776-81.
3. Lau JY, Sung J, Hill C, Henderson C, Howden CW, Metz DC. [Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality.](#) Digestion. 2011;84(2):102-13. doi: 10.1159/000323958
4. Thorsen K, Søreide JA, Kvaløy JT, Glomsaker T, Søreide K. [Epidemiology of perforated peptic ulcer: age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality.](#) World J Gastroenterol. 2013 Jan 21;19(3):347-54. doi: 10.3748/wjg.v19.i3.347.
5. Buck DL, Vester-Andersen M, Møller MH; [Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer.](#) Br J Surg. 2013 Jul;100(8):1045-9. doi: 10.1002/bjs.9175.
6. Søreide K, Thorsen K, Søreide JA. [Clinical patterns of presentation and attenuated inflammatory response in octo- and nonagenarians with perforated gastroduodenal ulcers.](#) Surgery. 2016 Aug;160(2):341-9. doi: 10.1016/j.surg.2016.02.027.
7. Danish Clinical Register of Emergency Surgery. Annual Report; 2013 <http://www.sundhed.dk>
8. Møller MH, Engebjerg MC, Adamsen S, Bendix J, Thomsen RW. [The Peptic Ulcer Perforation \(PULP\) score: a predictor of mortality following peptic ulcer perforation. A cohort study.](#) Acta Anaesthesiol Scand. 2012 May;56(5):655-62.
9. Boey J, Choi SK, Poon A, Alagaratnam TT. [Risk stratification in perforated duodenal ulcers. A prospective validation of predictive factors.](#) Ann Surg. 1987 Jan;205(1):22-6.
10. Møller MH, Adamsen S, Thomsen RW, Møller AM. [Preoperative prognostic factors for mortality in peptic ulcer perforation: a systematic review.](#) Scand J Gastroenterol. 2010 Aug;45(7-8):785-805
11. Fulop T, Dupuis G, Baehl S, Le Page A, Bourgade K, Frost E, Witkowski JM, Pawelec G, Larbi A, Cunnane S. [From inflamm-aging to immune-paralysis: a slippery slope during aging for immune-adaptation.](#) Biogerontology. 2016 Feb;17(1):147-57. Review.
12. Bertsch T, Triebel J, Bollheimer C, Christ M, Sieber C, Fassbender K, Heppner HJ. [C-reactive protein and the acute phase reaction in geriatric patients.](#) Z Gerontol Geriatr. 2015 Oct;48(7):595-600
13. Thorsen K, Søreide JA, Søreide K. [Scoring systems for outcome prediction in patients with perforated peptic ulcer.](#) Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2013 Apr 10;21:25
14. Rogers FA. [Elevated serum amylase: a review and an analysis of findings in 1,000 cases of perforated peptic ulcer.](#) Ann Surg. 1961 Feb;153:228-40.
15. Joseph B, Zangbar B, Pandit V, Fain M, Mohler MJ, Kulvatunyong N, Jokar TO, O'Keeffe T, Friese RS, Rhee P. [Emergency General Surgery in the Elderly: Too Old or Too Frail?](#) J Am Coll Surg. 2016 May;222(5):805-13.

Kolorektal Cerrahide Stoma Çapına Etki Eden Faktörler

The Factors Affecting The Stoma Diameterin Colorectal Surgery

Şeref DOKÇU*0000-0003-1807-8108

Bengi BALCI**0000-0002-0630-5097

Mehmet Ali ÇAPARLAR*0000-0001-6466-0348

Özhan ÇETİNDAG*0000-0003-4518-9305

Musluh HAKSEVEN*0000-0002-3754-5560

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji
Bilim Dalı,
**Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi
Bölümü,

Yazışma Adresi: Şeref DOKÇU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Cebeci Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara,
e-mail adresi: seref dokcu@hotmail.com

Geliş Tarihi: 23/02/2021

Kabul Tarihi: 27/08/2021

Öz

Amaç: İdeal stoma çapına dair yeterli veri bulunmamasına rağmen 35 mm'den fazla bir abdominal duvar defektinin parastomal herniasyon riskini arttırdığı bilinmektedir. Çalışmamızda stoma çapı ile ilişkili perioperatif faktörlerin ortaya konularak stoma ilişkili komplikasyon gelişiminin önlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Ocak 2016 ile Aralık 2019 tarihleri arasında stoma açılan toplam 200 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, perioperatif verileri ve postoperatif 10. Günde ölçülen stoma çapları kayıt edilmiş ve aralarındaki ilişki incelenmiştir.

Sonuçlar: Stoma lokalizasyonuna ve stoma tipine göre ölçülen stoma çapları arasında belirgin bir fark olduğu saptanmıştır (p:0.000 ve0.015). Yapılan univariate analizde hasta cinsiyeti, operasyonun zamanlaması ve stomanın geçici/ kalıcı olması stoma çapına etki eden olası faktörler olarak bulunmuştur. Multivariate analizde ise erkek cinsiyet stoma çapını etkileyen tek bağımsız faktör olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Stoma ilişkili komplikasyonlar için perioperatif risk faktörlerinin belirlenmesi önemlidir. Bu amaçla uzun dönem takipleri olan hastaları içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Parastomal herni, Stoma çapı, Stoma-ilişkili komplikasyonlar

Abstract

Objective: Although there is a lack of data regarding the ideal stoma diameter, it is known that abdominal wall defect larger than 35 mm increases the risk of parastomal hernia. In our study, we aimed to demonstrate perioperative factors related with stoma diameter, in order to prevent development of stoma-related complications.

Material and Methods: Between January 2016 and December 2019, total of 200 patients underwent ostomy operation were included in this study. Patients' demographic features, perioperative data and stoma diameter measured on postoperative day 10 were recorded and their relation were investigated.

Results: Stoma diameter was found to be significantly different for stoma locations and stoma types (p:0.000 andp:0.015). On univariate analysis, patient's gender, timing of the operation and transient/permanent ostomy were found to be possible risk factors effecting stoma diameter. However, on multivariate analysis, male gender was found to be the only independent risk factor for stoma diameter.

Conclusion: It is important to determine the perioperative risk factors for stoma-related complications. For this purpose, we are in need of prospective studies including patients with long term follow-up.

Keywords: Parastomal hernia, Stoma diameter, Stoma-related complications

Giriş

Stoma ilişkili erken ve geç dönem komplikasyonlara sık rastlanmakta olup parastomal herniasyon %5-80 insidans ile içlerinde en sık rastlanan geç dönem komplikasyondur (1). Parastomal herniasyon için bilinen risk faktörleri başlıca; obezite, ileri yaş, insizyon boyutu, laparoskopik yaklaşım ve intra-abdominal basınç artışıdır (2-5). Abdominal duvar defektinin büyüklüğü ise üzerinde az durulan, ancak kapsamlı analizlerde ileri yaş ile beraber herniasyon gelişiminde tek etkili bulunan risk faktörüdür (6). İdeal stoma çapının ve dolayısıyla da abdominal duvar defektinin ne kadar olması gerektiğine dair yeterli çalışma bulunmamakla birlikte, yaygın olarak önerilen 35 mm civarında bir açıklık oluşturulması gerektiğidir. Stoma açıklığı için önerilen bu ölçünün oluşturulmasında, objektif bir ölçüt olarak sirküler stapler gibi bir araç kullanılmasını tavsiye eden çalışmalar olmasına rağmen rutin pratikte kullanımı yaygınlaşmamıştır(7-10). Günümüzde ise halen kesin olmayan bir ölçüt olan 'cerrahin iki parmağının geçeceği kadar açıklık olması' yöntemi kullanılmakta ve gereksiz büyük abdominal duvar defektine yol açabilmektedir (11). Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda stoma çapının belirlenmesine etki eden perioperatif faktörlerin ortaya konulmasını amaçladık.

Materyal ve Metod

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2016 ile Aralık 2019 tarihleri arasında stoma açılan toplam 200 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri; 1) acil veya elektif şartlarda opere edilme, 2) loop/uç ileostomi veya loop/uç kolostomi açılma, 3) stoma çapı ve lokalizasyonu ile ilgili net bilgilerine erişilebilme olarak belirlenmiştir. Hastaların demografik ve operatif verileri incelenmiştir. Postoperatif dönemde stoma hemşiresi tarafından ölçülen stoma çapları ile ilgili kayıtlar toplanmıştır. Stoma çapları tüm hastalarda postoperatif 10.günde değerlendirilmiştir ve ölçüm bağırsak kenarı ile cilt arasındaki hat baz alınarak yapılmıştır. Hastaların stoma lokalizasyonları sol-üst kadran, sol-alt kadran, sağ-üst kadran ve sağ-alt kadran olarak kayıt edilmiştir. Çalışmamız Helsinki deklarasyonunda belirtilen etik kurallara uymaktadır.

Çalışmamız için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurul'u tarafından onay alınmıştır, (Karar no: İ10-623-20).

İstatistiksel Analiz: Çalışmanın analizinde IBM SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. Veriler ortalamave standard sapma değerleri ile verilmiştir. Dağılımın normal olup olmadığı Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirilmiş olup, normal olmayan değişkenlerin incelenmesinde Mann-Whitney u testi kullanılmıştır. Dağılımı normal olan değişkenler ise ki-kare testi kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmadaki amacımız; stoma çapına etki eden faktörlerin belirlenmesi olup, buna etki edebilecek faktörler (cinsiyet, elektif/acil, benign/malign patolojiler, stoma lokalizasyonu, loop/uç, ileostomi/kolostomi, geçici/kalıcı) univariable ve multivariable lojistik regresyon analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle stoma çapı 40 mm altı ve üstü olarak kategorik değişkene çevrilererek analize katılmıştır. Univariable lojistik regresyon analizinde $p < 0.2$ altında bulunan değerler olası etkili faktörler olarak değerlendirilerek multivariable logistic regresyon analizine de eklenmiştir. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Sonuçlar

Çalışmaya dahil edilen 200 hastanın %52'si ($n=104$) erkek, %48'i ($n=96$) kadın olup, yaş ortalaması 55.50 ± 13.76 olarak bulunmuştur. Hastaların %22'si ($n=44$) benign patolojiler, %78'i ($n=156$) ise malign patolojiler nedeniyle opere edilmiştir. Toplam 171 hastada (%85.5) uçileostomi/kolostomi ve 29 hastada (%15.5) loop ileostomi/kolostomi açılmıştır. Açılan loop ostomilerin ise 14'ü loop ileostomi ve 15'i loop kolostomi idi.

Stoma görünümeleri; 24 hastada soluk pembe ve 176 hastada pembe-kırmızı görünümde, 110 hastada yuvarlak ve 90 hastada oval şeklindeydi. Stoma yüksekliği; 155 hastada eleve, 40 hastada cilt hizasında ve 4 hastada retrakte olarak değerlendirilmiştir. Stoma revizyonu ise hiçbir hastada gerekmemiştir. Hastaların perioperatif verileri ile stoma çapları arasındaki ilişki Tablo 1' de gösterilmiştir. Ortalama stoma çapları kolostomilerde 39.74 ± 5.73 mm ve ileostomilerde 37.83 ± 5.2 mm olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. En sık tercih edilen stoma lokalizasyonu sağ-alt kadran (%55.5) ve sol-alt kadran (%35.5) olarak bulunmuştur. Stoma çapı, stoma lokalizasyonu sağ-üst kadran yerleşimli olan hastalarda en fazla olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Stoma çapını olası etkileyebilecek faktörler cinsiyet, elektif/acil, benign/malign patolojiler, stoma lokalizasyonu, loop/uç, ileostomi/kolostomi, geçici/kalıcı şeklinde belirlenmiş olup bu değişkenlerin birlikte etkisi lojistik regresyon analizi yapılarak değerlendirilmiştir (Tablo 2). Cinsiyet, elektif/acil operasyon ve geçici/kalıcı stoma olması stoma çapına etki eden olası risk faktörleri olarak bulunmuştur.

Tablo 1: Perioperatif veriler ve stoma çapları arasındaki ilişki (n=200)

Değişkenler	N (%), Ortalama stoma çapı (±SD)	p değeri
Erkek	104 (%52), 39.59±5.8	0.008
Kadın	96 (%48), 37.55±5.0	
Benign Hastalıklar	44 (%22), 38.68±0.98	0.781
Malign Hastalıklar	156 (%78), 38.60±0.41	
Acil operasyon	43 (%21.5), 38.44±5.66	0.086
Elektif operasyon	157 (%78.5), 38.66±5.46	
Kalıcı stoma	51 (%25.5), 39.14±0.820.478	
Geçici stoma	149 (%74.5), 38.44±0.44	
İleostomi	118 (%59), 37.83±5.20.015	
Kolostomi	82 (%41), 39.74±5.73	
Uç ileostomi/kolostomi	171 (%85.5), 38.39±0.41	0.316
Loop	29 (%15.5), 39.93±1.06	
ileostomi/kolostomi		
Stoma lokalizasyonu	0.000	
Sol-alt	71 (%35.5), 39.27±4.4	
Sol-üst	8 (%4), 35.12±3.1	
Sağ-alt	111 (%55.5), 37.92±5.5	
Sağ-üst	10 (%5), 44.50±9.0	
Stoma yüksekliği		
Eleve	111 (%55.5)	
Cilt hizasında	40 (%20)	
Retrakte	4 (%2).	

Kısaltmalar: N, hasta sayısı; SD, standard deviasyon.

Tablo 2: Stoma çapına etki edebilecek değişkenlerin lojistik regresyon analizi (n=200)

Değişkenler	Univariable		Multivariable	
	HR (%95 CI)	p değeri	HR (%95 CI)	p değeri
Cinsiyet	0.37(0.194-0.730)	0.004*	0.35(0.186-0.681)	0.002**
Elektif/Acil	1.73(0.754-3.999)	0.195*	1.49(0.669-3.346)	0.32
Geçici/Kalıcı	1.72(0.749-3.985)	0.199*	1.45(0.684-3.084)	0.33
İleostomi/Kolostomi	1.41(0.661-3.033)	0.371	-	-
Stoma lokalizasyonu	0.87(0.692-1.118)	0.293	-	-
Benign/Malign patolojiler	1.23(0.839-1.812)	0.285	-	-

Kısaltmalar: N, hasta sayısı; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

*p<0.2, ** p<0.05

Tartışma

Çalışmamızda stoma çapının belirlenmesinde etkili olan perioperatif faktörler araştırılmış olup hasta cinsiyeti, operasyonun zamanlaması ve stomanın geçici/kalıcı olması stoma çapına etki eden olası faktörler olarak bulunmuştur. Erkek cinsiyet ise stoma çapını etkileyen bağımsız bir faktör olarak belirlenmiştir.

Günümüzde yapılan çalışmalar çoğunlukla parastomal herniasyon oluşumunun önlenmesine yönelik olup ideal stoma çapının ne kadar olması ve abdominal duvar defektinin hangi yöntemle oluşturulması gerektiğine dair yeterli çalışma bulunmamaktadır (11-13). Pilgrim ve ark. tarafından da belirtildiği üzere stoma için oluşturulan açıklıkta her milimetrik artış parastomal herniasyon riskini %10 artırmaktadır (6). Parastomal herniasyon ise hastaların hem yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte hem de peristomal cilt problemleri ve stoma prolapsusu gibi diğer stoma ilişkili komplikasyonların gelişimine yol açmaktadır (14-16). Bu nedenle stoma açıklığı oluşturulurken hastanın ileride yaşam kalitesini belirgin şekilde etkileyecek olası stoma ilişkili komplikasyonların baştan önlenmesine dikkat edilmelidir.

Stoma çapının ve yüksekliğinin stoma ilişkili komplikasyonlara etkisini araştıran ve 2 yıllık bir takip süresi olan Persson ve ark. yaptığı çalışmada; postoperatif ilk hafta içinde ortalama uç kolostomi ve ileostomi çapları 35 mm ölçülmüştür. Yine bu çalışmada en sık rastlanan stoma ilişkili komplikasyon peristomal cilt problemleri olup takip süresi boyunca stoma çapında ve yüksekliğinde azalma olmasının buna katkıda bulunduğu saptanmıştır (17).

Yeni yayınlanan bir diğer çalışmada ise loop ostomi açılan hastalarda parastomal herniasyon gelişimine etki eden faktörler incelenmiş olup, parastomal herni gelişen ve gelişmeyen hastalarda stoma çapı sırasıyla 38 ve 40 mm olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin bulunmadığı tespit edilmiştir (18). Aynı zamanda operasyon süresi, operasyonun zamanlaması ve stoma tipi gibi perioperatif faktörlerin de parastomal herni gelişimi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmanın sadece loop ostomi açılan hastalarda yapılmış olması gözönünde bulundurulmalıdır.

Kendi çalışmamızda farklı olarak hastaların stoma lokalizasyonları da incelenmiş olup, stoma lokalizasyonuna ve stoma tipine göre stoma çapları arasında belirgin bir fark olduğu saptanmıştır. Stoma çapına etki edebileceği ön görülen acil operasyon ve loop ostomi gibi perioperatif faktörlerin ise bir etkisi olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızın en büyük eksiği hastaların sadece kısa dönem takiplerinin olması ve dolayısıyla stoma ilişkili komplikasyon gelişimleri ile stoma çapları arasındaki ilişkinin incelenememesidir. Ancak bilginiz dahilinde bu çalışma, stoma çapına etki eden perioperatif faktörleri inceleyen ilk çalışmadır.

Sonuç

Sonuç olarak, stoma çapı, stoma lokalizasyonu sağ-üst kadranda yerleşimli olan hastalarda en fazlaydı. Cinsiyet, elektif/acil operasyon ve geçici/kalıcı stoma olması stoma çapına etki eden olası risk faktörleri olarak bulundu. Stoma ilişkili komplikasyonların önlenmesinde komplikasyon gelişmesine etki edebilecek perioperatif faktörlerin belirlenmesi önem arz etmektedir. Parastomal herni ve stoma prolapsusu gibi geç dönem komplikasyonların da perioperatif faktörler ile beraber değerlendirilebilmesi için uzun dönem takipleri olan hastaları içeren prospektif çalışmalar yapılmasına gereksinim vardır.

REFERANSLAR

1. Hotouras A, Murphy J, Thaha M, Chan C. The persistent challenge of parastomalherniation: a review of the literature and future developments. Colorectal Dis2013.http://dx.doi.org/10.1111/codi.12156. [Epub ahead of print]
2. DeAsis FJ, Lapin B, Gitelis ME, Ujiki MB. Current state of laparoscopic parastomal hernia repair: A meta-analysis. World J Gastroenterol. 2015 Jul 28;21(28):8670-7. doi: 10.3748/wjg.v21.i28.8670. PMID: 26229409; PMCID: PMC4515848.
3. Carne PW, Robertson GM, Frizelle FA. Parastomal hernia.Br J Surg2003;90(7):784e93
4. Funahashi K, Suzuki T, Nagashima Y, et al. Risk factors for parastomal hernia in Japanese patients with permanent colostomy. Surg Today. 2014;44:1465–9.18.
5. Aquina CT, Iannuzzi JC, Probst CP, et al. Parastomal hernia: a growing problem with new solutions. Dig Surg. 2014;31:366–76.
6. Pilgrim CH, McIntyre R, Bailey M. Prospective audit of parastomal hernia: prevalence and associated comorbidities.Dis Colon Rectum2010;53(1):71e6.
7. Resnick S. New method of bowel stoma formation. Am J Surg1986;152(5):545e8.10.
8. Koltun L, Benyamin N, Sayfan J. Abdominal stoma fashioned by a used circular stapler. Dig Surg2000;17(2):118e9.11.
9. Ielpo B, Venditti D, Balassone V, Gioia A, Buonomo O, Petrella G. End-type stapled colostomy in emergency surgery. Surg Technol Int. 2010;20:128e32.
10. Christakis C, Chatzidimitrou C, Kontos N, Papadopoulou S, Karanikas M. Use of intraluminal stapler device for creation of a permanent colostomy. Tech Colo-proctol. 2004;(8 Suppl. 1):s93e6
11. Hotouras, A., Murphy, J., Power, N., Williams, N.S., Chan, C.L., 2013. Radiological incidence of parastomal herniation in cancer patients with permanent colostomy: What is the ideal size of the surgical aperture?. International Journal of Surgery. doi:10.1016/j.ijso.2013.03.010
14. Canda AE, Terzi C, Agalar C, Egeli T, Arslan C, Altay C, Obuz F. [Preventing parastomal hernia with modified stapled mesh stoma reinforcement technique \(SMART\) in patients who underwent surgery for rectal cancer: a case-control study](#). Hernia. 2018 Apr;22(2):379-384. doi: 10.1007/s10029-017-1723-7. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29305784
15. López-Borao J, Madrazo-González Z, Kreisler E, Biondo S. Prevention of parastomal hernia after abdominoperineal excision with a prophylactic three-dimensional funnel mesh. Colorectal Dis. 2019 Nov;21(11):1326-1334. doi: 10.1111/codi.14738. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31230409.
16. Almutairi D, LeBlanc K, Alavi A. Peristomal skin complications: what dermatologists need to know. Int J Dermatol. 2018;57:257–64.24.
17. Meisner S, Lehur PA, Moran B. Peristomal skin complications are common, expensive, and difficult to manage: a population based cost modeling study. PLoS ONE. 2012;7:e37813.
18. Gooszen AW, Geelkerken RH, Hermans J, et al. Temporary decompression after colorectal surgery: randomized comparison of loop ileostomy and loop colostomy. Br J Surg. 1998;85:76–9.
19. Persson E, Berndtsson I, Carlsson E, Hallén AM, Lindholm E. Stoma-related complications and stoma size - a 2-year follow up. Colorectal Dis. 2010 Oct;12(10):971-6. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.01941.x. PMID: 19519689.
20. Shiraishi, T., Nishizawa, Y., Ikeda, K., Tsukada, Y., Sasaki, T., Ito, M., 2020. Risk factors for parastomal hernia of loop stoma and relationships with other stoma complications in laparoscopic surgery era. BMC Surgery. doi:10.1186/s12893-020-00802-y

Investigation of Left Ventricular Systolic and Diastolic Functions Before and After Levosimendan Administration in Patients with Heart Failure

Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Levosimendan Verilmesi Öncesi ve Sonrası Sol Ventrikül Sistolik ve Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinin Araştırılması

Öz

Amaç: Kalp yetmezliği hastalarında Levosimendan tedavisinin, sol ventrikülün sistolik ve diyastolik parametreleri üzerine etkisinin transtorasik ekokardiyografi ile araştırılması amaçlandı.

Yöntem: 18 yaş üstü, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %35'den düşük, semptom sınıfı New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıf III-IV olan, Levosimendan tedavisi almış 15 hasta dahil edildi. Tüm hastaların sol ventrikül sistolik ve diyastolik parametreleri levosimendan tedavisinin öncesinde ve sonrasında değerlendirildi. Çalışmamız için Celal Bayar Üniversitesi Tıp fakültesi Yerel Etik Kurulu Onayı alındı.

Bulgular: Levosimendan tedavisi ile; E/A oranı ($2,25 \pm 0,76$ vs $1,67 \pm 0,75$, $p:0,03$), E/e' oranlarında ($23,03 \pm 13,60$ vs $15,96 \pm 8,43$, $p:0,01$) ve A velosite değeri ($0,45 \pm 0,14$ vs $0,61 \pm 0,30$, $p:0,03$) anlamlı azalma izlendi. Buna ek olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda ($20,60 \pm 5,65$ vs $27,00 \pm 7,11$, $p:0,01$) anlamlı artış izlenmiştir.

Sonuç: Levosimendan tedavisi ejeksiyon fraksiyonu ve diyastolik mitral dolum parametrelerinde olumlu akut etkiye sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Levosimendan, ejeksiyon fraksiyonu, diyastol, sistol

Abstract

Background: we aimed to investigate effect of levosimendan treatment on left ventricle systolic and diastolic parameters with transthoracic echocardiography in patients with heart failure

Method: Patients over 18 years old with lower than %35 of ejection fraction and New York Heart Association (NYHA) class III-IV were included. Left ventricle systolic and diastolic parameters before and after levosimendan treatment were compared. Approval was obtained from the local ethics committee of Celal Bayar University Medical Faculty for our study.

Results: With levosimendan treatment; E/A ratio ($2,25 \pm 0,76$ vs $1,67 \pm 0,75$, $p:0,03$) and E/e' ratio ($23,03 \pm 13,60$ vs $15,96 \pm 8,43$, $p:0,01$) decreased significantly. Furthermore there was an increase in ejection fraction ($20,60 \pm 5,65$ vs $27,00 \pm 7,11$, $p:0,01$) and A velocity ($0,45 \pm 0,14$ vs $0,61 \pm 0,30$, $p:0,03$).

Conclusion: Levosimendan treatment has an acute favorable effect in ejection fraction and diastolic mitral inflow parameters that showed ventricle overload

Keywords: Levosimendan, ejection fraction, diastole, systole

Ferhat YURDAM * 0000-0002-8494-2980

Zeynep YAPAN EMREN ** 0000-0002-5508-9474

Oktay ŞENÖZ *** 0000-0002-3847-7598

*Bakırçay Üniversitesi, Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

** Bakırçay Üniversitesi, Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

*** Bakırçay Üniversitesi, Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

Yazışma Adresi: Ferhat YURDAM

Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR
e-mail adresi: fyurdam83@hotmail.com

Giriş

Kalp yetmezliği; kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilmek için yeterli miktarda kanı pompalayamadığı ya da yüksek dolu basınçlarıyla pompalayabildiği patofizyolojik durumdur. Kalp yetmezliği yaygın bir hastalık olup önemli bir mortalite nedenidir. Kalp yetmezliği birçok açıdan sınıflandırılabilirse de tüm tanımlamaların içinde önemli bir mortalite faktörü akut dekompanze kalp yetmezliğidir(1). Akut kalp yetmezliği hastaların önemli bir kısmı hastane içi inotrop tedavi gereksinimi duymaktadır. Bu tedaviler arasında güvenlik, etkinlik açısından olumlu etkisi olan inotropik ajan levosimendandır. Levosimendan miyokardiyal kontraktil proteinlerin kalsiyum duyarlılığını arttırarak inotropik etki gösteren, aynı zamanda, vasküler düz kasta ATP bağımlı potasyum kanallarını açıcı etkisi ile vazodilatasyona neden olan, periferik vasküler rezistans, kalbin ön ve ard yükünü azaltan pozitif inotropik bir ajandır. Ayrıca koroner vasküler rezistansı azalttığı, koroner ve renal akımını arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır(2-3-4). Bu çalışmada hastalarda kullanılan levosimendan tedavisinin sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarına akut etkisinin gösterilmesi amaçlandı.

Gereç Ve Yöntem

Ekokardiyografide dekompanze sistolik kalp yetmezliği tanısı ile Levosimendan tedavisi uygulanmış 18 yaş üstü hastalar ardışık olarak dahil edildi ve bu hastaların sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının tedavi öncesi ve hemen sonrası değerlendirilmesi amaçlandı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %35'den düşük, semptom sınıfı New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıf III-IV (5) olan, levosimendan tedavisi almış 15 hasta dahil edildi. Levosimendan tedavisi 12 mgr/kg 10 dakikalık yükleme dozunu takiben, 0.1 mgr/kg/dk dozda bir saat verildi ve sistolik kan basıncına göre doz tolere edebilenlere 0.2 mgr/kg/dk doza çıkılıp 23 saat infüzyona devam edildi. Levosimendan tedavisi almış hastaların 24 saatlik infüzyon tedavisinden hemen sonra, ekokardiyografide LVEF ve Miyokardiyal Performans İndeksi (MPI) gibi sistolik fonksiyonlar, mitral kapak inflow akımları; E velosite, A velosite, E/A oranı, erken deselerasyon zamanı (EDT), doku doppleri (TDI) ile E' velosite, E/e' oranı, sol ventrikül çıkış yolundan elde edilen ejeksiyon zamanı, izovolumetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ve izovolumetrik kontraksiyon zamanı (IVCT) gibi sol ventrikül diyastolik parametreleri ölçümleri alındı. Levosimendan tedavisi öncesi ve hemen sonrası elde edilen görüntüler karşılaştırıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %35'den büyük hastalar, 18 yaş altı hastalar, atrial fibrilasyonu olan, ciddi karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Ekokardiyografik değerlendirme:

Tüm ekokardiyografik incelemeler Vivid-3 Image Point ekokardiyografi cihazı ile 1.7 MHz harmonik kardiyak transducer kullanılarak sol lateral dekübit pozisyonunda yapıldı. Sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde; LVEF apikal 4 boşluk kesitlerde modifiye Simpson yöntemi kullanılarak yapılmış ayrıca Doppler görüntüleme ile sample volüm mitral kapakçık uçlarına gelecek şekilde yerleştirildikten sonra transducer LV çıkış yoluna doğru yönlendirilerek IVRT, IVCT ve ET (ejeksiyon zamanı) ölçümleri alınarak Miyokard perfüzyon indeksi (MPI): $IVRT + IVCT / ET$ formülü ile Tei indeksi hesaplandı.

Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi aşamasında; PW Doppler kursörü apikal dört boşluk kesitlerde mitral anüler çizginin 1 cm üstüne konularak transmitral akım örnekleri 100 mm/s hızında yazdırıldı. Ekspiryum sonundaki en az 3 farklı akım örneklerinin ortalaması alınarak ölçümler yapıldı.

Diyastolik fonksiyon kriteri olarak, E-velosite, A velosite, E / A oranı, EDT, IVRT alınmıştır. Mitral kapak E ve A akım velositelerinin en yüksek değerleri tespit edilerek E / A oranı hesaplandı. Akselerasyon zamanı erken diyastolik doluşun başlangıcı ile peak yaptığı nokta (E - velosite) arasında kalan zaman olarak, EDT ise E-velosite ile erken doluşun sonlandığı nokta arasında kalan zaman aralıklarında m/s olarak ölçüldü. Aort ve mitral kapağın aynı anda dual olarak yazdırılan görüntülerinden IVRT hesaplamaları yapıldı. IVRT; Aort Doppler akımı görüldüğünde aort akımının bittiği nokta ile mitral akımın başladığı nokta arası ölçülerek hesaplandı. Doku doppler incelemede; cihaz TDI moduna çevrilerek apikal 4 boşluk kesitlerde 'transducer'a paralel gelecek şekilde uygun açılanma sağlanarak sample volüm mitral anulus-lateral duvar köşesine getirildi. Aynı miyokardiyal E dalgası (E') kayıtları alınmıştır. Son olarak sol atriyum basıncı için prediktör olan E / E' oranları hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS yazılım sürümü 23.0 kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler için ortalama ve standart sapma kullanıldı. Hasta sayısının 30'un altında olduğu göz önüne alındığında, sürekli değişkenler parametrik olmayan Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. İki taraflı P-değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamızda hastaların 10'u erkek, 5 i bayandı. Olguların yaşları 40 ve 75 arasında olup, yaş ortalaması 63.33 standart deviasyon olarak saptandı (Tablo-1).

Tablo -1 : Hastaların demografik verileri

Hastaların yaş dağılımı ERKEK	Yaş ortalaması	Genel ortalama
	40,00	63,60
	66,33	
	56,00	
	59,00	
	62,00	
	66,00	
	67,00	
	69,00	
	71,00	
	72,00	
	74,00	
KADIN	69,00	71,80
	70,00	
	72,00	
	73,00	
	75,00	

Çalışmadaki hastaların %40' ında hipertansiyon, %46' sında tip 2 diabetes mellitus, %80' inde miyokard infarktüsüne bağlı iskemik kardiyomyopati, %53' ünde hiperlipiemi ve %13' ünde sigara gibi etiyolojik risk faktörleri bulunmaktaydı (Tablo-1).

Çalışmaya dahil edilen 15 hastanın %80' i digoxin, %40' ı ACE inhibitörü, %46,6' sını statin, %33,3' ü oral nitrat ve %100' ü diüretik tedavisi almaktaydı (Şekil-1).

Kalp yetmezliği tanılı ve Levosimendan tedavisi sonrası ölçülen konvansiyonel ekokardiyografik sistolik ve diyastolik parametreler tedavi öncesi ölçülen parametreler ile karşılaştırıldığında A velosite(p:0,03) ve LVEF%(p:0,01)değerlerinde istatistiksel anlamlı düzeyde yükselme ve E/A (p:0,03) oranı, E/E' (p:0,01) oranı değerlerinde istatistiksel anlamlı düzeyde azalma saptandı (Tablo-2).

Tablo -2: Levosimendan tedavisi öncesinde ve sonrasında ölçülen sol ventrikül diyastolik ve sistolik fonksiyonlarının karşılaştırılması

Ortalama ± SD	Tedavi öncesi N:15	
Ortalama ± SD	Tedavi sonrası N:15	
E (m/sn)	P değeri	
	0,94±0,24	0,86±0,31
	0,37	
A (m/sn)	0,45±0,14	0,61±0,30
	0,03	
E/A	2,25±0,76	1,67±0,75
	0,03	
E' (m/sn)	0,05±0,02	0,06±0,02
	0,32	
E/E'	23,03±13,60	15,96±8,43
	0,01	
EDT (m/sn)	139,13±32,19	165,46±74,96
	0,11	
IVRT (msn)	102,40±33,53	104,93±34,98
	0,86	
IVCT (m/sn)	72,20±20,04	80,26±22,37
	0,43	
ET (m/sn)	215,73±39,67	208,80±39,05
	0,97	
LV EF (%)	20,60±5,65	27,00±7,11
	0,001	
MPI (%)	0,83±0,25	0,91±0,33
	0,24	

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, EDT: Erken Deselerasyon zamanı, IVRT: İzovolumetrik relaksasyon zamanı, IVCT: İzovolumetrik kontraksiyon zamanı, ET: Ejeksiyon zamanı, MPI: Miyokard performans indeksi

Tartışma

Daha önceden yapılan levosimendan çalışmalarında gerek invaziv gerekse ekokardiyografik ve nöromediatör düzeylerinin ölçümü yapılarak kardiyak olumlu etkilerin mekanizmaları açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak sol ventrikül bölgesel kontraktilesinin artışı yalnızca EF% değerleriyle gösterilmişti. Biz ise bu çalışmada sadece sistolik kontraksiyon parametreleri değil beraberinde konvansiyonel ekokardiyografik diyastolik parametreleri de birlikte karşılaştırdık.

Bu çalışmanın ana sonucu sistolik ve diyastolik ekokardiyografik parametrelerdeki olumlu değişimlerin levosimendan uygulanmasının ardından ne derece olduğunu göstermektedir. Diyastolik fonksiyon bozuklukları sistolik disfonksiyonla birlikte olabileceği gibi tek başına da kalp yetersizliğine neden olabilir. Kalp yetersizliği olan hastaların tedavisinde sistolik fonksiyonları ön plana alınmaktadır ancak diyastolik fonksiyon bozuklukları gözden kaçmaktadır ancak diyastolik fonksiyon bozukluklarına da yönelik tedavinin de önemli olduğu unutulmamalı ve eşzamanlı olarak yapılmalıdır.

Levosimendan troponin C üzerinden etki oluşturmakta ve miyokardiyal filamentlerin kalsiyum hassasiyetini attırarak miyokardial kontraktileti arttırmaktadır. Daha önceden yapılan çalışmalarda levosimendanın diyastolik fonksiyonlarda herhangi bir kötüleşmeye yol açmadığı gösterilmiştir. Kalp yetersizliğinin en önemli belirtilerinden nefes darlığı ve çabuk yorulmanın kardiyak debideki azalmaya ve sol ventrikül doluş basıncındaki artışa bağlı olduğu bilinmektedir. Dernellis J ve ark. (6) tarafından yapılan bir çalışmada ileri derecede kalp yetersizliğinde 24 saatlik levosimendan tedavisi ile diyastolik doluş değişkenlerinde tedavi öncesine göre anlamlı derecede düzelme sağlandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada sol ventrikül diyastolik erken dalga hızında % 26 oranında düşüş ve deselerasyon zamanında ise % 70 oranında artış saptanmıştır. *Bizim çalışmamızda da diyastolik fonksiyonlarda kötüleşme olmadığı ancak sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarından sadece A velosite (p:0,03), E/A oranı(p:0,03) ve E/E' oranı(p:0,01) gibi diyastolik fonksiyonların istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gösterdiği izlendi.*

Kiris ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yayınlanan bir çalışmada (7) levosimendanın iskemik olmayan kalp yetersizliği hastalarında sol ventrikül strain parametreleri ve LVEF üzerine olan olumlu etkileri gösterilmiştir. Bizim çalışmamızdaki hastalarda da sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında anlamlı oranda (p:0,001) artış izlenmiştir.

REVİVE (Randomized, Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy Versus Placebo in the Short Term Treatment of Decompensated Chronic Heart Failure) çalışmasında (8) hastalara aralıklı zamanlarda verilen levosimendan infüzyonları ile hızlı ve etkili semptomatik rahatlama sağlandı ancak rekürren dozlarda ilaç almanın da advers kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olduğu düşünüldü. Biz ise çalışmamızda bir defaya mahsus 24 saatlik infüzyon tedavisi verdiğimiz hastalarda benzer şekilde semptomatik rahatlama izledik.

Levosimendanın kalp yetersizliğinde sol ventrikül sistolik ve diyastolik işlevinde hem dinlenme hem de egzersiz sırasında iyileşme sağladığı bildirilmiştir. İleri kalp yetmezliği Levo-Rep (Efficacy and Safety of Pulsed Infusions of Levosimendan in Outpatients With Advanced Heart Failure) çalışmasında (9) aralıklı verilen levosimendan infüzyonları ile birincil sonlanım noktasında 24 haftalık çalışma dönemi sonunda 6 dakikalık yürüme testinde %20'den fazla iyileşme sağladığı , ikincil sonlanımda ise olaysız sağ kalımı içermektedir. İkincil sonlanımda kardiyak ölüm, kalp nakli ve akut dekompanseasyon plasebo grubunda daha sık görüldü. Bizim çalışmamızda ise hastaların fonksiyonel kapasiteleri dokümanite edilmese de sol ventrikül sistolik ve diyastolik parametrelerdeki anlamlı iyileşme gösterildiğinden efor kapasitelerinde hafif artış olduğu düşünülmektedir.

Miyokard performans indeksi primer miyokardiyal sistolik işlev bozukluğu olan hastalarda, sol ventrikül sistolik ve diyastolik işlevlerini birlikte değerlendirebilen en iyi göstergelerinden biri olduğu bilinmektedir. Miyokard performans indeksinin, iskemik veya dilate kardiyomiyopati kökenli kalp yetersizliğinde kardiyak mortalite ve morbiditenin bağımsız belirleyicilerinden biri olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda, tek doz levosimendanın bakılan sol ventrikül miyokard performans indeksinde tedavi öncesine göre anlamlı derecede değişiklik olmadığı ancak bunun da çalışmadaki hastaların diyastolik fonksiyonlarının ileri derecede bozulduğu evre 3 diyastolik disfonksiyonun (restriktif patern) geri dönüşümsüz safhada olmasına bağlı olduğu düşünöldü.

Mavrogeni ve ark. (10) tarafından yapılan (Levosimendan in Acute and Advanced Heart Failure; An Appraisal of the Clinical Database and Evaluation of Its Therapeutic Applications) çalışmada ve ayda bir kez toplam altı doz aralıklı levosimendanın verildiğı bir çalışmada ekokardiyografik olarak ölçölen sol ventrikül sistol ve diyastol sonu volüm indekslerinde tedavi öncesine göre sırasıyla % 16 ve %13 oranında azalma görölrken, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda % 27 oranında artma saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da Levosimendan tedavisi almış hasta grubumuzda LVEF (%) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış (p:0.001) sağlanmıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Levosimendan tedavisinin Ekokardiyografik olarak sol ventrikül diyastolik ve sistolik işlevlerinin değerlendirilmesindeki etkisinin araştırılmasında çalışmaya dahil olan hastaların daha geniş örneklem içinden alınmasının yani diyastolik disfonksiyonlarının evre 1, evre 2 ve evre 3 olarak her gruptan hasta bulundurulmasının tedavi yanıtını daha çok etkileyeceğı düşünülmektedir.

Sonuç

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında levosimendan tedavisi akut dönemde ejeksiyon fraksiyonu ve mitral dolum parametrelerinde olumlu faydası gözlenmiştir. Bu bağlamda levosimendanın özellikle dekompanse kalp yetmezliği hastalarında hastane içi klinik ve fonksiyonel iyileşmenin sağlanmasında destek olarak kullanılabilir.

Kaynaklar

1. American Heart Association. Heart disease and stroke statics – 2007 update. Dallas, Texas: american heart association; 2007; 1-43.
2. Cavusoglu Y. The use of levosimendan in comparison and in combination with dobutamine in the treatment of decompanseted heart failure. Expert Opin Pharmacother 2007; 8: 665-77.
3. Aras D, Topaloğlu S, Korkmaz Ş. Dekompanse kalp yetersizliği tedavisinde yeni bir inotropik ajan: Levosimendan. Türk Kardiyoloji Dern Arş 2007; 35: 48- 56
4. Gruhn N, Nielsen-Kudsk JE, Theilgaard S et al. Coronary vasorelaxant effect of levosimendan, a new inodilator with calcium-sensitizing properties. J Cardiovasc Pharmacol 1998; 31: 741-9.
5. The Criteria Committee of the New York Heart Association . Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed Little, Brown & Co; Boston, Mass: 1994. pp. 253–256.
6. Dernellis J , Panaretou M , Effects of levosimendan on restrictive left ventricular filling in severe heart failure. Acombined hemodinamyc and Dopler echocardiography study. CHEST 2005; 128: 2633-2639.
7. Kiris T, Avcı E,. Short-termeffects of levosimendan on strain/strain rate markers in patients with nonischemic dilate cardiomyopathy. J Clin Ultrasound. 2018 Oct;46(8):527-532.
8. M. Packer, W. Colucci, L. Fisher, BM Massie, JR Teerlink, J Young, RJ Padley, R Thakkar, L Delgado – Herrera, J Salon, C Garratt, B Huang, T Sarapohja; REVIVE Heart Failure Study Group. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. JACC Heart Fail. 2013 Apr; 1(2): 103-111.
9. Altenberger J, Parissis JT, Costard-Jaeckle A, Winter A, Ebner C, Karavidas A, Sihorsch K, Avgeropoulou E, Weber T, Dimopoulos L, Ulmer H, Poelzl G. Efficacy and safety of the pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure (LevoRep) study : a multicentre randomized trial. Eur J Heart Fail 2014 Aug; 16 (8):898-906.
10. Mavrogeni S , Giamouzis G , Papadopoulou E , et al. A 6-month follow-up of intermittant levosimendan administration effect on systolic function , specific activity questionnaire , and arrhythmia n advanced heart failure. J Card Fail. 2007 ; 13: 556-559.

Özofagus Atrezili Çocuklarda Beslenme ve Büyümenin Değerlendirilmesi

Evaluation of Nutrition and Growth in Children with Esophageal Atresia

Betül AKSOY*0000-0002-7657-8007

Mustafa Onur ÖZTAN**0000-0003-3696-4090

Yeliz Çağan APPAK***0000-0002-4330-9281

Tunç ÖZDEMİR****0000-0001-6800-2617

Maşallah BARAN***0000-0003-3827-2039

Gökhan KÖYLÜOĞLU**0000-0002-1140-169X

* Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

** Katip Çelebi Üniversitesi & Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye

*** Katip Çelebi Üniversitesi & Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

**** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi: Betül AKSOY

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, Yenişehir, Konak, İzmir, Türkiye

e-mail: drbetulaksoy@gmail.com

Öz

Amaç: Özofagus atrezisi (ÖA), özofagusun devamlılığındaki bozukluk ile karakterize konjenital anatomik bir malformasyondur. Ek konjenital anomaliler eşlik edebilir ve cerrahi sonrası büyüme geriliği, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ve anastomoz darlığı gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Çalışmamızın amacı, ÖA tanısı ile izlediğimiz hastaların ilk bir yıldaki beslenme özelliklerinin, büyümelerinin, ek anomali ve komplikasyonlarının değerlendirilmesidir.

Yöntem: Özofagus atrezisi tanısı alan 30 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların vücut ağırlığı ve boy ölçüm kayıtları ile yaşa göre vücut ağırlığı (YGA), yaşa göre boy (YGB) ve boya göre vücut ağırlığı (BGA) z-skorumları Dünya Sağlık Örgütü büyüme eğrileri kullanılarak hesaplandı. Eşlik eden anomalilerin ve gelişen komplikasyonların hastaların büyümeleri üzerine etkisi değerlendirildi.

Bulgular: Dokuz hastanın izlemde ölmesi nedeniyle 21 hasta altıncı ve on ikinci ayda değerlendirildi. Cerrahi sonrası enteral beslenme ortalama 8.4±3.6 gün başlanmıştır. Altıncı aydaki büyümeleri değerlendirildiğinde iki (%9.5) hastada boy kısalığı, yedi (%33.3) hasta düşük kilolu ve yedi (%33.3) hastada zayıflık saptandı. Onikinci ayda ise yedi (%33.3) hasta düşük kilolu, dört (%19) hastada boy kısalığı ve iki (%9.5) hastada zayıflık saptandı. Kardiyak anomalisi olan hastaların altıncı ay ve onikinci aydaki YGA ve YGB z-skorumları kardiyak anomalisi olmayan hastalara göre düşük saptandı. GÖRH olan hastaların altıncı ayda YGA ve BGA z-skorumları GÖRH olmayan hastalara göre yüksek saptanmakla birlikte onikinci ayda fark saptanmadı. Anastomoz darlığı olan ve olmayan hastalar arasında hem altıncı hem de onikinci ayda büyüme açısından fark görülmedi.

Sonuç: ÖA olan çocuklarda beslenme bozuklukları ve büyüme geriliği sıklıkla görülmektedir. Gelişen komplikasyonların da etkisi olabileceği gibi özellikle ek anomalisi olan hastalarda büyüme geriliğinin daha belirgin olabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Özofagus atrezisi, büyüme geriliği, beslenme

Abstract

Aim: Esophageal atresia (EA) is a congenital anatomic malformation characterized by the continuity defect of the esophagus. Additional congenital anomalies may be together with EA and growth retardation, gastroesophageal reflux disease (GERD), and anastomotic stricture may be observed after surgery. The aim of our study is evaluation of the nutritional characteristics, growth, additional anomalies and complications of the patients that we followed up with EA in the first year of life.

Methods: The records of 30 patients diagnosed with EA were retrospectively analyzed. Body weight and height measurements of the patients were recorded, and body weight for age (WAZ), height for age (HAZ) and body weight for height (WHZ) z-scores were calculated using growth curves of World Health Organization. The effects of additional anomalies and developed complications on growth of the patients were compared.

Results: Because of nine patients died during the follow-up, 21 patients were evaluated at 6th and 12th month. Enteral feeding was initiated for an average of 8.4 ± 3.6 days after surgery. When the growth of the patients at the 6th month was evaluated, two (9.5%) patients were stunted, seven (33.3%) patients were underweight, and seven (33.3%) patients have wasting. Seven (33.3%) patients were underweight, four (19%) patients were stunted, and two (9.5%) patients have wasting at the 12th month. Patients with cardiac anomalies significantly lower WAZ and HAZ than patients without cardiac anomalies at 6th months and 12th months. Although the WAZ and WHZ of the patients with GERD were significantly higher at 6th months compared to those without GERD, there was no significant difference at 12th months. There was no significant difference in growth between patients with and without anastomotic stricture at both 6th and 12th months.

Conclusion: Nutritional deficiencies and growth retardation are common in children with EA. The developed complications may be effect, and also especially in patients with additional anomalies, it should not be forgotten that growth retardation may be more pronounced.

Keywords: Esophageal atresia, growth retardation, nutrition

Giriş

Özofagus atrezisi (ÖA), embriyolojik gelişim sırasında sindirim ve solunum sistemlerini oluşturan ön bağırsağın doğru şekilde ayrılmaması nedeniyle oluşan, özofagusun devamlılığındaki bozukluk ile karakterize konjenital anatomik bir malformasyondur (1). Cerrahi olarak düzeltilmediği takdirde yaşamı tehdit eden ÖA' nin prevalansı 2,4-3,2/1000 olarak bildirilmektedir (1). Olguların çoğunda trakea ve yemek borusu arasında bir fistül vardır. Trakeoözofageal fistülün (TÖF) varlığına ve konumuna göre beş tip ÖA tanımlanmıştır: TÖF olmadan ÖA (Tip A), proksimal TÖF ile ÖA (Tip B), distal TÖF ile ÖA (Tip C), proksimal ve distal TÖF (Tip D) ve ÖA olmadan TÖF (Tip E) (1). En sık Tip C görülmektedir. Özofagus atrezili çocukların %30-70'inde ek olarak üriner sistem, gastrointestinal sistem, nörolojik ve iskelet sistemi anomalileri ve konjenital kalp hastalıkları bulunmaktadır (2). Ayrıca ÖA, vertebra anomalisi, anal atrezi, kardiyak anomali, trakeoözofageal fistül, renal ve ekstremitte anomaliler ile birlikte "VACTERL" birlikteliğini oluşturabilir.

Gelişen cerrahi teknikler ve yenidoğan yoğun bakım şartları nedeniyle ÖA olan olgularda sağkalım oranları %90'dan fazladır (3). Mortalitenin azalması ile birlikte bu çocukların izleminde komplikasyonların önlenerek morbiditenin azaltılması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi amaçlanmaktadır (4). Cerrahi sonrası ÖA olan hastalarda gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), disfaji, beslenme güçlüğü, anastomoz darlığı gibi gastrointestinal komplikasyonlar ve nörogelişimsel gecikmeler görülmektedir (5). ÖA olan ve komplikasyon gelişen hastalarda özellikle infantil ve erken çocukluk döneminde daha sık beslenme bozukluğu ve büyüme geriliği geliştiği bildirilmektedir (6). Bu nedenle ÖA olan hastaların beslenme ve büyümelerinin değerlendirmesinin klinik uygulamanın bir parçası olması gerektiği önerilmektedir fakat bu konuda literatürde çalışmalar sınırlıdır (6,7). Çalışmamızın amacı, ÖA tanısı ile izlediğimiz olguların büyüme-gelişmelerinin ve beslenme özelliklerinin değerlendirilmesidir. Bununla birlikte hastalarda eşlik eden anomaliler ile atrezi operasyonuna ikincil GÖRH ve darlık problemlerinin büyümeye olan etkileri incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2017-Aralık 2019 tarihleri arasında ÖA tanısı alan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, doğum haftaları, doğum ağırlıkları ve boyları, enteral beslenme zamanı, beslenme yolu ve içeriği, taburculukta beslenme özellikleri, eşlik eden ek anomaliler, atrezi tipleri, düzeltme operasyonu tipi, GÖRH ve varsa anastomoz darlığı bulguları kaydedildi. Prematürite; gebelik haftası <37. gestasyonel hafta ve düşük doğum ağırlığı (DDA); doğum ağırlığının gebelik haftasına göre z-skoru <-2 SS (standart sapma) olarak tanımlandı (8).

Hastaların altıncı ve onikinci aydaki vücut ağırlığı ve boy ölçüm kayıtları ile yaşa göre vücut ağırlığı (YGA), yaşa göre boy (YGB) ve boyya göre vücut ağırlığı (BGA) z-skorumları Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) büyüme eğrileri kullanılarak hesaplandı (9). Prematüre olan hastaların ölçümleri düzeltilmiş yaşa göre değerlendirildi. DSÖ tanımlarına göre YGB z-skoru<-2SS olması boy kısalığı, YGA z-skoru <-2 SS olması düşük kilolu ve BGAz-skoru<-2 SS olması zayıflık olarak değerlendirildi (6). Gastroözofageal reflü hastalığı tanısı klinik bulgular ve aldığı tedavilere göre saptandı (10). Eşlik eden anomalilerin ve gelişen komplikasyonların hastaların büyümeleri üzerine etkisi karşılaştırıldı. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler için SPSS 25.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA) programı kullanılmıştır. Veriler tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde dağılımı, ortalama, standart sapma) kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arasındaki ilişki analizi için Chi-Square testi uygulandı. Sonuçların karşılaştırılmasında sayısal veriler için verilerin dağılımına göre Student t testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlarda $p < 0.05$ ise anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın demografik özelliklerine bakıldığında %50'si kız hastalardan oluşmaktaydı; 10 (%33.3) hasta prematüre ve yedi (%23.3) hastanın DDA'ı mevcuttu. Yirmi-altı (%86.7) hastada tip C ÖA gözlemlendi. Düzeltme ameliyatı olarak 25 (%83.3) hastaya primer onarım, iki (%6.7) hastaya geciktirilmiş anastomoz ve bir (%3.3) hastaya mide çekilmesi (gastrik pull-up) uygulanmıştı.

Cerrahi sonrası enteral beslenme ortalama 8.4±3.6 gün (minimum 4- maksimum 22 gün) başlanmıştı ve ortalama hastanede yatış süresi 31.9±30.9 gün idi. Hastaların cerrahi sonrası, taburculuk ve izlemdeki beslenme özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Dokuz hastanın izlemde ölmesi nedeniyle çalışma verileri 21 hasta ile tamamlandı. Hastaların altıncı aydaki büyümeleri değerlendirildiğinde iki (%9.5) hastada boy kısalığı, yedi (%33.3) hasta düşük kilolu ve yedi (%33.3) hastada zayıflık saptandı. Onikinci aydaki büyümeleri değerlendirildiğinde ise yedi (%33.3) hasta düşük kilolu, dört (%19) hastada boy kısalığı ve altı (%28) hastada zayıflık saptandı. Bu hastaların sırasıyla, altıncı ay ve onikinci aydaki düşük kilolu yedi hastanın üçü (%43), altıncı aydaki zayıf yedi hastanın üçü (%43) ve onikinci aydaki zayıf 6 hastanın ikisi (%33) DDA olan hastalardan oluşmaktaydı. Normal doğum ağırlığı olan ve DDA'lı hastaların altıncı ve onikinci aydaki YGA z-skorumları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0.27$, $p=0.09$). Normal doğum ağırlığı olan ve DDA olan hastaların BGA z-skorumları karşılaştırıldığında ise altıncı ayda istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmazken, onikinci ayda DDA olan hastalarda anlamlı düşük saptandı ($p=0.28$, $p=0.04$) (Tablo 2). Hastaların doğum, altıncı ay ve onikinci aydaki yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve boyya göre ağırlık z-skorumları şekil 1'de görülmektedir.

Hastaların dördünde (%13.3) VACTERL birlikteliği ve birinde (%3.3) Down sendromu mevcuttu. VACTERL birlikteliği olup yaşayan iki hastada hem altıncı hem de onikinci ayda düşük kilo, boy kısalığı ve zayıflık gözlemlendi. Eşlik eden diğer sistem bulguları olarak hastaların 11' inde (%36.7) kardiyak anomali ve ikisinde (%13.3) hidrosefali vardı. Kardiyak anomalisi olan hastalar ile kardiyak anomalisi olmayan hastalar altıncı ay ve onikinci aydaki YGA z-skoru ve YGB z-skoru açısından karşılaştırıldığında, kardiyak anomalisi olan hastaların z-skorumları anlamlı düşük saptandı ($p=0.03$, $p=0.03$, $p=0.00$, $p=0.02$).

Tablo 1. Hastaların cerrahi sonrası, taburculuk ve izlemdeki beslenme özellikleri

	n (%)
Enteral beslenme başlanma yolu	
Oral	11 (%36.7)
Orogastrik tüp	13 (%43.3)
Gastrostomi	3 (%10)
Taburculukta enteral beslenme ürünü	
Anne sütü	12 (%40)
Anne sütü+Formüle	6 (%20)
Tam adapte formüle	2 (%6.7)
Yarı hidrolize formüle	1 (%3.3)
Aminoasit bazlı formüle	1 (%3.3)
Taburculukta beslenme yolu	
Oral	18 (%60)
Orogastrik/nazogastrik tüp	2 (%6.7)
Gastrostomi tüpü	2 (%6.7)
6. ayda beslenme	
Oral beslenme	19 (%63.3)
Nazogastrik tüp	1 (%3.3)
Gastrostomi	1 (%3.3)
12. ayda beslenme	
Oral beslenme	19 (%63.3)
Gastrostomi tüpü	2 (%6.7)

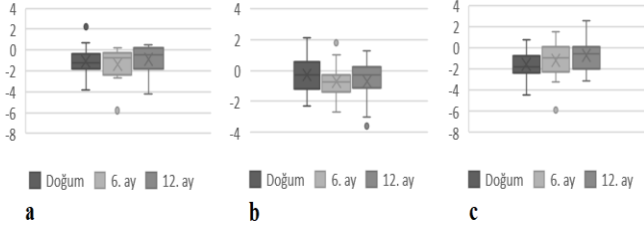
Tablo 2. Düşük doğum ağırlıklı olan ve olmayan hastaların YGA ve BGA z-skorumları açısından değerlendirilmesi

z-skoru	DDA		p
	Var (n=4) (Ort±SS)	Yok (n=17) (Ort±SS)	
6. ay			
YGA	-1.89±1.17	-1.20±1.47	0,27 ^a
BGA	-2.07±0.84	-1.00±1.86	0,28 ^b
12. ay			
YGA	-1.76±1.29	-0.64±1.28	0,09 ^a
BGA	-2.02±1.03	-0.39±1.42	0,04^b

YGA, yaşa göre vücut ağırlığı; YGB, yaşa göre boy; BGA, boyya göre vücut ağırlığı; DDA, düşük doğum ağırlığı

^a Mann-Whitney U testi

^b Student t testi



Şekil 1. Hastaların doğum, 6. ay ve 12. aydaki a) yaşa göre vücut ağırlığı z-skorlarının dağılımı, b) yaşa göre boy z-skorlarının dağılımı, c) boya göre ağırlık z-skorlarının dağılımı

Tablo 3. Gastroözofageal reflü hastalığı ve anastomoz darlığı olan ve olmayan hastaların YGA, YGB ve BGA z-skorları açısından değerlendirilmesi

z-skoru	GÖRH			Anastomoz darlığı		
	Var (n=10) (Ort±SS)	Yok (n=11) (Ort±SS)	p ^a	Var (n=11) (Ort±SS)	Yok (n=10) (Ort±SS)	p ^a
Doğum						
YGA	- 1.31±1.15	- 0.94±1.20	0,43	- 0.94±0.91	- 1.15±1.33	0,66
YGB	- 0.78±0.59	- 0.02±1.15	0,06	- 0.44±0.81	- 0.18±1.18	0,52
BGA	- 1.11±1.72	- 1.82±1.21	0,20	- 1.09±1.56	- 1.87±1.28	0,15
6. ay						
YGA	- 0.57±0.78	- 1.91±1.54	0,02	- 1.27±1.05	- 1.39±1,73	0,85
YGB	- 0.52±0.96	- 0.87±1.04	0,43	- 0.57±1.03	- 0.85±1.00	0,53
BGA	- 0.29±1.33	- 1.88±1.76	0,03	- 1.23±1.59	- 1.18±1.96	0,95
12. ay						
YGA	- 0.21±0.80	- 1.33±1.46	0,05	- 0.78±1.29	- 0.92±1.41	0,80
YGB	- 0.16±0.64	- 1.07±1.80	0,16	- 0.54±1.55	- 0.81±1.45	0,68
BGA	- 0.17±1.05	- 1.10±1.67	0,16	- 0.73±1.17	- 0.68±1.78	0,93

YGA, yaşa göre vücut ağırlığı; YGB, yaşa göre boy; BGA, boya göre vücut ağırlığı; GÖRH, Gastroözofageal reflü hastalığı; Ort, ortalama; SS, standart sapma

^a Student t testi

On (%33.3) hastada GÖRH mevcuttu, tedavide hastaların %80'inde prokinetik ve antiasit tedavi birlikte ve %20'inde sadece antiasit tedavi kullanılmıştı. GÖRH için hiçbir hastada cerrahi tedavi gerekmemişti. Anastomoz darlığı gelişen 11 (%36.7) hastaya 2.3±1.4 seans (minimum 1, maksimum 6) buji dilatatör ile dilatasyon uygulanmıştı. Komplikasyonlardan GÖRH ve anastomoz darlığı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında GÖRH olanların olmayanlara göre altıncı ay YGA ve BGA z-skorları anlamlı yüksek saptandı (Tablo 3).

Tartışma

Bu çalışmada ÖA olan çocukların beslenme özellikleri ve uzun dönem büyüme durumları değerlendirilmiştir. Çalışmamızda altıncı ve onikinci aylarda hastaların üçte birinde düşük kilo ve zayıflık saptanmıştır. Askarpour ve ark. ÖA cerrahisi sonrası çocuklarda zayıflık oranını %41 olarak bildirmişlerdir (11). Diğer bir çalışmada ise boy kısalığı %9 ve düşük kiloluluk %18 saptanmıştır (6). Bu verilerin çalışmamızın verileri ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Yapılan çalışmalarda özofagus atrezisi olan çocuklarda DDA'nın özellikle ilk bir yılda büyümeyi olumsuz etkilediği ve bununla birlikte DDA olanlarda büyüme geriliği daha fazla olduğu bildirilmiştir (1,12). Çalışmamızda da benzer şekilde DDA olan hastaların normal doğum ağırlığı olan hastalara göre onikinci ayda BGA z- skorlarının daha düşük olduğu bulunmuştur ve altıncı ayda düşük kilolu olanların %43'ünün ve onikinci ayda düşük kilolu olanların %33'ünün DDA'lı olduğu görülmüştür. Daha uzun süreli izlem yapılan çalışmalarda ise büyüme geriliği prevalansının yaşla birlikte azaldığı bildirilmektedir (3,6). Çalışmamızda da bakıldığında başlangıç aylara göre daha ileriki aylarda YGA, YGB ve BGA z- skorlarının arttığı görülmektedir.

Büyüme üzerine etkisi olan bir diğer faktör eşlik eden anomalilerdir. VACTERL birlikteliği olan ÖA'lı çocuklarda büyümenin daha belirgin olarak etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (1). Bir çalışmada VACTERL olan hastaların %45 'inde yaşa göre vücut ağırlığının 10 persentilin altında olduğunu bildirmiştir (13). Çalışmamızda VACTERL birlikteliği olan hastadan ikisi kaybedilmiştir, izlemde olan 2 hastamızda da hem altıncı ay hem de onikinci ayda büyüme geriliği gözlenmiştir. Ayrıca bu olgularda mortalitenin de yüksek olduğu bildirilmektedir (14). Oztan ve ark.'nın çalışmasında ÖA'ne eşlik eden en sık anomalinin kardiyak anomali olduğunu saptamışlardır (15). Bizim çalışmamızda da hastalarımızda da en sık kardiyak anomaliler görülmüştür. Genel pediatri pratiğinde konjenital kardiyak anomalisi olan çocukların malnutrisyon sıklığının yüksek (%15-64) olduğu bilinmektedir (16).

Çalışmamızda da kardiyak anomalisi olan hastalarımızın hem altıncı ay hem de onikinci aydaki yaşa göre ağırlık ve yaşa göre boy z-skorları kardiyak anomalisi olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Kardiyak anomalisi olan çocukların kalori ihtiyaçlarının artmış olması ve bu çocuklarda görülebilen kusma ve beslenme intoleransının da yeterli kalorinin sağlanamamasına katkısı bulunarak büyüme geriliğine neden olabildiği düşünülmüştür.

Bebeklik ve erken çocukluk dönemindeki ÖA olan olgularda büyümeyi olumsuz etkileyen diğer sorunlara bakıldığında GÖRH ve anastomoz darlıkları görülmektedir. Bu durumlar hastanede yatış süresinin uzamasına, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve beslenme güçlüklerine neden olarak büyümeyi olumsuz etkilemektedir (1,6,12,17). Cerrahi sonrası ÖA olan hastalarda GÖRH sıklığı %40 bildirilmekle birlikte benzer olarak hastalarımızın %47'inde GÖRH saptanmıştır (1). Çalışmalarda GÖRH olan çocukların büyümeyi etkilediği veya etkilemediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (12, 18). Çalışmamızda da GÖRH altıncı ve onikinci ay verilerinde büyümeyi olumsuz etkilemediği hatta ilk 6 ayda büyümenin daha iyi olduğu görülmüştür. Bu durumda çalışmamızda GÖRH klinik bulgular ile düşünüldüğünde medikal tedavi verilerek kontrol altına alınmasının ve büyümeyi olumsuz etkilemesine engel olunmasının rol oynayabildiği düşünülmüştür. Cerrahi sonrası anastomoz darlığı %18-50 sıklıkla görülmektedir (19). Çalışmamızda da hastaların %52'inde anastomoz darlığı gelişmiştir. Menzies ve ark. anastomoz darlığı gelişimi ile büyüme geriliği arasında ilişki saptamamıştır (6). Çalışmamızda da buna benzer olarak anastomoz darlığı olan ve olmayan hastalar arasında hem altıncı hem de onikinci ayda büyüme açısından fark saptanmamıştır. Anastomoz darlığı gelişen hastalarımızda enteral sıvı beslenmeyi engelleyecek ciddi darlık olmamasının ve dilatasyon tedavisi ile birlikte yeterli kalori desteğinin sağlanmasının büyümenin etkilenmemesini sağladığı düşünülmüştür.

Gastrointestinal sistem cerrahisi sonrası hastanın toleransına ve cerrahi tipine göre erken dönemde enteral beslenmenin başlanması önerilmektedir ve erken enteral beslenmenin hastanede yatış süresini azalttığı bildirilmektedir (20). Çalışmamızda ÖA olan olgularımızda enteral beslenmenin cerrahi sonrası birinci haftada başladığı görülmektedir. Enteral beslenmesi tüp ile sağlanan hastalarda da oral beslenmenin unutulmaması ve geliştirilmesi için oral beslenme mümkün olabildiği sürece desteklenmelidir. Oral beslenme hasta için güvenli ve sorunsuz ise mümkün olan en kısa sürede de total oral beslenmeye geçilmelidir.

Yapılan bir çalışmada ÖA olan hastaların cerrahi sonrası ortalama 10. günde tamamen oral beslendiği bildirilmiştir (21). Diğer bir çalışmada ise ortalama 4.5 haftada tamamen oral beslenme sağlanmıştır (22). Ayrıca bu çalışmada hastaların %36.7'sinde çiğneme bozukluğu saptanmış ve bu durumun özellikle oral beslenmenin ertelenmesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (22).

Çalışmamızda hastaların %36.7'sinde enteral beslenme oral başlanırken, %60'ı da tamamen oral beslenerek taburcu edilmiştir. Sadece hastalardan ikisi prematürite nedeniyle orogastrik beslenme tüpü ile ve ikisi de geciktirilmiş anastomoz ameliyatı planlandığı için gastrotomi tüpü ile taburcu edilmiştir. Anne sütü (AS), fizyolojik büyüme ve gelişme için gerekli olan tüm sıvı, enerji ve besin öğelerini, ayrıca büyüme faktörleri, immun modulatorleri ve antienfektif öğeleri içermesi nedeniyle term ve preterm bebekler için optimum beslenmeye uygundur. Cerrahi sonrası hastalarda AS'nün iyi tolere edilebilmesi ile birlikte parenteral beslenmenin erken sonlandırılmasında ve komplikasyon sıklığının azalmasında etkili olması nedeni ile ilk seçenek tercih edilmelidir (23). Yapılan bir çalışmada ÖA olan hastaların %60'ında oral veya enteral tüp yoluyla AS ile beslenme başladıklarını, taburculukta da %24'ünün emzirme ile AS olarak taburcu edildiğini bildirilmiştir (23). Uzun yatış sürelerine rağmen hastalarımızda daha yüksek oranda (%40) emzirme ve AS ile beslenerek taburculuk sağlanabilmektedir. Anne sütü olmayan hastalar tam adapte formül mama ile beslenmiştir. İshali olan bir hastada yarı hidrolize ve inek sütü protein alerjisi olan bir hastada da aminoasit bazlı mamaya geçilmesi gerekmiştir.

Çalışmamızın temel kısıtlılığı retrospektif bir çalışma olması ve verilerin hasta dosyalarındaki kayıtlara dayanmasıdır. Diğer sınırlayıcı yönü ise sadece altıncı ve onikinci ayda büyümenin incelenmesidir.

Sonuç

Mevcut bulgular ışığında hastalarda DDA, 'VACTERL' birlikteliği ve kardiyak anomali faktörlerinden birinin varlığının büyümeyi olumsuz etkilediği görülmüştür. Bununla birlikte cerrahi sonrası komplikasyonlardan GÖRH ve anastomoz darlığı gelişen hastalarda uygun tedavi ile birlikte büyümenin etkilenmediği saptanmıştır. Büyüme geriliğini önlemek için ÖA olan hastaların uzun dönem takiplerinde çocuk gastroenteroloji ve çocuk cerrahisi işbirliği önemlidir. Bu konuda daha fazla olgunun daha uzun izlem döneminde değerlendirildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Traini I, Menzies J, Hughes J, Leach ST, Krishnan U. Oesophageal atresia: The growth gap. *World J Gastroenterol.* 2020 Mar 28;26(12):1262-1272.
2. Harmon CM, Coran AG. Congenital Anomalies of the Esophagus. In J. L. Grosfeld, E. W. Fonkalsurd and A.G. Coran (eds), *Pediatric Surgery* (Vol. 1). Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006;1051-81.
3. Lacher M, Froehlich S, von Schweinitz D, Dietz HG. Early and long term outcome in children with esophageal atresia treated over the last 22 years. *Klin Padiatr* 2010; 222: 296-301.
4. Sulkowski JP, Cooper JN, Lopez JJ, Jadcherla Y, Cuenot A, Mattei P, Deans KJ, Minneci PC. Morbidity and mortality in patients with esophageal atresia. *Surgery* 2014; 156: 483-491.
5. Mahoney L, Rosen R. Feeding Difficulties in Children with Esophageal Atresia. *Paediatr Respir Rev* 2016; 19: 21-27.
6. Menzies J, Hughes J, Leach S, Belessis Y, Krishnan U. Prevalence of Malnutrition and Feeding Difficulties in Children With Esophageal Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; Apr;64(4):e100-e105.
7. IJsselstijn H, Gischler SJ, Toussaint L, Spoel M, Zijp MH, Tibboel D. Growth and development after oesophageal atresia surgery: Need for long-term multidisciplinary follow-up. *Paediatr Respir Rev.* 2016 Jun;19:34-8.
8. T. Vergouwe FWT, Spoel M, van Beelen NWG, Gischler SJ, Wijnen RMH, van Rosmalen J, IJsselstijn H. Longitudinal evaluation of growth in oesophageal atresia patients up to 12 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102: F417-F422.
9. De Onis M, Blossner M, World Health Organisation. WHO Global Database on Child Growth and Malnutrition. WHO Global Database on Child Growth and Malnutrition. Geneva: World Health Organisation, 1997: 26.
10. Mousa H, Hassan M. Gastroesophageal Reflux Disease. *Pediatr Clin North Am.* 2017 Jun;64(3):487-505.
11. Askarpour S, Peyvasteh M, Dashtyan M, Javaherizadeh H, Ahmadi M, Ali-Samir M. Incidence of malnutrition, esophageal stenosis and respiratory complications among children with repaired esophageal atresia. *Arq Bras Cir Dig.* 2020 Nov 13;33(1):e1486.
12. Pelizzo G, Destro F, Selvaggio GGO, Maestri L, Roveri M, Bosetti A, Borsani B, Pendezza E, Meroni M, Pansini A, La Pergola E, Riccipetroni G, De Silvestri A, Cena H, Calcaterra V. Esophageal Atresia: Nutritional Status and Energy Metabolism to Maximize Growth Outcome. *Children (Basel).* 2020 Nov 14;7(11):228.
13. Mawlana W, Zamiara P, Lane H, Marcon M, Lapidus-Krol E, Chiu PP, Moore AM. Neurodevelopmental outcomes of infants with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 2018; 53: 1651-1654
14. Seo J, Kim DY, Kim AR, Kim DY, Kim SC, Kim IK, Kim KS, Yoon CH, Pi SY. An 18-year experience of tracheoesophageal fistula and esophageal atresia. *Korean J Pediatr.* 2010 Jun;53(6):705-10. doi: 10.3345/kjp.2010.53.6.705. Epub 2010 Jun 23.
15. Oztan MO, Soyer T, Ozturun CI, Firinci B, Durakbaşı ÇU, Dokumcu Z, Gollu G, Akkoyun I, Demirel D, Karaman A, Ciftci I, İlhan H, Parlak A, Özden O, Cömert HSY, Oral A, Tekant G, Kiyan G, Erginel B, Guvenc U, Erdem AO, Erturk N, Yildiz A. Outcome of Very Low and Low Birth Weight Infants with Esophageal Atresia: Results of the Turkish Esophageal Atresia Registry. *Eur J Pediatr Surg.* 2020 Jul 6.
16. Larson-Nath C, Goday P. Malnutrition in Children With Chronic Disease. *Nutr Clin Pract.* 2019 Jun;34(3):349-358. doi: 10.1002/ncp.10274. Epub 2019 Apr 8.
17. Ramsay M, Birnbaum R. Feeding difficulties in children with esophageal atresia: treatment by a multidisciplinary team. *Dis Esophagus* 2013;26:410-2.
18. Legrand C, Michaud L, Salleron J, Neut D, Sfeir R, Thumerelle C, Bonnevalle M, Turck D, Gottrand F. Long-term outcome of children with esophageal atresia type III. *Arch Dis Child* 2012; 97: 808-811.
19. Serhal L, Gottrand F, Sfeir R, Guimber D, Devos P, Bonnevalle M, Storme L, Turck D, Michaud L. Anastomotic stricture after surgical repair of esophageal atresia: frequency, risk factors, and efficacy of esophageal bougie dilatations. *J Pediatr Surg.* 2010 Jul;45(7):1459-62.
20. Mamatha B, Alladi A. Early Oral Feeding in Pediatric Intestinal Anastomosis. *Indian J Surg.* 2015 Dec;77(Suppl 2):670-2.
21. Godoy J, Ferraris T, Guelfand M. Early Management of Esophageal Leak in Esophageal Atresia: Changing Paradigms. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2020 Aug;30(8):923-926. doi: 10.1089/lap.2020.0099.
22. Serel Arslan S, Demir N, Karaduman AA, Tanyel FC, Soyer T. Chewing Function in Children with Repaired Esophageal Atresia-Tracheoesophageal Fistula. *Eur J Pediatr Surg.* 2018 Dec;28(6):534-538.
23. Salvatori G, Foligno S, Massoud M, Piersigilli F, Bagolan P, Dotta A. The experience of breastfeeding infants affected by congenital diaphragmatic hernia or esophageal atresia. *Ital J Pediatr.* 2018 Jul 3;44(1):75.

Spermatozoadaki DNA Hasarı ve Oksidatif Stresin Önemi ve Bunların Spermioyogram Parametreleri ile İlişkisi

The Value of Oxidative Stress and DNA Damage in Spermatozoa and Their Relationship with Spermioyogram Parameters

Kaan OSMANAGAOGLU* 0000-0003-3125-8058

Alexine MESSIAEN* 0000-0002-0950-7946

Frederik MAHIEU* 0000-0002-6152-011X

Wim DECLEER* 0000-0001-7676-1277

Mustafa DEMİR** 0000-0002-0130-0254

Bulent YILMAZ***0000-0002-9458-2253

* In-Vitro Fertilisation Center, AZ Jan Palfijn Hospital, Gent, Belgium

**In-Vitro Fertilisation Center, NOVAFERTIL, Gaziantep, Turkey

***Department of Obstetrics and Gynecology, Recep Tayyip Erdogan University, Faculty of Medicine, Rize, Turkey.

Yazışma Adresi: Kaan OSMANAGAOGLU

Beheerder Weefselbank, AZ Jan Palfijn Hospital, Watersportlaan 5 9000 Gent, Belgium

e-mail: dr.kaan.osmanagaoglu@gmail.com

Öz

Amaç: İnfertilite de çözüm arayışları milattan önce 2500 lü yıllara kadar uzanmaktadır. Erkek faktörü infertilitesi olan erkeklerin %15'nin normal semen analizi vardır. Son yıllarda erkek infertilitesi için bir neden olarak gösterilen oksidatif stres ve sperm'de DNA hasarı ayrıntılı olarak incelenmeye başlanmıştır. Oksidatif stres ve reaktif oksijen radikalleri , yüksek reaktif kapasiteli oksitleyici ajanlardır. Reaktif oksijen radikalleri, endojen veya ekzojen kökenli olabilir ve kusurlu spermatogenezise ve erkekte kısırlığa neden olabilir . Artmış reaktif oksijen radikalleri; lipit peroksidasyonu sperm fonksiyon bozukluğuna, sperm kalitesinin düşmesine ve sperm DNA hasarına yol açabilir.

Gereçler ve Yöntem: DNA hasarını ve oksidatif stresi ölçmek için kullanımı kolay farklı tekniklere odaklanmıştır. Bu teknikler, standart bir semen analizinde uygulanabilecek en doğru ve güvenilir tekniği bulmak için karşılaştırılmıştır. Bu sonuçlar ile standart bir semen analizinden elde edilen sonuçlar arasındaki korelasyonlar araştırılmıştır. Bu veriler kontrol grubu, hasta grubu ve her iki grubu birleştiren üçüncü bir grupta (toplam grup) incelendi. DNA bütünlüğü beş farklı test ile incelenmiştir. HaloSperm G2, yeni Sperm DNA fragmentasyonu (SDF) kiti, Aniline Blue boyaması ve Acridine Turuncu Test kullanımı kolay tekniklerdir. DNA bütünlüğünü incelemek için altın standart olduğu için Sperm Kromatin Yapı testi (SCSA) de dahil edildi. Bu çalışma DNA hasarını ve oksidatif stresi ölçmek için kullanımı kolay farklı tekniklere odaklanmıştır.

Bulgular: HaloSperm G2'nin tüm gruplara göre diğer testlerden anlamlı derecede yüksek sonuçlar verdiğini saptadık (p <0.05). SDF kiti farklı gruplardaki çoğu testle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük sonuçlara sahipti (p <0.05). HaloSperm G2, SCSA'dan önemli ölçüde farklı olmayan tek tekniktir. Toplam hareketli sperm ile HaloSperm G2 arasında negatif bir ilişki bulundu.

Sonuç: HaloSperm G2, SCSA'dan önemli ölçüde farklı olmayan, kullanımı kolay tek testtir, böylece bir semen analizinde kullanmak için en iyi seçimdir. Resazurin redüksiyon testi oksisperm'den daha iyi bir testtir, çünkü kullanımı daha kolaydır, renk şemasında daha geniş bir aralığa sahiptir ve bir spektrometre üzerinde kolayca incelenir.

Anahtar Kelimeler: Semen analizi, DNA fragmentasyonu, oksidatif stres, halosperm G2 test, resazurin redüksiyon testi

Abstract

Aim: Increased reactive oxygen radicals can lead to sperm dysfunction, decreased sperm quality and sperm DNA damage by lipid peroxidation. Aim of this study was to investigate oxidative stress and DNA damage in spermatozoa and their relationship with spermioqram parameters.

Materials and Method: This study focuses on different easy-to-use techniques for measuring DNA damage and oxidative stress. These techniques have been compared in order to find the most accurate and reliable technique that can be applied in a standard semen analysis. In this study, the correlations between the results obtained from the tests and those obtained from a standard semen analysis were investigated. These data were analyzed in the control group, the patient group, and a third group (total group) combining both groups. DNA integrity was examined using five different tests. HaloSperm G2, the new Sperm DNA fragmentation (SDF) kit, Anilin Mavisi Boyaması, and Acridine Turuncu Test are easy-to-use techniques. Sperm Chromatin Structure assay (SCSA) was also included as it was the gold standard for examining DNA integrity. This study focuses on different easy-to-use techniques to measure DNA damage and oxidative stress.

Results: HaloSperm G2 gave significantly higher results than other tests when all groups were compared ($p < 0.05$). The SDF kit was shown to have significantly lower results compared to most tests in different groups ($p < 0.05$). The HaloSperm G2 was the only technique that was not significantly different from SCSA. A negative correlation was found between total motile sperm count and HaloSperm G2.

Conclusion: HaloSperm G2 is similar to standart SCSA test for DNA damage and oxidative stress analysis; thus, it is ideal test for semen analysis. Moreover, resazurin reduction test better than oxisperm test since it was easy-to-use.

Keywords: Semen analysis, DNA fragmentation, oxidative stress, halosperm G2 test, resazurin reduction test

Giriş

İnfertilite de çözüm arayışları milattan önce 2500 lü yıllara kadar uzanmaktadır(1). İnfertilite, çiftlerin bir yıldan fazla sürede düzenli ilişkilerine rağmen gebelik oluşmaması olarak tanımlanır (2). Bu çiftlerin yaklaşık %10-25'i gebe kalma gücünü çekmektedir (3). Erkek faktörü infertilitesi olan erkeklerin %15'nin normal semen analizi vardır ve %10 ila 30'unda infertilite idiyopatik (4).

Yapay üreme teknikleri'nin (ART) geliştirilmesi infertilite sorunları olan çiftlere çocuk sahibi olma olanağını sağladı. Yapay dölleme, 1770'lerden elimize ulaşan ilk belgelere göre 200 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır (5). Gebe kalmak için başvuran infertil çiftlere yardımcı olmak için farklı teknikler geliştirilmiştir. Kullanılacak tekniği çoğu zaman semen kalitesi belirler. Son yıllarda erkek infertilitesi için bir neden olarak gösterilen oksidatif stres ve sperm'de DNA hasarı ayrıntılı olarak incelenmeye başlanmıştır.

Oksidatif stres ve reaktif oksijen radikalleri (ROS), yüksek reaktif kapasiteli oksitleyici ajanlardır. ROS, endojen veya ekzojen kökenli olabilir ve kusurlu spermatogenez ve erkekte kısırlığa neden olabilir (6). Artmış ROS; lipid peroksidasyonu sperm fonksiyon bozukluğuna, sperm kalitesinin düşmesine ve sperm DNA hasarına yol açabilir(7). Oksidatif stres ve ROS, spermin fertilizasyon potansiyelini değiştirebilen DNA, RNA, proteinlere ve lipitlere zarar verebilir(8,9,10). Sperm DNA'sının koruyucu sıkı paketlenmesine rağmen, deoksiribonükleik asit bazları ve fosfodiester omurgalar peroksidasyona açıktır (11). Bununla birlikte, DNA bütünlüğündeki defekt ile zayıf sperm morfolojisi arasındaki ilişki tespit edilemeyebilir (12,13).

DNA hasarına apoptoz, enfeksiyon, spermiyogenez defekti ve oksidatif stres sebep olabilir(14). DNA hasarı defektif apoptoz sonucu olmasından çok genelde oksidatif stres kaynaklıdır. Oksidatif stresin DNA hasarına; bazların değişimi, boş baz alanları oluşumu, silinme, çerçeve kayması, çapraz bağlantılar ve kromozomal değişim neden olabilmektedir. Ayrıca, tek veya çift DNA sarmalındaki kırıkların sık tekrarlama da oksidatif stres ile ilişkilidir. Artmış ROS seviyesi, DNA kırılmalarında artış ve DNA metilasyonunda azalmaya neden olabilir ve bunlara ek olarak nokta mutasyonlar, polimorfizm gibi semen kalitesini düşüren mutasyonlar da yapabilir. Yüksek ROS seviyelerine sahip infertil erkeklerin fertil olanlara göre daha fazla kromozomal kırık taşıdığı gösterilmiştir (15-19).

Spermatozoadaki DNA bütünlüğü DNA'nın sağlamlığını temsil eder. İyi bir DNA bütünlüğü, eksik baz veya değişiklik olmaksızın çift sarmallı bir helezon olduğu anlamına gelir. Bütünlük iyiye, örneğin ısı veya aside maruz kalındığında sperm DNA'sı daha az kırılabilir olacaktır. DNA yapısı, DNA bütünlüğünde düşüklük olduğu zaman zarar görme potansiyeline sahiptir (20). Spermatogenez sırasında, sarmal bazları kaybedebilir veya başka DNA hasarı veya mutasyonları elde edebilir. DNA, ısı ve asit ile kolayca zarar görebilir, aynı zamanda oksidatif stres, parçalanmış DNA'yı ve düşük DNA bütünlüğünü tetikleyebilir (21,22,23). Parçalanmış DNA, her iki ipliğin parçalara ayrıldığı bir tür DNA hasarıdır.

Oositlerden farklı olarak, spermatozoanın spermatogenez veya olgunlaşma sırasında edinilen DNA hasarını onarabilmek için bir mekanizması yoktur. Bununla birlikte oosit, spermatozoadaki DNA hasarını bir dereceye kadar azaltabilir (24). Onarım mekanizmasının yeteneği oositin kalitesine ve DNA hasarının türüne bağlıdır. DNA hasarı yüzde sekiz eşliğini aştığında onarım eksik veya uygunsuz olabilir (22). Oositi bağlamak, döllenmeyi başlatmak ve embriyoyu geliştirmek için sperm DNA'sının kalitesi önemlidir (25). Kromatinin bütünlüğü böylece doğurganlık potansiyelini yansıtır ve gebe kalma başarısı ve zamanı için öngörücü olabilir (26). DNA kalitesi Sperm Kromatin Yapısı Testi (SCSA), (2,26,27,28,29), sperm kromatin fragmentasyon testi (SDF) (21), halosperm (30,31), fertipro, Anilin Mavisı Boyaması test (ABS)(32,33), spermatozoa da oksidatif stres (35,36), Oksisperm (4), resazurin redüksiyon analiz testi (37,38) gibi çeşitli tekniklerle değerlendirilebilir; ancak, döllenme potansiyelinin tahmini kullanılan teste, DNA hasarının nedenine ve DNA fragmentasyonunun derecesine bağlıdır (23,27). Arızalı DNA'ya sahip spermatozoa oositi dölleyebilir. Bir oositin parçalanmış DNA içeren sperm ile fertilizasyonu kaliteli embriyolar verebilir, ancak düşük yapma riskini artırır (2). Birçok çalışma, DNA hasarının daha düşük spermatozoa motilitesi, bozulmuş spermatozoa-oosit füzyonu, bozulmuş embriyo bölünmesi, bozulmuş blastosist oluşumu ile ilişkili olduğunu ve bunun sonucunda daha düşük bir implantasyon oranı, daha düşük embriyo kalitesi, daha yüksek abortus oranı ve genel olarak daha düşük bir döllenme oranı ile sonuçlandığını belirtmiştir (22,24,28).

Bu çalışmanın amacı, spermatozodaki oksidatif stres ve DNA hasarını araştırmak ve bunların spermiogram parametreleri ile ilişkisini ortaya koymaktır.

Gereçler ve Yöntem

Çalışmaya AZ Jan Palfijn Gent/Belçika yerel etik kurulundan onay alındıktan sonra başlanmıştır. Çalışma Az Jan Palfijn hastanesi tüp bebek merkezine IVF/ICSI için başvuran 32 erkek hastadan ve çalışmayı kabul eden daha önceden infertilite problemi olmayan sağlıklı olduğu düşünülen 31 erkek gönüllüden oluşmuştur. Çalışmadaki gönüllülerimiz 18 yaşından büyük ve çalışmaya katılım onayı veren kişilerden oluşmaktadır. Çalışmaya iki grup dahil edilmiştir. Bu iki grubun hepsinin dahil edildiği 3. bir grup da oluşturulmuştur. Helsinki Bildirgesi kurallarına sadık kalınmıştır.

Semen hazırlanması, kontrol grupları ve hasta grubundan bu çalışma için bir örnek vermeden önce üç günlük cinsel perhiz yapmaları istendi. Sperm alındıktan sonraki 1. saat içinde rutin bir semen analizi yapıldı. Konsantrasyon ve hareketlilik, parlak bir alan mikroskobu altında bir Makler® sayma odası kullanılarak belirlendi. Morfoloji 0.5 ml menide spermatozoanın Spermac boyası (SPS050; FertiPro, Beernem, Belçika) kullanılarak değerlendirildi. Numune 5 dakika sabitlendi, ardından üç boyama adımı (her 1 dakikada bir) takip edildi: İlk olarak çekirdeği kırmızıya boyayan çözelti, ekvatorial bölgeyi boyayan ikinci bir çözelti, soluk yeşil ve akrozomu koyu yeşile boyayan üçüncü bir çözelti kullanıldı.

Spermatozoalar Tygerberg strict kriterlerine göre değerlendirildi. Rutin analizden sonra, meni FertiPro yıkama ortamı (FLUSH100; FertiPro, Beernem, Belçika) ile 20×10^6 spermatozoa / ml konsantrasyonuna seyreltildi, ikinci bir kısım 50×10^6 spermatozoa / ml konsantrasyonuna seyreltildi, üçüncü bir kısım 1: 1 dilüsyon ve dördüncü bir kısım seyreltilmeden kaldı.

A) DNA bütünlük analiz testleri;

A1) HaloSperm G2;

HaloSperm G2, Halotech DNA (HT-HSG2; Selinion Medical, BM 's-Hertogenbosch, Hollanda) tarafından sağlanan ticari bir kittir. Bu test, numune oluşturulduktan sonraki 3 saat içinde gerçekleştirildi. Üreticinin talimatları doğrultusunda, 100 µl agaroz 95°C 'de eritildi ve beş dakika 37°C 'de yerleştirildi. Agaroz karıştırıldı seyreltilmiş numunenin ilk fraksiyonunun 50µl'si ile (20×10^6 spermatozoa/ ml). Bu karışımın sekiz mikrolitresi, kit ile sağlanan bir mikroskop lamı üzerine yerleştirildi. Lam bir lamel ile kapatıldı ve 5 dakika 4°C 'de konuldu. Daha sonra lamel çıkarıldı ve denatüre uygulanmış fragmanlı DNA'ya 7 dakika boyunca lam üzerinde denatüre solüsyonu uygulandı. Bu solüsyon, lamin eğimli tutulmasıyla solüsyonun atılması sağlandı ve tüm sperm proteinlerini ve zarlarını çıkarmak için 20 dakika boyunca bir lizis çözeltisi uygulandı. Lizis çözeltisi çıkarıldıktan sonra, lam denatüre % 70 su ve % 100 etanol ile durulandı. Birinci boyama lama 10 dakika ilave edildi, ardından birinci boyama atıldıktan sonra ikinci boyama eklendi. Bu ilave bir 10 dakika daha yapıldı. Bu çift boyama, sperm başındaki parlak alan mikroskobu altında görünür hale gelen DNA'yı renklendirdi. Denatürasyon ve lizis nedeniyle, parçalanmış DNA'sı olmayan spermatozoalar haleler olarak görünür hale gelen DNA döngüleri oluşturur. DNA parçalanmışsa, ilmek oluşmaz ve sonuç olarak halo görülmez. Beş yüz spermatozoa değerlendirildi. Büyük bir hale veya orta boy bir hale görünürse, DNA parçalanması için negatif olarak sayıldı. Küçük bir hale görünürse veya spermatozoonda hiç halo yoksa, DNA parçalanması için pozitif olarak sayılır. Bozulmuş spermatozoa da DNA fragmentasyonu için pozitif olarak sayıldı. SDF, bozulmuş sperm de dahil olmak üzere DNA hasarı olan sperm yüzdesini gösterir. Üreticinin talimatlarına göre bu eşik % 27 olarak belirlendi.

A2) FertiPro SDF kiti;

FertiPro, piyasada satışa sunulacak yeni geliştirilmiş bir SDF kitine sahiptir. Bu kit HaloSperm G2 ile kıyaslanabilir. SDF testi, numune alındıktan sonra 3 saat içinde gerçekleştirildi. Üreticinin talimatlarını takiben, agaroz 95°C 'de eritildi ve 5 dakika boyunca 37°C 'ye konuldu. Bir jelbond film kesildi ve hidrofilik tarafı yukarı bakacak şekilde bir mikroskop lamı üzerine yerleştirildi. Agaroz, bir meni örneğinin (20×10^6 spermatozoa / ml) ilk fraksiyonundan 25 µl ile karıştırıldı. Bu karışım, 20 ul, jelbondun hidrofilik tarafına aktarıldı ve üstüne bir lamel konuldu. Lam daha sonra karışımın jelleşmesine izin vererek 5 dakika boyunca 4°C 'ye yerleştirildi. Lamel çıkarıldı ve jelbond mikroskop lamından ayrıldı. Jelbond daha sonra kitle birlikte sağlanan bir kasete konuldu. Bu kaset, 8ml lizis çözeltisi ve 2ml lizis çözeltisi katkısı 10 dakika süreyle inkübasyonda lizis için bekletildi.

Daha sonra kaset, 5 dakika boyunca bir denatürasyon çözeltisine aktarıldı, ardından 5 dakikalık bir yıkama aşaması alındı. Daha sonra kaset, her biri 2 dakika boyunca % 70, % 90 ve % 100 etanol içine yerleştirilerek kurutuldu. Jelbond çıkarıldı ve boyama çalışmasına yerleştirildi 5 dakika boyunca 0.5ml boya çözeltisi, 4.75 ml boya seyreltme tamponu ve 4.75 ml su ihtiva eden çözelti. Daha sonra jelbond beş kez suya batırıldı ve kurumaya bırakıldı. Parlak alan mikroskobu altında açık veya orta mavi renkte olan hücreler DNA fragmentasyonu için negatif, koyu mavi hücreler pozitif olarak sayıldı. Karanlık bir hücrenin açık bir lekesi varsa, negatif olarak sayıldı. Mikrocefali içeren spermatozoa, bozulmuş hücreler gibi pozitif olarak sayıldı. % SDF, pozitif hücre miktarının toplam spermatozoa * 100 miktarına bölünmesiyle hesaplanmıştır. Toplamda 500 spermatozoa değerlendirildi. Üreticinin talimatlarına göre % 25'lik bir eşik değeri belirlendi. **A3) Anilin mavisile boyama;**

Numunelerin toplanmasından sonraki 3 saat içinde, numunenin ikinci fraksiyonunun (50 x 10⁶ spermatozoa / ml) 5 µl'si bir lam üzerine konuldu ve kurumaya bırakıldı. Lam daha sonra Na₂HPO₄ ve NaH₂PO₄ (SIALG5882-50ML; VWR International, Leuven, Belçika) içinde 30 dakika süreyle Na₂HPO₄ ve NaH₂PO₄ (SIALS7907-100G + SAFSS5011-100G; VWR International, Leuven'den oluşan bir 0.2M fosfat tamponu içinde sabitlendi. , Belçika). Sabitlemeden sonra, lam % 4 asetik asit (VWRC20104.243; VWR International, Leuven, Belçika) ile % 5 sulandırılmış anilin mavisini (VWRC21999.183; VWR International, Leuven, Belçika) içinde 5 dakika süreyle boyandı. Normalde olgunlaşmış spermatozoa renksiz veya açık mavi görünürken, olgunlaşmamış spermatozoa veya olgunlaşma sorunları olan spermatozoa koyu mavi boyalıdır. Beş yüz spermatozoa parlak bir alan mikroskobu altında sayıldı. Hammadde ve arkadaşlarına göre % 25 bir eşik değeri belirlenmiştir (32).

A4) Akridin Turuncu Testi;

Üç saat içinde, 10µl ikinci örnek fraksiyonu (50 x 10⁶ spermatozoa / ml) ile bir boyama yapıldı ve lam 20 dakika kurumaya bırakıldı. Daha sonra, üç parça metanol (HONC34860-2.5L19 R; VWR International, Leuven, Belçika) ve bir kısım glasiye asetik asit (VWR International, Leuven, Belçika) içeren en az 4 saat süreyle Carnoy's çözeltisine sabitlendi. Boyama çözeltisi iki aşamada hazırlandı. İlk olarak, 500 ml damıtılmış su içinde 0.5 g akridin portakalından (SIALS318337-1G; VWR International, Leuven, Belçika) bir stok çözeltisi hazırlandı. Daha sonra, bu stok çözeltisinin 10ml'si 40ml 0.1M sitrik asit (SIALS251275-5G; VWR International, Leuven, Belçika) ve 2.5ml 0.3M Na₂HPO₄ • 7H₂O (SIALS2429-250G; VWR International, Leuven, Belçika) ile karıştırıldı. Lam, damıtılmış su ile yıkanmadan önce 5 dakika boyunca bu çözeltiye daldırıldı. Lam kurutulmadan önce bir lamel uygulanmış ve şeffaf bir oje ile kapatılmıştır.

Floresan mikroskop altında yeşil renk veren hücreler DNA hasarı olmadan çift zincirli DNA içerir. Kırmızı renkte olan hücreler, tek iplikçikli DNA içerir. DNA hasarı. Toplam 500 spermatozoa değerlendirildi (39). **A5) Sperm Kromatin Yapı Deneyi;**

İki yüz ila 1000µl üçüncü fraksiyon (1: 1 seyreltme) sıvı azot içinde saklandı. SCSA testinin yüksek maliyeti nedeniyle, HaloSperm G2, SDF kiti, Anilin Mavisini Boyaması veya Acridine Turuncu Test ile DNA hasarı için pozitif bulunan on iki numune seçildi ve kör değerlendirme için Danimarka'nın Kopenhag'daki SPZ laboratuvarına gönderildi. Dondurulmuş numuneler, 37 ° C'lik ılık su banyosunda çözündürüldü. Denatüre fragmente DNA'ya asit-deterjan çözeltisi ilave edildi. Otuz saniye sonra spermatozoayı boyamak için akridin turuncusu ilave edildi. 3 dakika sonra 488 nm'lik dalga boyuna sahip Floresansla aktive edilen hücre sınıflandırması (FACS) kullanılarak 5000 spermatozoanın floresansı ölçüldü. FACS, renklerine göre spermatozoa (yeşil ve yeşil olmayan). Bu, parçalanmış DNA'ya sahip hücrelerin yüzdesini verir ve % DFI ile sonuçlanır (26).

B) Oksidatif stres testleri

B1) Oksisperm;

3 saat içinde Oksisperm kitinden alınan jel 95°C'de 5 dakika eritildi ve daha sonra üreticinin talimatları izlenerek 37°C'ye soğutuldu. Jel, numunenin dördüncü fraksiyonu (seyreltilmemiş) ile 1:1 oranında karıştırıldı. Karıştırılacak jel ve semen hacmi; numunenin konsantrasyonu bin ile bölünerek hesaplandı. Karışım, önce 5 dakika boyunca 4°C'ye ardından 45 dakika boyunca 37°C'ye koyuldu. Bu reaksiyon süresi boyunca, nitro blue tetrazolium içeren jel, semen örneğindeki süperoksit anyonları ile reaksiyona girer. Bu reaksiyon formazan adı verilen mavi kristaller oluşturur. Bu kristaller hücrelerden serbest bırakılır ve süspansiyona pembe-mor renk verir. Elde edilen renkler bir renk şeması ile karşılaştırılır. Jel süspansiyonu, karışımın 5 ila 10 saniye boyunca 95°C sıcak su banyosuna konulmasıyla sıvılaştırılır. Sıvılaştırılmış jel daha sonra bir spektrometre ile 610 nm'de değerlendirildi. Oksidatif stresli olmayan ve olan numuneleri sırasıyla göstermektedir.

B2) Resazurin redüksiyon testi;

Protokolü takip ederek; 3 saat içinde, her mililitre seyreltilmemiş semen (dördüncü fraksiyon) için 25 µl resazurin ilave edildi. Bu, 0.5ml semen de 12.5µl resazurin ile sonuçlandı. Karışımı içeren tüp, sıcak su (46 ° C-48 ° C) ile plastik bir kaba konuldu. Bir saat sonra sıcaklık 32 ° C-34 ° C'ye düşürüldü. Bu süre zarfında resazurin, NADH ve H⁺ ile reaksiyona girerek resorufin oluşturur. Bu, maviden pembeye bir renk değişikliğine neden olur. Daha sonra, renk değişikliğini indüklemek için karışım vortekslenir. Oluşan renk, renk şeması ile karşılaştırıldı ve 610 nm'de spektrometre ile ölçüldü. Bu, spermatozoanın metabolik aktivitesinin ve oksidatif stresin dolaylı bir bulgusunu verdi.

Oksidatif stres ne kadar yüksek olursa, metabolik aktivite o kadar düşük ve çözelti o kadar mor olur. Sırasıyla oksidatif stresli olmayan ve olan numuneleri göstermektedir. İstatistiksel analiz için SPSS (versiyon 24) Two-way Anova kullanılmıştır. Two-way Anova, iki bağımsız değişkeni (teknik tekrar / teknik) bağımlı bir değişkenle (SDF veya oksidatif stres) karşılaştırır. Sonuçlar bir dağılımda gösterilir. Bu grafikte bir R2 görüntüleyen uygun bir hat bulunmaktadır. Mükemmel doğrusalılık ve analiz içi değişkenlik $R^2 > 0.75$ 'te bulunur. R2, 0.64 ile 0.75 arasındaysa, iyi bir tahlil içi değişkenliği bulunur. 0.42 ve 0.64 arasındaki R2 zayıf bir test içi değişkenliği gösterir ve $R^2 < 0.42$ test içi zayıf değişkenliği gösterir.

Veriler, kutu grafiklerde gösterilen ortalama değerler +/- standart sapma olarak ifade edildi. DNA parçalanması için sayılan değerler, DNA kutu grafikleri için kullanıldı. Bu kutu grafiklerinde yüzdelere daha güvenilir bir genel bakış sağlamak için kullanılmamıştır. Kutu grafiği oksidatif stres için renk şemalarının kategorik değerleri ile yapılmıştır. Resazurin redüksiyon testi daha fazla seviyeye sahip olduğundan, karşılaştırmaya izin vermek için bunlar dört seviyeye dönüştürülmüştür. Kategoriler bir ila dört arasında değişiyordu, bunlardan biri oksidatif stres olmadığını ve dört tanesi yüksek oksidatif stres olduğunu gösteriyor. Sonuçlar SPSS yazılımı kullanılarak iki yönlü Anova ile analiz edildi. Anlamlılık, en az % 80 istatistik gücü ile $P < 0.05$ 'e ayarlandı.

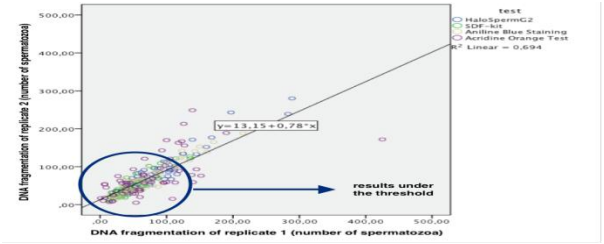
İncelenen teknikler ile standart semen parametreleri arasındaki korelasyonlar 'iki değişkenli korelasyon' kullanılarak SPSS kullanılarak araştırılmıştır. Pearson korelasyonu 0,5'ten yüksek veya -0,5'ten düşükse, $P < 0,05$ ile, incelenen iki parametre arasında sırasıyla bir korelasyon veya negatif korelasyon bulundu. SDF yüzdeleri değiştirilmiş sonuçları en aza indirmek için kullanılır. Bunun yerine, sayılan değerler kullanıldı. Oksidatif stres değerleri için renk şeması ve spektrometre değerleri dikkate alınmıştır. Spektrometrenin değerleri, Oksisperm'in (A610nm) emilim değerlerini, bir numune (μg / μl) ile reaksiyona girdikten sonra resazurin konsantrasyonunu ve resazurin (A610nm) emilimini içeriyordu.

Bulgular

A) DNA bütünlüğü

Tahliller içi değişkenlik (Intra-assay)

Tüm testler için teknik tekrar 1 ve 2'nin sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Bu, Şekil 1'da gösterildiği gibi her test için iyi bir tahlilin olduğu anlamına gelir. Teknik kopyalar arasında bir regresyon çizgisi gösterilir. Çoğu numune bu çizgi etrafında hizalanır iyi bir test içi ve tekrarlanabilirlik gösterir.



Şekil 1: Tahliller içi değişkenlik. Verilen numunenin teknik kopyası 1 ve teknik kopyası 2 üzerindeki DNA bütünlüğü deneylerinin sonuçları arasındaki regresyon çizgisi ile korelasyonu. Çoğu örnek, iyi bir korelasyon ve iyi bir analiz içi olduğunu gösteren regresyon çizgisi etrafında hizalanır. Daha yüksek sonuçlar, eşğin altındaki sonuçlardan daha fazla değişir. Bu, orta yüksek ancak ideal olmayan R2 ile doğrulanır.

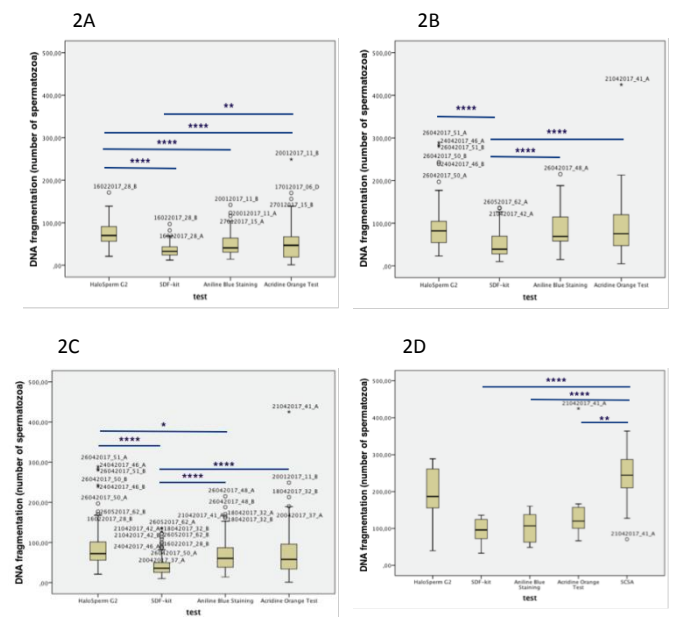
Tahliller arası değişkenlik (Inter-assay)

Şekil 2, DNA fragmentasyon sonuçlarına genel bir bakış vermektedir.

Kontrol grubunda, HaloSperm G2 ile elde edilen sonuçlar, kullanımı kolay diğer testlerden anlamlı olarak daha yüksektir (SDF kiti ve Anilin Mavi Boyama için $p < 0.001$ ve Akridin turuncul Testi için $P = 0.007$). SDF kitinin sonuçları, Anilin Mavi Boyama haricinde önemli ölçüde daha düşüktür (HaloSperm G2 için $p < 0.001$, Akridin Turuncu Testi için $P = 0.022$) (Şekil 2A).

Hasta grubu (Şekil 2B) ve toplam grupta (Şekil 2C), SDF kiti sonuçları diğer tüm testlerden anlamlı olarak daha düşük olan tek kitledir ($p < 0.001$). Toplam grupta, HaloSperm G2'den elde edilen sonuçlar SDF kiti ve aniline mavisi boyaması sonuçlarından önemli ölçüde farklıdır (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p = 0.046$) (Şekil 2C).

HaloSperm G2, altın standart SCSA'dan önemli ölçüde farklı sonuçları olmayan, kullanımı kolay tek testtir (Şekil 2D)

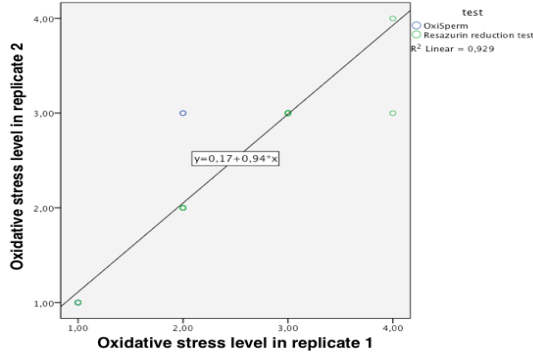


Şekil 2: DNA bütünlük testleri. 2A: Hasta grubuna göre daha düşük DNA fragmentasyonuna sahip kontrol grubu. 2B: Hasta grubu. 2C: Karışık grup. 2D: SCSA sonuçlarına kıyasla toplam gruptan sonuçlar.

B) Oksidatif stres

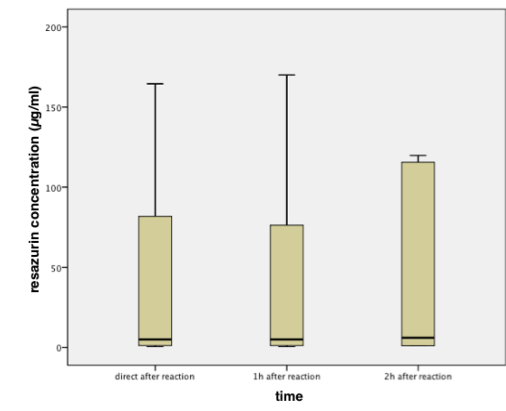
Tahliller içi değişkenlik (Intra-assay variability)

Her iki oksidatif stres testi de test içi iyi değişkenliğe, dolayısıyla tekrarlanabilirliğe sahiptir. Bu kontrol grubunda, hasta grubunda ve toplam grupta ölçüldü. Bu, Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3: Oksidatif stresin test içi değişkenliği. Hemen hemen tüm noktalar, üst üste binen hat üzerinde hizalanır. R2 neredeyse idealdir.

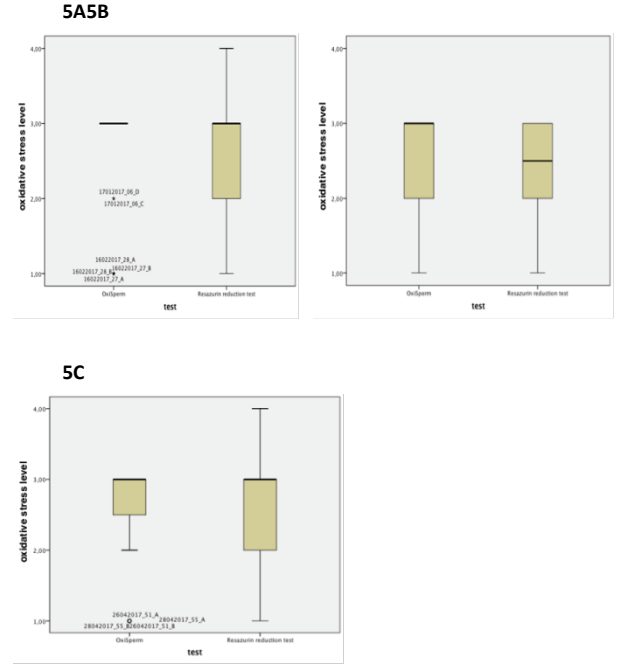
Spektrometre ile sonuçlar reaksiyon gerçekleşikten bir saat sonra elde edildi. Bu gecikmenin sonuçlar üzerinde bir etkisi olmamıştır, çünkü numuneler oda sıcaklığına getirildikten sonra reaksiyon sona ermiştir. Bu dokuz örnekle test edildi. Her numune, reaksiyon gerçekleştikten hemen sonra, bir saat sonra ve iki saat sonra renk şeması ve spektrometre ile ölçüldü. Şekil 4'de gösterildiği gibi istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.



Şekil 4: Resazurin reduksiyon testi. Numuneler (n = 9) reaksiyondan hemen sonra, 1 saat sonra ve 2 saat sonra renk şeması ve spektrometre ile ölçüldü. Bu zaman dilimi içerisinde istatistiksel farklılık bulunmadı.

Sonuçlar arası değişkenlik (Inter-assay variability)

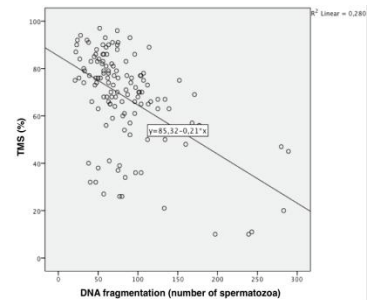
Her iki testten elde edilen sonuçlar arasında, testler arası değişkenliğin iyi olduğunu gösteren anlamlı bir fark yoktu. Bu kontrol grubunda, hasta grubunda ve toplam grupta ölçüldü (Şekil 5).



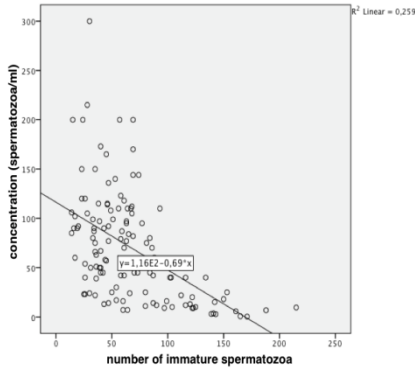
Şekil 5: Oksidatif stres. 5A: Hasta grubundakine benzer sonuçlar gösteren kontrol grubu. 5B: Hasta grubu. 5C: Toplam grup. Oksisperm ve Resazurin reduksiyon testi arasında istatistiksel fark yoktur.

C) DNA bütünlük testleri, oksidatif stres testleri ve standart semen parametreleri arasındaki ilişki

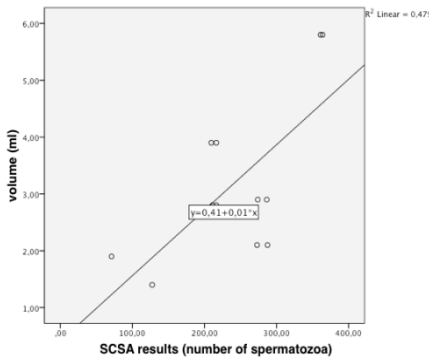
HaloSperm G2 ve SDF kitinin sonuçları birbirleriyle ilişkilidir ($r = 0.688$, $p < 0.001$) ve toplam hareketli sperm ile ters korelasyona sahiptir (sırasıyla $r = -0.589$ ve $r = -0.527$, $p < 0.001$). Şekil 6, HaloSperm G2 sonuçları ile toplam hareketli sperm arasındaki korelasyonu göstermektedir. Anilin mavisi boyama ve akrinin turuncu test sonuçları da birbirleriyle korelasyon gösterir ($r = 0.629$, $p < 0.001$) ve anilin mavisi boyanması sonuçları konsantrasyon ile negatif korelasyon gösterir (-0.526 , $p < 0.001$). Şekil 7, anilin mavisi boyanma sonuçları ve konsantrasyon arasındaki korelasyonu göstermektedir. SCSA sonuçları, semen örneğinin hacmi ($r = 0.692$, $p = 0.050$) (Şekil 8) ve HaloSperm G2'nin sonuçları ($r = 0.956$, $p < 0.001$) ile ilişkilidir (Şekil 9).



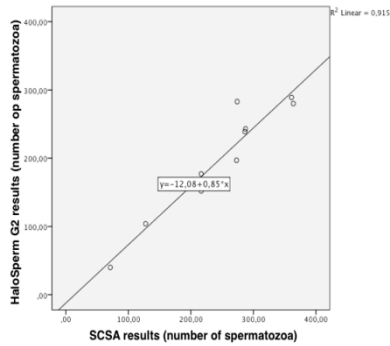
Şekil 6: HaloSperm G2 ile ölçülen DNA fragmentasyonu ve TMS arasında ters korelasyon.



Şekil 7: Anilin Mavisi Boyanması ile ölçülen olgunlaşmamış spermatozoa sayısı ile konsantrasyon arasında negatif korelasyon.



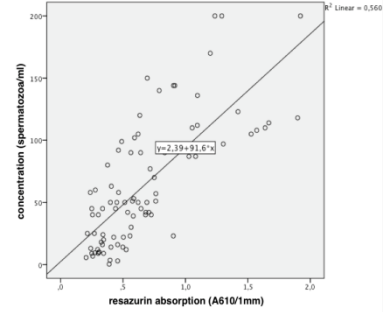
Şekil 8: SCSA sonuçları ile bir meni örneğinin hacmi arasındaki korelasyon.



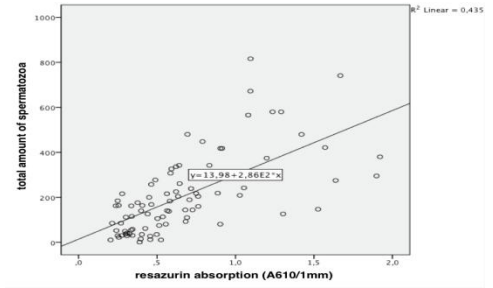
Şekil 9: SCSA sonuçları ile HaloSperm G2 sonuçları arasındaki korelasyon.

Renk tablosundan Oksisperm sonuçları ile standart parametreler arasında korelasyon bulunmadı. Bununla birlikte, resazurin azaltma testi renk şemasından elde edilen sonuçlar, Oksisperm'in Emilimi ($r = -0.666$, $p < 0.001$), resazurin Emilimi ($r = -0.530$, $p < 0.001$) ve resazurin konsantrasyonu ($r = -0.508$, $p < 0.001$). Spektrometrenin sonuçları konsantrasyonla (Oksisperm absorpsansı ve resazurin konsantrasyonu için $r = 0.738$, resazurin absorpsansı için $r = 0.748$) ve Resazurin azaltma testi için toplam spermatozoa sayısı ile korelasyon gösterdi (resazurin Emilimi için $r = 0.0658$, resazurin konsantrasyonu için $r = 0.649$, $P < 0.001$). Şekil 10 ve 11, sırasıyla resazurin Emilimi ve konsantrasyonu ile resazurin Emilimi ve toplam spermatozoa sayısı arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

Bu sonuçlar da birbiriyle korelasyonlu idi (Oksisperm absorpsansı ve resazurin arasında $r = 0.783$) absorpsansı ve Oksisperm absorpsansı ve resazurin konsantrasyonu arasında, $r = 0.997$ resazurin absorpsansı ve resazurin konsantrasyonu arasında, $p < 0.001$).



Şekil 10: Bir spektrometre ile ölçülen resazurin Emilimi ve konsantrasyon arasındaki ilişki.



Şekil 11: Bir örnekte resazurin Emilimi ile toplam spermatozoa miktarı arasındaki korelasyon.

Tartışma

Bazı infertilite hastalarında profesyonel yardım ve iyi standart semen parametreleriyle bile gebelik elde edilemez. Bu nedenle, spermden DNA hasarı ve oksidatif stres gibi yeni parametreler araştırılmıştır. Bu çalışmamızda, bahsi geçen parametreleri spermden saptayabilmek ve en güvenilir testi belirlemek için birbirinden farklı kullanımı kolay olan testler karşılaştırılmıştır.

DNA bütünlük testlerinin sonuçları hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti. Tüm DNA bütünlük testleri için benzer eşikler kullanıldı. Bu testler ve test içi değişkenliğe ve tekrarlanabilir güvenilirliğe sahipti. Sonuçlar ne kadar yüksek olursa, teknik kopya 1 ve teknik kopya 2 arasında o kadar farklı olurlar. Benzer eğilim Evenson ve ark. Akridin turuncu Testini tartıştıklarında (2), bir numunede % 20'den fazla DNA parçalanması olduğunda hassasiyetin düştüğünü gördüler. Bulunan sonuçlarda monte edilen hat iyidir, ancak ideal bir monte edilmiş hat 45 ° eğime sahip olacaktır. Bu DNA parçalanma testleri arasında daha önce hiç bir karşılaştırma yapılmamıştır.

Bununla birlikte, SCSA sonuçları ile HaloSperm sonuçları arasında veya SCSA sonuçları ile TUNEL veya Comet testi gibi diğer test sonuçları arasında karşılaştırmalar yapılır (26,40). HaloSperm G2'nin hem kullanımı hem de sonuçlarının yorumlanması kolaydı. Sonuçların yorumlanması için eğitimin gerekli olduğu SDF kitinde durum böyle değildi, ancak testin kullanımı kolaydı. FertiPro'nun bu kiti daha önce hiç çalışılmadı, çünkü henüz piyasada mevcut değildi. Anilin Mavisi Boyaması'nın kullanımı da kolaydı, ancak bazı durumlarda olgun ve olgunlaşmamış spermatozoa arasında net bir fark göstermedi. Bu, aşırı veya az tahmin edilmesine yol açabilir. Anilin mavisi boyaması farklı proteinleri (lizin bakımından zengin histonlar) ölçmesine rağmen, bu testin değerleri DNA fragmentasyon testleri ile karşılaştırılabilir. Akridin Turuncu Testinin sonuçlarını da yorumlamak kolaydı, ancak bu testin dezavantajı, lamaların sıklıkla lekelenmeyi emmesi ve DNA parçalı spermatozoanın aşırı tahmin edilmesiyle sonuçlanmasıydı. Bu test Tejada ve ark. ve SCSA'nın mikroskopik versiyonudur. Slaytlar akridin turuncu ile etkileşime girebildiğinden ve yanlış pozitiflikler verebildiğinden, bu sonuçlar SCSA sonuçlarıyla eşleşmedi. Bu yanlış pozitiflikler Evenson ve ark. (2) tarafından saptanmıştır. SCSA altın standart olarak kabul edildiğinden, diğer testlerden elde edilen sonuçlar SCSA sonuçlarıyla karşılaştırıldı (30). Sadece HaloSperm G2, SCSA ile benzer sonuçlara sahiptir. Literatürde tarif edilmiştir (27,31,41). Genel olarak, HaloSperm G2, diğer kullanımı kolay testlerden daha yüksek sonuçlar elde etti ve altın standarttan önemli ölçüde farklı sonuçları olmayan tek testti (30). Sonuçlardaki bu farklılıkların birden fazla açıklaması olabilir. SDF kiti hala optimize ediliyor. Bazı spermatozoanın kaçırıldığı açıktır, çünkü lekelenme yeterince görünür değildir. Bu, bu kit tarafından bulunan düşük değerleri açıklayabilir. Kit daha kesin sonuçlar verecek şekilde ayarlanacaktır. Anilin'deki düşük değerler mavi boyama, bazı olgunlaşmamış ve olgun spermatozoa arasındaki zor ayrımcılıktan dolayı, daha yanlış negatif sonuçlar verir ve bu testteki genel sonuçları düşürür. Son olarak, bu testin, slaytta lekenin emildiği alanlarda yanlış pozitif sonuçlar verdiği bilindiğinden, spermatozoa sayılırken bu alanlardan kaçınılır. HaloSperm G2 ve SDF kitinden elde edilen sonuçlar geri dönüşümlü olarak motilite ile ilişkilidir. Ancak bu, anilin mavisi boyaması ve akridine turuncu test'in sonuçları için geçerli değildir. Bu test sonuçları birbiriyle ilişkilidir ve anilin mavisi boyaması'nın sonuçları da konsantrasyon ile ters bir korelasyona sahiptir. SCSA sonuçları HaloSperm G2 sonuçları ve örnek hacmi ile korelasyon gösterir. DNA bütünlüğü, hareketlilik ve konsantrasyon da (23,40) önceki araştırmalarda SCSA sonuçları ile semen hacmi arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Bunun nedeni popülasyon örneğinin çok küçük olması olabilir. Bununla birlikte, birkaç çalışmada SCSA ve HaloSperm G2 sonuçları arasında ilişki bulunmuştur(27,31,41). SCSA sonuçları ayrıca literatüre göre DNA bütünlüğü yöntemlerinden elde edilen diğer sonuçlarla da ilişkilidir.

Bu yöntemler, TUNEL ve Comet testlerini içerir ve bu tekniklerin maliyeti nedeniyle ve kullanımları daha zor oldukları için bu çalışmada araştırılmamıştır. İnfertilit kliniklerinin uygulaması için daha az çekicidir(26). Ayrıca, DNA bütünlüğü ve morfolojisi arasında bir ilişki araştırmacılar tarafından gösterilmiştir, ancak bu çalışmada kanıtlanamamıştır (40,42). Çalışmamızda istatistiksel olarak Oksisperm ve Resazurin redüksiyon testi arasında fark yoktu. Bu testler arasındaki en büyük fark kullanılan yöntemler ve sonuçların renk şeması üzerinden yorumlanmasıdır. Oksisperm spermatozoada süperoksit anyonlarını ölçerken, resazurin azaltma testi spermatozoanın metabolik aktivitesini ölçer (4,37). Resazurin redüksiyon testinin renk şeması Oksisperm tablosundan daha fazla seviyeye sahiptir (sırasıyla 4 yerine 14). Bununla birlikte, resazurin redüksiyon testi renk şemasında ne kadar oksidatif stres olduğunu görmek daha kolay olsa da, bazı seviyelerin benzer renklere sahip olması nedeniyle de okumak daha zordur. Kontrol grubunun sonuçları hasta grubunun sonuçlarına benzerdi. Bunun nedeni büyük olasılıkla testleri başlatmak için geçen gecikme süresidir. Resazurin azaltma testi kullanımı en kolay olanıdır, çünkü sadece bir ürüne ihtiyaç vardır. Bu test, standart bir semen analizi planlanmadan önce eve götürme testi olarak uygulanabilir. Oksidatif stres mevcutsa; hasta, semen parametrelerini iyileştirmek amacıyla ilk semen analizinden önce antioksidan tedaviye başlayabilir. Bu iki kullanımı kolay test arasında daha önce hiçbir karşılaştırma yapılmamıştır. Oksidatif stres ölçüldüyse, genellikle kemilüminesans gibi diğer daha pahalı yöntemlerle yapıldı (43). Oksidatif stres için korelasyonlar, hem oksisperm hem de resazurin redüksiyon testi için ölçülen absorpsiyon ve numune konsantrasyonu arasında bulunur. Numunenin toplam spermatozoa sayısı, resazurin redüksiyon testinin sonuçları ile de ilişkilidir. Bu korelasyonlar, Mahmoud ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzerbulundu (44). Ayrıca, resazurin redüksiyon testi ile motilite veya morfoloji arasındaki korelasyonlar gibi, doğrulayamadığımız diğer parametrelerle korelasyonlar buldular (44).

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. İlk olarak, özellikle SCSA için küçük bir numune boyutu kullanılmıştır. Bu, önemli sonuçlara ulaşmak için yeterliydi, ancak güçlü sonuçlar çıkarmak için yeterli değildi. Bu araştırmayı genişletmek ve daha fazla gönüllü ve hasta eklemek daha iyi olacaktır. Normal bir semen analizinin DNA fragmentasyonu ve oksidatif stres üzerinde yüksek bir risk sağlamadığını doğrulamak için donörler de dahil edilebilir. Tüm donörlerin normal bir semen analizi olmasına rağmen, bu grup özellikle ilginçtir, çünkü tüm donörler gebeliği indükleyemez. Çalışmamızdaki ikinci bir sınırlama, bazı istisnalar dışında

sadece bir kişinin numuneleri incelemesidir. Bu nedenle, yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçları en aza indirebilecek gözlemler arası sonuçlar yoktur. Üçüncüsü, özellikle kontrol grubunda döllenmeve gebelik oranları ile ilgili veri yoktur. Kullanılan örnekler bu çalışma için üretildi maalesef tedavi için üretilmedi.

Tüm bunların yanısıra, testler, oksidatif stres için bir saat yerine, DNA bütünlük testleri için iki saat içinde toplandıktan sonra üç saat içinde yapıldı. Bu, daha yüksek sonuçların sonucunu doğurdu ve korelasyonları daha az güvenilir hale getirdi. Bununla birlikte, bu tüm testler ve tüm numuneler için yapıldığından sonuçlar hala karşılaştırılabilir. Diğer bir yanlışlık, gönüllülerin ve hastaların doğurganlık durumlarıdır. Bazı gönüllülerin kanıtlanmış bir doğurganlığı yoktu. Öte yandan, bazı hastaların infertil olduğu kanıtlanmamıştır. Infertil gönüllüler kontrol grubunda daha yüksek sonuçlar verebilirken, fertil hastalar hasta grubundaki sonuçları düşürebilir. Sonuçlar ve özellikle korelasyonlar değerlendirilirken bu dikkate alınmalıdır. Bu çalışmanın diğer bir kısıtlaması, çevresel faktörlerin ve yaşam tarzının dikkate alınmamasıdır. Sanayileşmiş bölgelerde sigara içmenin veya yaşamının (hava kirliliği, ksenobiyotikler v.b.) oksidatif stres ve DNA hasarına neden olabileceği kanıtlanmıştır (22,24). Çalışmamızda standart bir semen analizi normal olduğunda hem DNA fragmentasyonu hem de oksidatif stres yüksek sonuçlar vermedi. Ayrıca gerçekleştirilmesi çok uzun sürdü ve semen değerlendirmesine hakkında ek bilgi sağlayamadılar. Bu nedenle, bu testlerin standart bir semen analizine dahil edilmesi tavsiye edilmez. Bazı durumlarda, örneğin oligozoospermi veya astenozoospermi gibi durumlarda ek bilgi verebilir. DNA bütünlüğünün motilite ve konsantrasyon ile zayıf bir korelasyonu vardır. Bu, astenozoospermi veya oligozoospermisi olan hastaların, bunun bozukluklarına neden olmadığından emin olmak için bir DNA bütünlük testi yapabileceği anlamına gelir. Korelasyon zayıf olduğu için, DNA parçalanmasının düşük konsantrasyon veya hareketliliğinin nedeni olmaması ihtimali vardır. Oksidatif stresin konsantrasyon ile zayıf bir korelasyonu vardır. Bu, oligozoospermiden muzdarip hastaların onaylamak için oksidatif stres testi yapabileceğini gösterir. Düşük konsantrasyon seviyelerine oksidatif strese neden olmaktadır. Bu oksidatif stres düşük konsantrasyonun nedeniyle ise, hastalar oksidatif stresi azaltmak için bir antioksidan tedaviye başlayabilir. Bu da konsantrasyonu arttırabilir ve doğurganlık problemlerini azaltabilir. Gelecekte, bu çalışmayı daha fazla gönüllü, hasta ve bağışçı ile genişletmek akıllıca olacaktır.

Ayrıca kontrol grubunda kanıtlanmış doğurganlık, hasta grubunda erkek faktörüne bağlı infertilite, yaşam tarzının dikkate alınması gibi daha iyi seçim kriterleri yardımcı olabilir. Testler ayrıca numunenin üretilmesinden sonraki ilk saat içinde yapılmalıdır.

Bu şekilde daha güvenilir korelasyonlar bulunabilir. Kemilüminesans gibi diğer daha otomatik yöntemlerle de karşılaştırılabilirler, ancak bu yöntemler genellikle daha pahalı ve kullanımı daha zordur.

Yapılabilecek başka bir test, tüm numune yerine spektrometre üzerinde bir resazurin reaksiyonundan sonra süpernatantı incelemektir. Bu şekilde, sonuçları yorumlamak için bu teknik kullanıldığında konsantrasyon karışmaz. Spektrometre ile yapılan ölçüm, bu testin öznelliğini en aza indirebilir, ancak artık bir ev testi olarak kullanılmaya uygun olmayacaktır. Mümkünse, klinikler arası varyasyonları en aza indirmek için kullanımı kolay bir DNA parçalanma testi veya oksidatif stres testi standartlaştırılmalıdır. Bu, açıkça boyanmamış spermatozoaların kategorize edilmesine ek olarak seçilen testle ilgili eğitimi içerebilir. Bu mümkün ise, test rutin bir test olarak uygulanabilir.

Sonuç olarak, haloSperm G2, SCSA'dan önemli ölçüde farklı olmayan, kullanımı kolay tek testtir, böylece bir semen analizinde kullanmak için en iyi seçimdir. Resazurin redüksiyon testi oksisperm'den daha iyi bir testtir, çünkü kullanımı daha kolaydır, renk şemasında daha geniş bir aralığa sahiptir ve bir spektrometre üzerinde kolayca incelenir. haloSperm G2 ile korelasyon bulmak için resazurin redüksiyon testlerinin verilen süre içinde tekrarlanması tavsiye edilir. Böyle bir korelasyon bulunabilirse, haloSperm G2'ye göre resazurin redüksiyon testi tercih edilir, çünkü kullanımı daha kolaydır ve renk şeması ile kullanılması kolay bir testtir. Bununla birlikte, klinik açıdan, bu testler standart semen analizinden daha üstün değildir. Çok fazla zaman alırlar ve ek bilgi vermezler. Sadece bir çiftin kötü embriyo kalitesinin olması, çok sayıda başarısız ICSI denemesi olması veya erkeğin oligozoospermi veya astenozoospermiden muzdarip olması durumunda, DNA bütünlük testi veya oksidatif stres testi ek bilgi verebilir.

Referanslar

1. Turp A B, Guler, I, Bozkurt N, Uysal A, Yilmaz B, Demir M, et al. Infertility and surrogacy first mentioned on a 4000-year-old Assyrian clay tablet of marriage contract in Turkey. *Gynecological Endocrinology*, 2018, 34.1: 25-27.
2. Evenson Donald P, Larson Kjersten L, Jost Lorna K. Sperm chromatin structure assay: its clinical use for detecting sperm DNA fragmentation in male infertility and comparisons with other techniques. *Journal of andrology*, 2002, 23.1: 25-43
3. Merviel P, Heraud M H, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertility and sterility*, 2010, 93.1: 79-88.
4. Iommiello VM, Albani E, Di Rosa A, Marras A, Menduni F, Morreale G et al. Ejaculate Oxidative Stress Is Related with Sperm DNA Fragmentation and Round Cells. *International Journal of Endocrinology* 2015:6.
5. Ombelet W, Dhont N, Thijssen A, Bosmans E, Kruger T. Semen quality and prediction of IUI success in male subfertility: a systematic review. *Reproductive Biomedicine Online* 2014;28:300-9.
6. Aitken R J, De Iuliis GN, Finnie JM, Hedges A, McLachlan RI. Analysis of the relationships between oxidative stress, DNA damage and sperm vitality in a patient population: development of diagnostic criteria. *Human Reproduction*, 2010, 25.10: 2415-2426.
7. De Lamirande EVE, Gagnon C. Reactive oxygen species and human spermatozoa: I. Effects on the motility of intact spermatozoa and on sperm axonemes. *Journal of andrology*, 1992, 13.5: 368-378.
8. Aitken R, John Baker, Mark A. Oxidative stress, sperm survival and fertility control. *Molecular and cellular endocrinology*, 2006, 250.1-2: 66-69.
9. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin, M T, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 2007, 39.1: 44-84.
10. Agarwal Ashok, Makker Kartikeya, Sharma Rakesh. Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: an update. *American journal of reproductive immunology*, 2008, 59.1: 2-11.
11. Agarwal A, Said Tamer M. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Human reproduction update*, 2003, 9.4: 331-345.
12. Brahem S, Mehdi M, Elghezal H, Saad A. Detection of DNA fragmentation and meiotic segregation in human with isolated teratozoospermia. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 2011, 28.1: 41-48.
13. Mehdi M, Gmidene A, Brahem S, Guerin JF, Elghezal H. Saad A. Aneuploidy rate in spermatozoa of selected men with severe teratozoospermia. *Andrologia*, 2012, 44: 139-143.
14. Aitken RJ, Wingate JK, De Iuliis, GN, McLaughlin EA. Analysis of lipid peroxidation in human spermatozoa using bodipy c11. *MHR: Basic science of reproductive medicine*, 2007, 13.4: 203-211.
15. Kodama H, Yamaguchi R, Fukuda J, Kasai H, Tanaka T: Increased oxidative deoxyribonucleic acid damage in the spermatozoa of infertile male patients. *Fertil Steril* 1997;68: 519-24.
16. Duru KN, Morshedi M, Oehninger S: Effects of hydrogen peroxide on DNA and plasma membrane integrity of human spermatozoa. *Fertil Steril* 2000;74:1200-7.
17. Tunc O, Tremellen K: Oxidative DNA damage impairs global sperm DNA methylation in infertile men. *J Assist Reprod Genet.* 2009;26:537-44.
18. Spiropoulos J, Turnbull DM, Chinnery PF: Can mitochondrial DNA mutations cause sperm dysfunction? *Mol Hum Reprod* 2002;8:719-21.
19. Cocuzza M, Sikka SC, Athayde KS, Agarwal A: Clinical relevance of oxidative stress and sperm chromatin damage in male infertility: an evidence based analysis. *Int Braz J Urol.* 2007;33:603-21.
20. Zini A, Bielecki R, Phang D, Zenzes MT. Correlations between two markers of sperm DNA integrity, DNA denaturation and DNA fragmentation, in fertile and infertile men. *Fertility and Sterility* 2001;75:674-7.
21. Agarwal A, Said TM. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Human Reproduction Update* 2003;9:331-45.
22. Sakkas D, Alvarez JG. Sperm DNA fragmentation: mechanisms of origin, impact on reproductive outcome, and analysis. *Fertility and Sterility* 2010;93:1027-36.
23. Duran EH, Morshedi M, Taylor S, Oehninger S. Sperm DNA quality predicts intrauterine insemination outcome: a prospective cohort study. *Human Reproduction* 2002;17:3122-8.
24. Aitken J, De Iuliis GN. Origins and consequences of DNA damage in male germ cells. *Reproductive Biomedicine Online* 2007;14:727-33.
25. Tomlinson M, Lewis S, Morroll D. Sperm quality and its relationship to natural and assisted conception: British Fertility Society Guidelines for practice. *Human Fertility* 2013;16:175-93.
26. Evenson DP, Jost LK, Marshall D, Zinaman MJ, Clegg E, Purvis K et al. Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. *Human Reproduction* 1999;14:1039-49.
27. Muriel L, Meseguer M, Fernandez JL, Alvarez J, Remohi J, Pellicer A et al. Value of the sperm chromatin dispersion test in predicting pregnancy outcome in intrauterine insemination: a blind prospective study. *Human Reproduction* 2006;21:738-44.
28. Zorn B, Vidmar G, Meden-Vrtovec H. Seminal reactive oxygen species as predictors of fertilization, embryo quality and pregnancy rates after conventional invitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *International Journal of Andrology* 2003;26:279-85.
29. Hosseinfar H, Yazdanikah S, Modarresi T, Totonchi M, Gilani MAS, Sabbaghian M. Correlation between sperm DNA fragmentation index and CMA3 positive spermatozoa in globozoospermic patients. *Andrology* 2015;3:526-31.
30. Fernandez JL, Gosalvez J, Goyanes V. DNA Breakage Detection Fluorescence In Situ Hybridization (DBD-FISH). *Encyclopedia of Medical Genomics and Proteomics* 2005:9.
31. Boushaba S, Belaaloui G. Sperm DNA Fragmentation and Standard Semen Parameters in Algerian Infertile Male Partners. *World Journal of Mens Health* 2015;33:1-7.
32. Hammadeh ME, AlHasani S, Stieber M, Rosenbaum P, Kupker D, Diedrich K et al. The effect of chromatin condensation (Anilin Mavisı Boyaması) and morphology (strict criteria) of human spermatozoa on fertilization, cleavage and pregnancy rates in an intracytoplasmic sperm injection programme. *Human Reproduction* 1996;11:2468-71.
33. Hammadeh ME, Stieber M, Haidl G, Schmidt W. Association between sperm cell chromatin condensation, morphology based on strict criteria, and fertilization, cleavage and pregnancy rates in an IVF program. *Andrologia* 1998;30:29-35.
34. Aitken RJ, Smith TB, Jobling MS, Baker MA, De Iuliis GN. Oxidative stress and male reproductive health. *Asian Journal of Andrology* 2014;16:31-8.
35. Griveau JF, Lelannou D. Reactive oxygen species and human spermatozoa: physiology and pathology. *International Journal of Andrology* 1997;20:61-9.
36. Koksall IT, Usta M, Orhan I, Abbasoglu S, Kadioglu A. Potential role of reactive oxygen species on testicular pathology associated with infertility. *Asian Journal of Andrology* 2003;5:95-9.
37. Zalata AA, Lammertijn N, Christophe A, Comhaire FH. The correlates and alleged biochemical background of the resazurin reduction test in semen. *International Journal of Andrology* 1998;21:289-94.
38. Mahmoud AMA, Depoorter B, Piens N, Comhaire FH. The performance of 10 different methods for the estimation of sperm concentration. *Fertility and Sterility* 1997;68:340-5.
39. Tejada RI, Mitchell JC, Norman A, Marik JJ, Friedman S. A test for the practical evaluation of male-fertility by acridine-turuncu (AO) fluorescence. *Fertility and Sterility* 1984;42:87-91.
40. De la Calle JFV, Muller A, Walschaerts M, Clavere JL, Jinenez C, Wittemer C et al. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation as assessed by the sperm chromatin dispersion test in assisted reproductive technology programs: results of a large prospective multicenter study. *Fertility and Sterility* 2008;90:1792-9.
41. Muriel L, Garrido N, Fernandez JL, Remohi J, Pellicer A, Santos MJD et al. Value of the sperm deoxyribonucleic acid fragmentation level, as measured by the sperm chromatin dispersion test, in the outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and Sterility* 2006;85:371-83.
42. Saleh RA, Agarwal A, Kandirali E, Sharma RK, Thomas AJ, Nada EA et al. Leukocytospermia is associated with increased reactive oxygen species production by human spermatozoa. *Fertility and Sterility* 2002;78:1215-24.
43. Benjamin D, Sharma RK, Moazzam A, Agarwal A. Methods for the Detection of ROS in Human Sperm Samples. 1 ed. Springer Science+Business Media, LLC: Humana Press, 2012.
44. Mahmoud AM, Comhaire FH, Vermeulen L, Andreou E. Comparison of the resazurin test, adenosine-triphosphate in semen, and various sperm parameters. *Human Reproduction* 1994;9:1688-93.

Evaluation of Satisfaction in Patients Undergoing Nasal Filler

Burun Dolgusu Uygulamalarında Hasta Memnuniyetinin Değerlendirilmesi

Ozan KUDUBAN* 0000-0002-4046-4999

Selma DENKTAŞ KUDUBAN** 0000-0002-4066-056X

*Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi Kulak
Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği, Erzurum /
Türkiye

** Op. Dr. Selma Denктаş Kuduban Estetik Plastik
Cerrahi Muayenehanesi Erzurum/Türkiye

Yazışma Adresi: Ozan KUDUBAN

Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Kulak

Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği

Erzurum / Türkiye

e-mail: ozankuduban@gmail.com

Abstract

Introduction: The use of nasal filler (also referred to as nonsurgical rhinoplasty) is increasing worldwide. The aim of this study was to determine the satisfaction levels of patients with and without a previous history of rhinoplasty surgery before and after hyaluronic acid application as a nasal filling procedure.

Material and Methods: This retrospective study included 50 patients (48 women, two men) presenting with nasal deformity who were treated using the nasal filler procedure. The patients were separated into two groups: pre- and post-procedure. Then, visual analog scale (VAS) score values for each group were compared. The association between pre-procedure and post-procedure VAS scores was also evaluated.

Results: After the nasal filler procedure, satisfaction levels were found to increase significantly among all patients; however, patients with a positive surgical rhinoplasty history had higher satisfaction levels than those without.

Conclusion: Nasal filler (as an alternative to surgical rhinoplasty) is a minimally invasive application with satisfactory results by proper patient selection and the correct technique in shaping the nose.

Keywords: Hyaluronic acid, Nasal filler, Rhinoplasty

Öz

Giriş: Cerrahi olmayan rinoplasti işlemi olan burun dolgusu uygulaması tüm dünyada gün geçtikçe daha fazla tercih edilmektedir. Çalışmamızda burun dolgusu olarak Hyaluronik asit uyguladığımız rinoplasti anamnezi olan ve olmayan hastaların işlem öncesi ve sonrası memnuniyet düzeylerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya burunda şekil bozukluğu şikayeti ile başvuran ve dolgu işlemi ile tedavi edilen toplam 50 hasta (48 kadın, iki erkek) dahil edildi. Hastaların % 64'ü (n=32) cerrahi rinoplasti ameliyatı geçirmemiş iken, % 36'sının (n=18) cerrahi rinoplasti öyküsü mevcuttu. Memnuniyet düzeylerinin değerlendirilmesi amacıyla Vizüel Analog Skala (VAS) kullanıldı. İşlem öncesi ve işlem sonrası VAS skorları arasındaki ilişkiler değerlendirildi.

Bulgular: Burun dolgusu işlemi sonrası memnuniyet düzeylerinin tüm hastalarda istatistiksel olarak anlamlı arttığı; bununla beraber cerrahi rinoplasti öyküsü pozitif olan hastaların memnuniyet düzeylerinin olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptandı.

Sonuç: Burun dolgusu burun şekillendirmede uygun hasta seçimi ve doğru teknik ile cerrahi rinoplastiye alternatif minimal invaziv ve tatminkar sonuçlar alınabilen bir uygulamadır.

Anahtar Kelimeler: Burun dolgusu, Hyaluronik asit, Rinoplasti

Geliş Tarihi: 10/06/2021

Kabul Tarihi: 29/08/2021

Introduction

Nasal deformity is one of the most common reasons for applying to aesthetic plastic surgeons and otolaryngologists for aesthetic treatment (1). In addition to surgical rhinoplasty, the nonsurgical treatment option of using fillers has also been preferred by specialists in facial plastics to address deformity (2). "Surgical nasal remodeling" is the gold standard for correcting nasal defects, allowing for the correction of significant defects (3). Meanwhile, the preference for (and popularity of) filler by both physicians and patients have led to an increase in the treatment of other deformities (4). Advantages such as no need for general anesthesia and a much shorter processing time, nasal filler has also been used for post-surgical complementary interventions(5). However, whether the nasal deformity can be corrected with filler (and meet patient expectations) requires careful evaluation, and the advantages and disadvantages of filler compared to surgery should be clearly explained to the patient. Hyaluronic acid (HA) is non-immunological, long-lasting, and highly reliable and is the most frequently preferred molecule for nasal filler as well as for other filler applications (6). Filler application should be made according to anthropometric evaluation of the need to protect vascular structures, and it should be remembered that this procedure has complications such as vascular occlusion and embolism, and patients with a positive rhinoplasty history who require this treatment should be considered more cautiously(7). The aim of this study was to evaluate the results of using hyaluronic acid molecules in the nasal filler procedure and compare pre-and post-procedure satisfaction levels between patients with a positive rhinoplasty history and patients without.

Methods

The study included 50 patients who presented with nasal deformity and then accepted the nasal filler application between March 2018 and October 2020. The study patients who underwent this procedure were separated into two groups (pre-procedure and post-procedure), and the visual analog scale (VAS) score values were compared between these groups. The association between previous surgical rhinoplasty history and the pre- and post-procedure VAS scores was also evaluated. Patients with a nasal filler history, those who decided on surgical rhinoplasty, and those with a positive history of allergic reactions were excluded. Patients using drugs that cause bleeding diathesis were referred to the prescribing physician, and the nasal filler was applied after waiting for a suitable period (if deemed appropriate to pause from using the drug). Age, gender, history of nasal surgery, and photographs taken from front-to-back and right and left side elevations of all patients were recorded before and after the procedure.

Before the procedure, all patients were provided with information and asked to signed consent forms. They then waited 20 minutes for optimum anesthetic conditions and applied lidocaine cream. After wiping the treatment area with an antiseptic solution (octenidine hydrochloride), a filler preparation containing a high viscosity cross-linked HA molecule (Teosyal RHA 3®; Teoxane, France) was implemented using a 25-gauge cannula (SoftFil Precision®; SoftFil, France). Small amounts of filler were applied by injection with low pressure (this followed pre-injection aspiration to reduce the risk of complications).

In our evaluation, the VAS(8) was used to convert values that could not be measured numerically into numerical values. The patients were scored using a range of 0–10 (where 0 = no nasal deformity, 5 = moderate nasal deformity, and 10 = nasal deformity that makes the patient very unhappy). In light of these explanations and according to feedback received from patients, the degree of nasal deformity making the patient unhappy was determined and marked on the 10-point scale before and after the procedure.

The Number Cruncher Statistical System (NCSS) (2007; Kaysville, Utah, USA) was utilized to conduct the statistical analysis. We conducted descriptive statistical analysis methods (known as the distribution of rank data) for the mean, standard deviation, median, frequency, ratio, minimum, and maximum using the Shapiro-Wilk test. While the Mann–Whitney U test was used to compare both participant groups where quantitative data did not show normal distribution, the Wilcoxon test was utilized for two period comparisons of quantitative data that were not normally distributed. Statistical significance was evaluated at the $p < 0.05$ level.

Our study was approved by the Ethics Committee of Erzurum Regional Training and Research Hospital Clinical Research (decision dated 02.11.2020, number 2020/20–195) and was conducted according to the Declaration of Helsinki (World Medical Association Declaration of Helsinki <http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html>). Verbal and written informed consent was obtained.

Results

Of 50 patients aged between 18 and 54 years with a mean age of 30.9 ± 8.14 , 48 were females, and 2 were males. Some 64% ($n = 32$) of patients had no previous history of surgical rhinoplasty. Main nasal deformities of patients with and without a previous history of rhinoplasty surgery is shown in Table1.

Table 1.Main nasal deformities of patients with and without a previous history of rhinoplasty surgery

PPRSH	(N)	Nasal Tip Deformity (N)	Nasal Hump (N)	Inverted V Deformity (N)
No	3	11	29	
	2		0	
Yes	1	14	1	
	8		5	

PPRSH: Presence of previous rhinoplasty surgery history

Pre-procedure VAS score values were between 6 and 10 with a mean of 8.26 ± 1.21 , while post-procedure VAS score values were between 1 and 5 with a mean of 3.2 ± 1.34 (Table 2). Post-procedure VAS score values tended to be significantly lower than pre-procedure; this difference was found to be statistically significant ($p = 0.001$; $p < 0.01$) (Table 2). The comparison of VAS score values (satisfaction results) between pre-procedure and post-procedure groups is shown in Table 2.

Table 2.Comparison of the VAS score between pre-procedure and post-procedure groups

		Pre-procedure group	Post-procedure group	p-value ^{a)}
VAS Score	Mean $\pm$ SD Min-Max (Median)	8.26 ± 1.21 6–10 (8)	3.2 ± 1.34 1–5 (3.5)	0.001**

a) Wilcoxon Test ** $p < 0.05$
VAS: Visual Analog Scale

Similarly, post-procedure VAS scores for patients with ($p = 0.001$; $p < 0.01$) and without ($p = 0.001$; $p < 0.01$) previous history of rhinoplasty surgery appeared to be lower than pre-procedure values, yielding a statistically significant difference (Table 3). Table 3 presents a comparison of the VAS score values (satisfaction results) of the pre-and post-procedure groups with and without a previous history of rhinoplasty surgery.

Table 3.Comparison of the VAS score values (satisfaction results) of pre-and post-procedure groups with and without a previous history of rhinoplasty surgery

	PPRSH N		VAS score Mean $\pm$ SD	VAS score Min-Max (Median)	p-value ^{b)}
Pre-procedure Group	No	32	7.66 ± 0.87	6–9 (7)	0.001**
	Yes	18	9.33 ± 0.97	7–10 (10)	
Post-procedure Group	No	32	3.97 ± 0.86	2–5 (4)	0.001**
	Yes	18	1.83 ± 0.86	1–4 (2)	

b) Mann Whitney U Test ** $p < 0.05$.
PPRSH: Presence of previous rhinoplasty surgery history
VAS: Visual Analog Scale

In our study no early and late complications were encountered. Pre- and post-nasal filler procedure photos of a patient with a history of rhinoplasty surgery are shown in Figure 1, and Figure 2 presents photos of a patient's pre-and post-nasal filler procedure where no rhinoplasty surgery history was present.

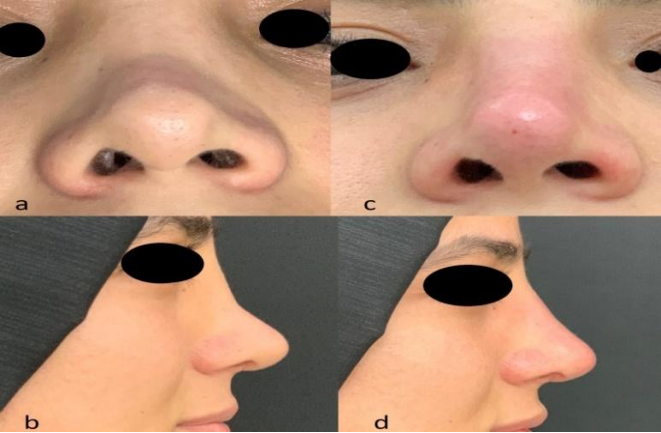


Figure 1.Before (a,b) and right after (c,d) nasal filler procedure photos of patient with a history of rhinoplasty surgery.



Figure 2. Photos of patient's before (a,b) and right after (c,d) nasal filler procedure where no rhinoplasty surgery history was present.

Discussion

In the current study, the pre-and post-procedure satisfaction levels of patients with and without a history of previous rhinoplasty surgery to whom we applied HA as a nasal filler were compared. The nose is one of the organs on which aesthetic surgery is most performed(9). In recent years, the widespread global use of social media and personal photo sharing has led to increased concerns about personal appearance than in the past(10). Applications made to physicians specializing in this field to correct nasal deformities are increasing as an essential component of facial analysis. Reasons for nasal deformity can be congenital, acquired as a result of maxillofacial trauma or as a result of a history of septoplasty and/or rhinoplasty surgery. After primary rhinoplasty and untreated nasal trauma in the acute phase, complications may lead to functional and aesthetic discomfort(11,12). Bossae formation, pinched nose, low tip projection, and asymmetrical dome are the most common types of nasal deformity(13)

Curved nose, saddle nose, and inverted “V” deformities can be ranked as complications related to the nasal roof that result in patients’ unhappiness with their appearance. The low tip projection and inverted V deformity among patients with a previous rhinoplasty history and the nasal hump and low tip projection in patients without were the most common deformities encountered in our study. Consequently, the correction of the nasal tip and nasal roof deformities using a rhinoplasty approach provides the ideal nose shape and increases success and satisfaction.

Deformities of the nose can be treated with surgery or a filler procedure. Primary rhinoplasty has been the surgical technique applied when treating congenital or traumatic deformities, and revision or secondary rhinoplasty has been used to treat patients with a previous history of nasal surgery. Unlike filler application, rhinoplasty is a procedure implemented under general anesthesia. This takes longer to perform, and recovery is a longer process(14). The nasal filler procedure first emerged in the 1960s using silicone gel. It has continued to be used following modification by Orientreich in 2000 under the “microdroplet technique,” where the molecule’s side effects were reduced(15). However, the most critical feature of the filler material is whether it is biodegradable. Reversibility, retention time, and hardness are other properties that determine the choice of filler. For these reasons, in recent years, HA and calcium hydroxyapatite have been used as filler materials. HA (a glycosaminoglycan polysaccharide molecule composed of alternative residues of nonimmunogenic monosaccharide-glucuronic acid and N-acetyl-d-glucosamine) is the preferred material for nasal filler globally—which we have used in our own surgical practice(16). Although the superiority of this agent over the others remains unclear, it has the advantage of being dissolved quickly and easily with hyaluronidase. Because we received positive feedback from our patients when shaping the nose, the medium-hard HA form was preferred. Anthropometric assessment is invaluable in surgical and non-surgical rhinoplasty. The evaluation starts by analyzing the position of the nose concerning each third of the face. When dividing the face into thirds latitudinally, the ideal nose should be localized in the middle third of the face, extending from the glabella to the sub-nasal region. When dividing the face longitudinally into fifths, the nose should be present in the central fifth, extending into the medial intercanthal areas. This extension is the same width as the nasal base in an “ideal” nose(6).

A statistically significant increase in satisfaction levels was identified in our study among patients after the nasal filler procedure ($p = 0.001$).

Pre-procedure dissatisfaction levels for patients with a previous rhinoplasty surgery history were significantly higher than those without ($p = 0.001$). Remarkably, the post-procedure satisfaction levels of patients with a history of previous rhinoplasty surgery appeared to be higher than those without ($p = 0.001$). This may be because secondary or revision rhinoplasty candidate patients exposed to operating room conditions who have undergone general anesthesia may not want to experience the same conditions again. In this case (considering the previous comment), nasal filler is an excellent option. Using local anesthesia (i.e., without general anesthesia) in a short processing time, the correction of nasal deformities with HA filler explains these patients’ significantly high levels of satisfaction(17). Our plausible conjecture is that the continuation of rhinoplasty options for patients without a history of previous rhinoplasty surgery may be why their satisfaction levels are lower. Besides, while 96% of our study patients were female, there was no significant difference between male and female satisfaction levels.

Injection for nonsurgical rhinoplasty is performed with a cannula or needle. Although this depends on the physician’s preference, the risk of complication is less with a cannula. However, in many studies, strong evidence suggests that using both materials in the appropriate anatomical plan with the correct technique and appropriate dosage can achieve the desired result(18).

The fact that the risks and complications of using filler are more common for nasal procedures than for other regions can be explained by vascular anastomosis density providing superficial circulation of the nose and facial artery branches occurring in the treated area.

Furthermore, possible anatomical changes and scar tissue occurring in patients who have undergone rhinoplasty are other factors that increase the risk of complications. Early complications include infection, foreign body reaction, hypersensitivity, Tyndall effect, and vascular occlusion, while later complications include scarring, dyschromia, foreign body granuloma, and biofilm formation(6,19). Accordingly, HA should be injected carefully and slowly into the slow avascular deep fat or subsuperficial musculoaponeurotic system plan, and the shape change that occurs in the nose should be evaluated gradually. Bolus dosing should be avoided to prevent intravascular injection, while using original products to minimize unexpected reactions is of paramount importance. Thus, only experienced specialist physicians who have mastered anatomy should make nasal filler applications to minimize the risk of complications.

For HA injections in our study, none of our patients needed hyaluronidase use, and no complications were encountered.

With skin quality and elasticity determined by thickness, strength, and flexibility of epidermis, dermis, and subcutaneous layers, the tip and the radix of the nose are where the skin is thick rhinion is thinnest. Changes in the skin layers due to aging affect the skin as a whole; subsequently, collagen decline with age results in thinning and loss of elasticity(20). Therefore, despite nonsurgical rhinoplasty being more advantageous for older patients (due to general anesthesia risks), patient age should be a primary consideration in dose adjustment for filler procedures(21). In our study, the participants were aged 18 to 54 years, with a mean age of 30.9 ± 8.14 , which was similar to other studies(22). It was striking to determine that patients' post-nasal filler procedure satisfaction levels increased statistically significantly in the current study. Most importantly, those with a previous history of rhinoplasty surgery tended to have higher post-nasal filler procedure satisfaction levels than those without.

Based on our observations and clinical experiences (some of which were mentioned herein), we consider nasal filler, an alternative to surgical rhinoplasty in nasal shaping, to be a promising and practical application with invasive and satisfactory results (dependent on appropriate patient selection). Thus, the "ideal" nose shape may be achieved by avoiding general anesthesia and surgical rhinoplasty complications. Surgical rhinoplasty remains the gold standard treatment for significant nasal deformities and should not be overlooked. However, the correct selection of filler material and slow and controlled injection in the appropriate anatomical plan are vital aspects that increase the success of nasal fillers. There fore, it is evident that our study results should be interpreted with caution, and further HA long-term outcome studies should be conducted to shed more light on the clinical applicability and advantages of this procedure in the future.

References

1. Jung GS. Filler rhinoplasty based on anatomy: The dual plane technique. *JPRAS Open*. 2019 Apr 17;20:94-100.
2. Singh S. Practical Tips and Techniques for Injection Rhinoplasty. *J Cutan Aesthet Surg*. 2019;12(1):60-62.
3. Pascali M, Bocchieri A, Carinci F, et al. Treatment of the Crooked Nose: The Final Steps to Perfection. *J Craniofac Surg*. 2017;28(2):372-378.
4. Rauso R, Colella G, Zerbinati N, et al. Safety and Early Satisfaction Assessment of Patients Seeking Nonsurgical Rhinoplasty with Filler. *J Cutan Aesthet Surg*. 2017;10(4):207-214.
5. Moon HJ. Injection Rhinoplasty Using Filler. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2018;26(3):323-330.
6. Bravo BSF, Bravo LG, Mariano Da Rocha C, et al. Evaluation and Proportion in Nasal Filling with Hyaluronic Acid. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11(4):36-40.
7. Raggio BS, Asaria J. Filler Rhinoplasty. 2021 Feb 14. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–.
8. Paul-Dauphin A, Guillemin F, Virion JM, et al. Bias and precision in visual analogue scales: a randomized controlled trial. *Am J Epidemiology* 1999;150(10):1117-27.
9. Waite PD. Internal septorhinoplasty technique. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2012;24(1):109-17.
10. Montemurro P, Cheema M, Tamburino S, et al. Online and Social Media Footprint of All Swedish Aesthetic Plastic Surgeons. *Aesthetic Plast Surg*. 2019;43(5):1400-1405.
11. Kim DW, Toriumi DM. Management of posttraumatic nasal deformities: the crooked nose and the saddle nose. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2004;12(1):111-32.
12. Loyo M, Wang TD. Revision Rhinoplasty. *Clin Plast Surg*. 2016;43(1):177-85.
13. Bermudez P, Quereshy FA. Nasal Tip Deformities After Primary Rhinoplasty. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2021;33(1):111-117.
14. Chisholm E, Jallali N. Rhinoplasty and septorhinoplasty outcome evaluation. *Ear Nose Throat J*. 2012;91(3):E10-4.
15. Orentreich DS. Liquid injectable silicone: techniques for soft tissue augmentation. *Clin Plast Surg* 2000;27(4):595-612.
16. Andre P. Hyaluronic acid and its use as a "rejuvenation" agent in cosmetic dermatology. *Semin Cutan Med Surg*. 2004;23(4):218-22.
17. Bertossi D, Lanaro L, Dorelan S, et al. Nonsurgical Rhinoplasty: Nasal Grid Analysis and Nasal Injecting Protocol. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(2):428-439.
18. Lee JH, Hong G. Definitions of Groove and hollowness of the infraorbital region and clinical treatment using soft-tissue filler. *Arch Plast Surg*. 2018;45(3):214-221.
19. Singh P, Vijayan R, Nikkiah D. Filler Rhinoplasty: Evidence, Outcomes, and Complications. *Aesthet Surg J*. 2018;38(11):NP165-NP167.
20. Levakov A, Vucković N, Dolai M, et al. Age-related skin changes. *Med Pregl*. 2012;65(5-6):191-5.
21. Gupta K, Nagappa M, Prasad A, et al. Risk factors for opioid-induced respiratory depression in surgical patients: a systematic review and meta-analyses. *BMJ Open*. 2018;8(12):e024086.
22. Altıntaş A, Yeğin Y, Çelik M, et al. Assessment of Approaches of Otorhinolaryngologists in Facial Plastic and Nasal Surgery: A Survey Study. *Turk Arch Otorhinolaryngol*. 2017;55(3):129-135.

Evaluation of the Efficacy and Safety of D-Colefor (25-OH Vitamin D) Patients

D-Colefor (25-OH Vitamin D) Kullanan Hastalarda Etkinlik ve Güvenliğinin Değerlendirilmesi

Barış SARIAKÇALI* 0000-0001-5133-1318

Gülhan DUMAN** 0000-0002-4057-5701

Hasan TUNAHAN*** 0000-0002-8372-4092

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp

Fakültesi, Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları

Bölümü, Sivas

**Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp

Fakültesi, Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları

Bölümü, Sivas

***Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp

Fakültesi, Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları

Bölümü, Sivas

Yazışma Adresi: Barış SARIAKÇALI

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrin

ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Sivas

Öz

Amaç: D vitaminin eksikliği tanısı alan hastalarda, kullanıma giren kapsül formundaki oral D vitamini preparatını haftada iki gün 2x20000 IU 8 hafta (D-Colefor 14 kapsül) kullanmış hastaların D vitamini sonuçlarının değerlendirilmesi.

Materyal ve Metod: D vitamin eksikliği tespit edilmiş olup D vitamin düzeyi 20 ng/dl ve altında olan oral D vitamini (D-Colefor kapsül) tedavisini haftada 40000 IU(iki gün 2X20000 IU) 8 hafta kullanmış olan ve 8 hafta bitiminde D vitamin ölçümü yapılmış olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmamız retrospektif olarak hasta dosyaları taranarak yapılmıştır. Sekiz hafta sonunda D vitamin düzeyinin yeterli olarak kabul edilen 30 ng/dl üzerine çıkan hasta sayılarının oranını belirleyerek tedavi sonuçlarını araştırmayı planladık.

Sonuç: Oral D vitamininin kapsül formunun 8 hafta boyunca hafta da iki doz 2x20000 IU kullanımının serum D vitamin düzeylerini hastaların %58.8 'de yeterli doz olan 30 ng/dl ve üzerine yükselttiği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, D-Colefor Kapsül, Tedavi

Abstract

Objective: This study evaluates the vitamin D results inpatients diagnosed with vitamin D deficiency and used the oral vitamin D in capsule form twice a week for 2x20000 IU during eight weeks (D-Colefor 14 capsules).

Material and Methods: Patients who were found to have vitamin D deficiency and whose vitamin D level was 20 ng/dl and below, who used oral vitamin D (D-Colefor capsule) 40000 IU per week (2X20000 IU for two days) for eight weeks and whose vitamin D measurement was made at the end of eight weeks were included in the study. Our study was conducted retrospectively by scanning patient files. We planned to investigate the treatment results by determining the percentage of patients whose vitamin D level exceeded 30 ng/dl, which was considered sufficient, after eight weeks.

Results: It was determined that the use of the capsule form of oral vitamin D twice a week for eight weeks for 2x20000 IU increased serum vitamin D levels of 58.8% of the patients to the adequate dose of 30 ng/dl and above.

Keywords: Vitamin D, D-Colefor Capsule, Treatment

Giriş

Dünyada toplumunda 1 milyar civarında D vitamini eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. Vitamin D eksikliği olan çoğu hasta asemptomatiktir, eksikliğin derecesi ve süresine bağlı olarak klinik ve laboratuvar bulgular gelişmektedir. (1). Vitamin D, kemik ve mineral metabolizmasında düzenlenmesinde aktif rol olan bir hormondur. Vitamin D kalsiyum regülasyonunda, gastrointestinal sistemde kalsiyum ve fosfor emilimini artırarak kemik mineralizasyonu için gerekli olan kalsiyum ihtiyacını sağlamaktadır (2).

D vitamininin, Vitamin D3 ve Vitamin D2 olmak üzere iki temel formu bulunmaktadır. Vitamin D2 (ergokalsiferol), bitkilerde bulunurken Vitamin D3 (kolekalsiferol) ise endojen olarak epidermiste prekürsör olarak bulunan 7-dehidrokolesterolün, ultraviyole B ışınlarıyla aktive olmasıyla oluşur. Vitamin D3 gerçekte sekosteroid yapıda olan bir prohormondur (3,4). D vitamini diyetle vücuda alındıktan sonra ince bağırsaklar tarafından emilir sonrasında adipoz dokuda depo edilir. (2,5). D vitamini, plazmada vitamin D bağlayıcı proteine bağlanarak taşınırken (DBP/transkalsiferin), az bir kısmı da albümine bağlanarak taşınır (6,7).

Balık, yumurta, süt, yeşil sebzeler vitamin D yönünden zengindir. Yalnız aldığımız yiyecek maddeleri günlük D vitamini ihtiyacını karşılamaz. Temel D vitamini kaynağımız güneştir, güneş ışığına yeterince maruz kalırsak takviye olarak vitamin D almaya gerek yoktur (6,7). Serum 25(OH)D düzeyleri, değiştirilemez çevresel faktörler (mevsim, hava durumu, enlem ve boylam), değiştirilebilir etkiler olan kişisel yaşam tarzı faktörleri (giyinme tarzı, beslenme alışkanlıkları, güneşlenme sıklığı, güneş kremlerinin kullanılması) ve değiştirilemez kişisel faktörlere (genetik, ırk, deri kalınlığı ve yaş) bağlıdır (8).

Yaşlanan bireylerde, 7-dehidrokolesterolün azalması sebebiyle cildin vitamin D3 üretim kapasitesi azalır. VKİ 30 kg/m2 üzerinde olan obeziteli kişilerde, vitamin D'nin vücut yağında daha fazla birikmesi nedeniyle etkinliği azalır (9). Deride yapılan veya diyetle alınan vitamin D aktif hormon değildir. Karaciğerdeki "25 hidroksilaz" enzimi ile 25-hidroksivitamin D'ye [25(OH)D] dönüştürülmektedir. Aktif D vitaminine dönüşmesi için, renal bir enzim olan "1 alfa hidroksilaz" ile 1,25 dihidroksi vitamin D'ye dönüştürülmesi gerekmektedir. 25(OH)D ise dolaşımda bulunan majör formdur, miktarı aktif D vitamininin yaklaşık 1000 katıdır (10). Plazma 25(OH)D'nin yarılanma süresi 2-3 hafta kadardır ve bu hormonun düzeyi D vitamini deposunun miktarını göstermektedir (11).

Böbreklerde bulunan 1-alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde önemli rol oynamaktadır. Bu enzimin regülasyonunda, PTH, kalsiyum, fosfor ve fibroblast growth factor 23 (FGF-23) önemli rol oynamaktadır(12,13). D vitamini hem karaciğer hem de böbrekte 24-hidroksilasyon yoluyla katabolize olur (14). Vitamin D etkisini, hücre içinde bulunan reseptörlerine bağlanarak gösterir.

Bu reseptörün, bağırsak epitel hücrelerinde miktarı fazladır. Reseptörle etkileşen, Vitamin D nükleusa girer ve hedefindeki genlerde aktivasyon veya inhibisyona yol açar. (15).

Bu reseptörler; kemik, böbrek, paratiroid bezi ve bağırsaklar gibi vitamin D'nin kalsemik etkilerini içeren klasik hedef dokularda bulunur. 1,25(OH)2D reseptörleri (VDR), klasik olmayan hedef organlar cilt, meme, hipofiz, paratiroidler, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ile aktive T ve B lenfositlerinde de bulunmaktadır. Bu hücrelerdeki fizyolojik fonksiyonu hala tam bilinmemektedir (9). Vitamin D klasik olarak, kemik ve mineral metabolizmasında düzenleyici rolleri olan bir hormon olarak bilinmektedir. Vitamin D'nin kalsiyum metabolizmasındaki esas rolü, sindirim sisteminde kalsiyum ve fosfor emilimini uyarak fizyolojik kemik mineralizasyonu için gerekli kalsiyum kaynağını sağlamaktadır (2).

Vitamin D eksikliğinde, gıdalarla alınan kalsiyumun %10-15'i, fosforun ise %60'ı gastrointestinal sistem tarafından emilebilmektedir. Aktif D vitaminin etkisiyle de intestinal kalsiyum emilimi %30-40'a, fosfor emilimi ise %80'e kadar artmaktadır(16,17). Vitamin D kemik gelişiminde, kemik sağlığını sürdürmede ve nöromusküler fonksiyonların regülasyonunda rol oynar. Vitamin D eksikliği kemikte mineralizasyon kaybına neden olur. Erişkinlerde vitamin D eksikliği, osteopeni ve osteoporoz görülme riskini artırır, ayrıca kırık riskinde artışlara yol açar (9). Vitamin D'nin diğer görevleri arasında; PTH sentez ve salınımını azaltmak, insülin yapımını arttırmak, renin sentezini azaltmak, miyokard kontraktilesini arttırmak ve T lenfositleri aktive edip immunomodülasyona katkıda bulunmak vardır (5).

Bu çalışmanın hipotezi D vitamini eksikliği olan hastalarda, D- colefor oral kapsül tedavisinin D vitamin düzeyine etkisini incelemektir.

Materyal ve Metot

Hastalar

Çalışmaya Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi yetişkin Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine Aralık-2019 ile Şubat-2020 tarihleri arasında muayeneye gelen hastalar arasından D vitamini eksikliği tespit edilmiş ve tedavi olarak kapsül formundaki oral D vitamini preparatı (D-Colefor 14 kapsül) haftada iki doz olmak üzere toplam 40000 IU(20000 IU X 2) 8 hafta alan 68 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamız retrospektif olarak hasta dosyaları taranarak yapılmıştır. Kanser hastaları, ileri derecede kaşektik hastalar, gastroileal operasyon geçirmiş hastalar, bilinen malabsorbsiyon hastalığı olanlar ve hamile bayanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya katılan hastalardan 'bilgilendirilmiş onam formu' alınmıştır. **Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na göre yapılmış ve Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu tarafından onay alınmıştır.**

Çalışmaya dahil edilen hastalar, D-Colefor kapsülü; haftalık 40.000 IU, haftada iki doz şeklinde, 8 hafta boyunca alan ve 8 hafta bitiminde tekrar D vitamini düzeyi ölçülen hastalardır. Hastaların Serum D vitamini düzeyleri elektrokemiluminesans yöntemi ile ölçülmüştür.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 22 programı kullanılarak yapıldı. Değerlendirmede 0.05'ten küçük olan “p değerleri” anlamlı olarak kabul edildi. Veriler normal dağıldı görüldü. Veriler normal dağıldığı için grubun ön test ve son test karşılaştırılması Paired sample t testi kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların sayısı; 12'si (%17.6) erkek ve 56'sı (%82,4) kadın olmak üzere toplam 68 idi. Hastaların yaş ortalaması 43,9 (min.19- max.78) idi. Hastaların tedavi öncesi ve 8 haftalık tedavi sonrası ortalama serum D vitamin düzeyleri sırasıyla 12,9 (min.3,0 - max.19,8) ve 32,7 (min.7,3 - max.99) idi. D vitamin düzeyi 20 ng/dl ve altında olan 68 hastanın % 58,8'de (40 hastada) haftada iki defa kullanılan D-colefor kapsül tedavisinin D vitamin düzeyini 30ng/dl ve üstüne çıkardığı saptandı. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu değişikliklerin istatistiksel analizi SPSS programı ile yapıldı ve farklılık anlamlı olarak değerlendirildi (p=0.001).

Tartışma

D vitamini eksikliği çok sık görülen sağlık sorunlarından biridir. Endokrin Derneği 2011 Klinik Uygulama Kılavuzuna göre yetişkinlerde D vitamini eksikliğinin tedavisi için 8 hafta süreyle 50.000 IU / hafta D vitamini önerilmektedir (18). Bununla birlikte hekimler arasında yaygın olarak kabul gören bir replasman tedavi protokolü bulunmamaktadır. Replasman farklı farmasötik şekillerde (parenteral, oral damla ve kapsül) ve doz aralıklarında (aylık, haftalık, günlük) uygulanabilmesine rağmen, bu tedavi yöntemlerinin etkinliği ve güvenilirliği iyi bilinmemektedir. Literatürde farklı D vitamini replasman tedavilerinin karşılaştıran birkaç çalışma vardır. Bir çalışmada, aynı miktarda vitamin D dozunun günlük, haftalık ve aylık olarak verilmesinin farklı etkilere neden olup olmadığını araştırılmıştır. Kalça kırığı olan yaşlı hastalar, vitamin D 1500 IU / gün, 10.500 IU / hafta ve 45.000 IU / ay olacak şekilde tedavi verilmiş olup, ikinci ayın sonunda ölçülen D vitamini değerlerinin sonucunda gruplar arasında bir fark olmadığı tespit edilmiştir (19).

Sayiner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada D vitamini tedavisi verilen 125 hasta 3 gruba ayrılmış, 1. gruba tek bir kez 300.000 İÜ, ikinci gruba 6 hafta boyunca haftada 50.000 İÜ ve üçüncü gruba da 8 hafta boyunca haftada 50000 İÜ olacak şekilde D vitamini verilmiştir.

Çalışma sonucunda, hiçbir hastada toksik D vitamini düzeyi tespit edilmemiştir. Her üç tedavi yönteminde de serum 25(OH)D seviyelerinde önemli ölçüde artmış sağlanmış olup (p<0.05), grupların tedavi başarıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05) (20). Yapılan bir çalışmada, hastalar 3 ay boyunca 5000 IU / gün, 10.000 IU / gün D vitamini veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiş ve çalışma sonucunda günde 10.000 IU alan hastaların % 75'inde D vitamini seviyeleri 34 ng/ml'nin üzerinde iken, 5000 IU / gün alan hastalarda bu oran %50 olarak saptanmıştır. Plasebo grubunda ise %8 olarak saptanmıştır (21).

Chel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hastalar 4 ay boyunca 600 IU / gün, 4200 IU / hafta veya 18.000 IU / ay alacak şekilde randomize edilmiştir. Toplam kullanılan dozlar her grupta aynı olmasına rağmen, serum 25 (OH) D seviyeleri günlük tedavi grubunda en fazla artış göstermiş olduğu ve aylık tedavi grubunda en az artışın olduğu tespit edilmiştir (22). Tek seferde yüksek doz replasman tedavisinin en önemli riski D vitamini toksisitesi olarak düşünülmektedir.

Çalışmamızda, son zamanlarda kullanıma giren D vitamini “oral kapsül” formunun; 8 hafta boyunca, 40.000 IU / hafta (haftada 2 gün birer kapsül) şeklinde tedavi rejiminin etkinliği, güvenilirliğini araştırdık. Çalışmamızın sonunda yapılan değerlendirmede D vitamini düzeyi 20 ng/dl ve altında olan 68 hastanın % 58,8'de (40 hastada) D vitamin düzeyini 30 ng/dl üzerine çıktığı saptanmıştır.

Sonuç

Bu çalışma, D- colefor oral kapsülün tedavisinin etkinliği konusunda bilgi sahibi olmamızı sağlamıştır. Çalışmamızın sonucunda, D vitamini oral kapsül formunun kullanımının diğer farmasötik formlara alternatif olabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2019.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81.
3. Heath KM, Elovic EP. Vitamin D deficiency: implications in the rehabilitation setting. *Am J Phys Med Rehabil*, 2006;85:916-923.
4. Wayne TF. Vitamin D. popular cardiovascular supplement but benefit must be evaluated. *International Journal of Angiology*, 2011;20:63-71.
5. Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. D vitamini'nin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2008; 6: 23-31.
6. Ataş A, Çakmak A, Soran M. D vitamini metabolizması ve Rickets hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi*. 2008; 4:1-7.
7. Brannon PM, Yetley EA, Bailey RL, Picciano MF. Overview of the conference "Vitamin D and health in the 21st century: an update". *Am J Clin Nutr*. 2008; 88:483-90.
8. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 62:265-81.
9. Tellioğlu A, Başaran S. Güncel bilgiler ışığında vitamin D. *Archives Medical Review Journal*. 2013; 22(2):259-271.
10. Özçelik DÇ, Koçer H, Kasım İ, Şencan İ, Kahveci R, Özkara A. D vitamini. *Turkish Medical Journal*. 2012;6(2): 61-67.
11. İyidir ÖT, Altınova AE. Vitamin D ve diabetes. *Mellitus Türk Jem*. 2012; 16: 89-94.
12. The ABC of vitamin D a primer for physicians. *Susie Langley*. 2007; 43: 23-24.
13. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993.
14. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003; 88: 327-331.
15. Wu S, Sun J. Vitamin D, vitamin D receptor, and macroautophagy in inflammation and infection. *Discov Med* 2011; 11:325-35.
16. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22:142-6.
17. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:18-28.
18. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of Vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911-30.
19. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3430-3435.
20. M. Sayiner, G. Arslan, Ş. Temizkan, T. Karabayraktar, M. Sargin. Different vitamin d replacement options. *Turk J Endocrinol Metab*. 2016; 20:6-9.
21. Mastaglia SR, Mautalen CA, Parisi MS, Oliveri B. Vitamin D2 dose required to rapidly increase 25OHD levels in osteoporotic women. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60:681-687.
22. Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH, Ooms M, Lips P. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int* 2008;19:663-671.

Alev SÜZEN*0000-0002-0595-3308

Süleyman Cüneyt KARAKUŞ* 0000-0003-4283-6263

*Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp

Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Muğla

Yazışma Adresi: Alev SÜZEN

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi

Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Muğla,

e-mail adresi: alevsuzen@hotmail.com

Y-V Anoplasti: Konjenital Anal Malformasyon Sonrası Gelişen Postoperatif Anal Stenoz ve İnkontinansın Düzeltilmesi ***Y-V Anoplasty: Correction of Anal Stenosis and Incontinence due to Congenital Anal Malformation Repair***

Öz

Amaç: Anorektal malformasyonlu çocuklarda postoperatif anal darlığı önlemek için anal dilatasyon programı uygulanır. Bununla birlikte, inatçı bir darlık geliştiğinde, cerrahi genellikle iyi bir seçenektir. Tanımlanan birkaç teknik olmakla birlikte, uygulama konusunda evrensel bir fikir birliği yoktur. Burada, çocuklardaki cilt seviyesi anal striktürleri ve doğuştan anal darlıklarda uygulanabilecek basit bir prosedür olan Y-V anoplastiyi tanımladık.

Yöntem: 2013-2019 yılları arasında Y-V anoplasti uygulanan hastaları retrospektif olarak inceledik. Hasta litotomi pozisyonunda iken, Y'nin dikey kolunu oluşturan ilk kesi saat 6 pozisyonunda darlık alanını içerecek şekilde yapıldı. Bu kesi perianal deride iki yönde uzatılarak tam kalınlıkta V şeklinde bir flep oluşturuldu. V ilerletme flebinin apeksi, tek tek emilebilir sütürler ile yeni bir mukokütanöz bağlantı oluşturacak şekilde Y insizyonunun dikey koluna dikildi.

Bulgular: Çalışma süresi boyunca altı hastaya Y-V anoplasti uygulandı. Y-V anoplasti sırasında ortalama yaş 5,08±2,69 (medyan:6) yıl idi. Dört hasta rektovestibular fistül ve bir hasta rektoprostatik fistül nedeni ile daha önce opere edilmişti. Kabızlık şikayeti belirgin olarak düzelen anterior ektopik anüsü olan bir hastaya ilk ameliyat olarak Y-V anoplasti uyguladık. Preoperatif olarak dışkı kaçırmaya olan beş hastadan dört tanesi tamamen iyileşirken, bir tanesinde az miktarda düzelme görüldü.

Sonuç: Y-V anoplasti, cilt seviyesi anal darlığı ve doğuştan anal stenozu olan çocuklarda uygulanabilecek basit bir cerrahi işlemdir. Fekal kontinansı ve kabızlığı iyileştirmede de katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: Anal darlık; anoplasti; anorektal malformasyon

Abstract

Aim: A regimen of anal dilatations is performed to prevent postoperative anal stenosis in children with anorectal malformations. Nevertheless, when an intractable stricture develops, surgery is usually a good option. Several techniques have been described, but there is no universal consensus. We here described a simple procedure for skin level anal strictures and congenital anal stenosis in children.

Methods: We retrospectively reviewed patients who underwent Y-V anoplasty from 2013 to 2019. With the patient in the lithotomy position, the first incision that forms the vertical limb of the Y is made at the 6 o'clock position to include the area of the stenosis. This incision is extended on the perianal skin in two directions for creating a full-thickness V-shaped flap. V advancement flap is sutured into the vertical limb of the Y incision to create a new mucocutaneous junction with interrupted long-term absorbable sutures.

Geliş Tarihi: 29/07/2021

Kabul Tarihi: 16/09/2021

Results: Six patients underwent Y-V anoplasty over the study period. The mean age at the time of Y-V anoplasty was 5.08±2.69 (median:6) years. Four patients had previously been operated for rectovestibular fistula and one patient for rectoprostatic fistula. We performed Y-V anoplasty as a primary operation in a patient with anterior ectopic anus whose constipation significantly improved. While 4 of 5 patients who had fecal incontinence preoperatively became fully continent, one had slightly improved.

Conclusion: The Y-V anoplasty is a simple surgical procedure that can be performed in children with skin-level anal strictures and congenital anal stenosis. It may also contribute to improve fecal continence and constipation.

Keywords: Anal stenosis; anoplasty; anorectal malformation

Giriş

Anorektal malformasyonlu çocuklarda cerrahinin amacı, yeterli büyüklükte bir anal açıklık oluşturmak ve mümkün olduğunca dışkı kontrolünü sağlamaktır. Genel kabul görmüş cerrahi, posterior sagittal yaklaşımla distal rektumun mobilizasyonu sonrası sfinkter kasları içine yerleştirilmesi ve perine derisine çepeçevre anastomoz edilmesini içeren posterior sagittal anorektoplastidir (PSARP) (1,2). Konjenital anorektal malformasyonlu çocuklarda yapılan cerrahi sonrası sık görülen bir komplikasyon anal darlıktır. Kesin insidansı bilinmemekle birlikte hastaların %20 kadarında bildirilmiştir (3). Barsak ile cilt arasındaki anastomozun çepeçevre yapılma zorunluluğu darlık oluşumuna yatkınlık yaratmaktadır. Bu ciddi komplikasyonu önlemek için postoperatif anal dilatasyon programı uygulanır.

Yanlış diseksiyon sonucu intramural rektal kanlanmanın bozulması veya anorektal anastomozun gergin yapılması sonucu postoperatif anal dilatasyon programına rağmen anal darlık gelişebilir (4). Bu tip bir anal darlıkta, iyileşme sırasında oluşan skatrize doku nedeni ile anüsün genişleme özelliği kısıtlanmaktadır (5). Hafif darlıklar mekanik anal dilatasyon ile tedavi edilebilirken ciddi olanlar cerrahi prosedürlerle yönetilmelidir. Hatta uzun bir barsak segmentinde oluşan darlıklarda PSARP'ın yeniden yapılması gerekir. Anal cilt seviyesindeki darlıkların tedavisi için literatürde çeşitli teknikler tanımlanmış olmakla birlikte, uygulanacak prosedür konusunda evrensel bir fikir birliği yoktur (1,3,4,6).

Bu yazıda, çocuklarda anorektoplastiyi takiben gelişen cilt seviyesindeki darlıklar ve doğuştan anal darlıklarda uygulanabilecek basit bir prosedür olan Y-V anoplastisini tanımlayarak etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

2013-2019 yılları arasında cilt seviyesinde anal darlıklar nedeni ile Y-V anoplasti uygulanan hastalar retrospektif olarak incelendi. Operasyonların tamamında ikinci yazar bulundu.

Bu çalışma Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu tarafından onaylandı (200069/10.05.2020). Tüm hastaların ebeveynlerinden veya yasal vasiyelerinden bilgilendirilmiş onam alındı.

Kliniğimizde PSARP operasyonundan sonra rutin olarak anal dilatasyon programı uygulanmaktadır. Opere edilen hastalarda, ameliyattan iki hafta sonra günlük dilatasyonlara başlanmakta ve istenilen boyuta ulaşana kadar dilatatörün boyutu kademeli olarak artırılmaktadır. Yaşa uygun boyuttaki dilatatöre ulaşıldıktan sonra kademeli olarak anal dilatasyon kesilmekte ve takiben bir ay sonra hegar buji ile anal kanal kalibre edilerek darlık gelişmediği doğrulanmaktadır.

Tanı

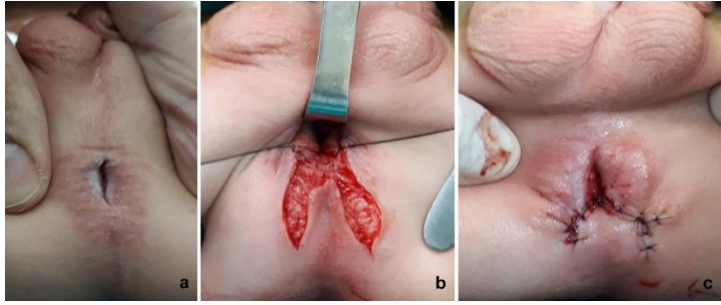
Görsel anal kanal ve perianal derinin muayenesi yanında ana tanı aracı olarak hegar buji ile anal kanal kalibrasyonu kullanıldı. Yaşa uygun anal kanal genişliğinden daha az boyuttaki hegar buji ile kalibre edilen hastalarda anal darlık olduğu kabul edildi.

Peroperatif bakım

Hastaların tamamına cerrahiden otuz dakika önce ve postoperatif olarak yedi gün boyunca sulbactam ampicilin (3x50 mg/kg/doz), amikasin (1x15 mg/kg/doz) ve metronidazol (3x10 mg/kg/doz) uygulandı. Rektal izotonik lavman uygulamaları ve oral sennoside a+b kalsiyum 500 mg/250 ml (X-M Laksatif Solüsyon, Yenişehir Lab, Ankara, Türkiye) ile tam bir bağırsak hazırlığı yapıldı. Postoperatif dönemde beş gün boyunca hastaların beslenmesi kesildi ve yedi gün boyunca loperamid (0,1 mg/kg) ve paretamol (4x10 mg/kg/doz) uygulandı. Sadece tablet formu bulunan loperamid öncelikle toz haline getirilip sulandırıldıktan sonra uygulandı. Ameliyat sonrası yedinci günde idrar sondası çekildi. Ameliyat sonrası 14. günde anal dilatasyon programı başlandı ve her on beş günde bir hegar bujinin boyutu artırıldı. Yaşa uygun hegar buji kalınlığına ulaşıncaya anal dilatasyon azaltılarak kesildi.

Cerrahi Teknik

Operasyon öncesi anüsün genişliği Hegar buji ile ölçüldü. Hasta litotomi pozisyonunda iken, Y'nin dikey kolunu oluşturan ilk kesi saat 6 pozisyonunda darlık alanını içerecek şekilde yapıldı. Bu kesi perianal deride iki yönde beş ila sekiz cm uzatılarak tam kalınlıkta V şeklinde bir flep oluşturuldu. V ilerletme flebinin apeksi, tek tek emilebilir sütürler ile yeni bir mukokütanöz bağlantı oluşturacak şekilde Y insizyonunun dikey koluna dikildi (Şekil 1).



Şekil 1. a. Cilt seviyesinde anal darlık, b. Litotomi pozisyonunda saat 6 hizasında Y insizyonun yapılması, c. V-Y anoplasti tamamlandıktan sonra anüsün görünümü

Hastaların hastane çıkışı sonrası 7. günde ve takiben ilk altı ay boyunca on beş günde bir ve daha sonra altı ayda bir kontrol muayeneleri yapıldı. Kontrollerde; anal dilatasyon programı ve komplikasyonlar (yara açılması, nüks anal darlık gelişmesi, fekal inkontinans) değerlendirildi.

Tanımlayıcı istatistikler, IBM SPSS Statistics for Windows ver. 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) kullanılarak yapıldı ve veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi.

Bulgular

Çalışma süresi boyunca altı hastaya (iki erkek, dört kız) Y-V anoplasti uygulandı. Hastaların yaşı 18 ay ile 8 yıl aralığında ve ortalama $5,08 \pm 2,69$ (medyan:6) yıl idi. Ortalama takip süresi $4,83 \pm 1,47$ yıldır (aralık, 3-7 yıl). Dört hasta rektovestibular fistül ve bir hasta rektoprostatik fistül nedeni ile daha önce opere edilmişti. Rektoprostatik fistülü olan hastaya kliniğimizde PSARP operasyonu uygulanmıştı. Anal dilatasyon programı sonlandırıldıktan sonraki takibinde anal darlık gelişti. Diğer dört hasta ise farklı kliniklerde ameliyat edilmiş ve fekal inkontinans nedeniyle tarafımıza başvurmuştu. Hepsinin fizik muayenesinde anal darlık tespit edildi. Ayrıca kabızlık şikayeti ile başvuran anterior ektopik anüsülü bir hastada anal darlık da eşlik ettiği için ilk ameliyat olarak Y-V anoplasti uygulandı. İntraoperatif komplikasyon görülmedi.

Erken dönem takiplerinde yara enfeksiyonu ve açılması izlenmedi. Hastalar postoperatif 7. gün kabızlık tedavisi verilerek taburcu edildi. Uzun dönem takiplerinde preoperatif olarak dışkı kaçırmaları olan beş hastadan dört tanesi tamamen iyileşirken, rektoprostatik fistüllü hastada kısmi düzelme görüldü. Anterior ektopik anüsülü hasta on sekiz aylık olduğu için inkontinans değerlendirilemedi. Tüm hastaların kabızlık şikayeti düzelirken hiçbirinde nüks anal darlık gelişmedi.

Tartışma

Ameliyat sonrası gelişen anal darlıkta en iyi tedavi yöntemi korunmadır. Bu amaçla, anorektal malformasyon cerrahisi sırasında doğru diseksiyon ile intramural rektal kanlanmanın korunması ve gergin anastomozdan kaçınılması gerekir. Ayrıca, çepeçevre anastomozun yarattığı darlık riskini engellemek için postoperatif 14. gün başlanan anal dilatasyon programı birçok klinikte standart olarak uygulanmaktadır (1,2).

Dilatasyon programı yapılmayan hastalarda PSARP sonrası darlık oranı ve bu nedenle dilatasyonun darlık oluşum hızı üzerindeki etkisi net olarak bilinmemektedir. Kliniğimizde de, Pediatrik Kolorektal ve Pelvik Öğrenme Konsorsiyumu (PCPLC) tarafından primer PSARP sonrası dilatasyon programı uygulanan ve uygulanmayan hastaların randomize kontrollü çalışması sonuçlanıncaya kadar dilatasyon programına devam edilmesi kararlaştırılmıştır (7).

Posterior sagittal anorektoplasti sonrası en sık reoperasyon endikasyonu anal darlıktır (8). Postoperatif anal darlıklar genel olarak iki şekilde sınıflandırılabilir: Birincisi anokutanöz bileşkeden yaklaşık üç mm'den daha derinde yer alan darlıktır. Bu durum, distal rektumun mobilizasyonu ile yeniden bir PSARP yapılmasını gerektirir (8). İkincisi ise anokutanöz bileşkede yani cilt seviyesinde oluşan darlıktır. Bizim Y-V plasti uyguladığımız tüm hastalar ikinci grupta yer almaktadır.

Çocuklarda anal darlıkların yönetimi konusunda genel olarak çok az şey bilinmektedir ve mevcut verilerin çoğu, hemoroidektomi veya fistülektomi sonrası gelişen erişkin anal darlıklarındaki çalışmalardan elde edilmiştir (5,9,10). Bunun yanında, PSARP sonrası postoperatif anal darlığın tedavisi için birçok teknik tarif edilmesine rağmen, optimal cerrahi yöntem konusunda fikir birliği yoktur (1,3-5). Teknik açıdan bakıldığında, PSARP sonrası cilt seviyesindeki darlık için yapılan bir anoplasti hem anal açıklığı çocuğun yaşına göre normal bir boyuta döndürmeli, hem de çocukla birlikte büyüyen esnek bir deri-mukoza bileşkesi oluşturmalıdır. Buna ek olarak, yeniden striktür gelişme riskini de en aza indirmelidir. Çalışmamızdaki tüm çocuklarda yaşa uygun anal açıklık ve esnek bir deri-mukoza bileşkesi oluşturularak takip süresi boyunca yeniden anal darlık gelişimi gözlenmedi. Postoperatif PSARP darlıklarına benzer şekilde, bazı konjenital anal stenoz hastaları da aynı prosedürle onarılabilir. Konjenital anal stenozu olan bir hastamızda, hem kolostomi açılmasına hem de posterior rektumun mobilizasyonuna gerek duyulmadan Y-V anoplasti uygulandı.

Flebin gerginliğine bağlı anal darlığın tekrarlama ve vaskülarizasyon kaybı nedeniyle iskemik nekroz gelişmesi Y-V anoplastinin bildirilen dezavantajlarıdır (5). Bununla birlikte, çalışmamızda hiçbir hastada bu komplikasyonlar ile karşılaşmadık. Vakalarımızda, geniş mobilizasyon uygulayarak ve diseksiyon sırasında flep tarafında mümkün olduğu kadar cilt altı yağ dokusunu koruyarak, hem sütür hattı gerginliğini hem de doku canlılığını koruduğumuzu düşünüyoruz. Bu flebin her iki lateral pozisyonunda da yapılabileceği bildirilmekle birlikte, bizim olgularımızda ihtiyaç duyulmadı (5).

Anal darlık tedavisinde çepeçevre insize edilen anoderm ada fleplerini içeren elmas tip ve ev tipi gibi teknikler tariflenmiştir (5,6,9,10). Bu fleplerin Y-V anoplastisiye göre önemli bir avantajı, flep hareketliliğinin önemli ölçüde daha fazla olmasıdır. Bununla birlikte, ada flep için yeterli perianal derinin bulunması ve genellikle kısmi bir lateral internal sfinkterotominin de eklenmesi gereklidir. Fleplerin gerginliğe bağlı geri çekilerek anal darlığın tekrarlama riski ve flep nekrozu riski bu tip tekniklerde de mevcuttur (5,10).

Anal cilt seviyesindeki darlıkların tedavisi için tarif edilmiş olan Heineke-Mikulicz striktüroplasti yapılan hastaların yatış sürelerinin kısa olduğu, flep tarzı anoplasti yapılan hastalarda ise uzun olduğu görülmektedir (4,12). Ayrıca, flep tarzı anoplasti yapılan hastalarda geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanıldığı görülmüştür (12). Hastamıza kolostomi yapılmadan Y-V anoplasti uygulandığı için yara açılmasını önlemek amacı ile geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmış, idrar sondası yerleştirilmiş ve loperamid verilmiştir. Loperamid artmış barsak motilitesinden şikayetçi olan hastalarda kullanılır. < 0,25 mg/kg/gün dozunda düşük yan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (13). İkinci yazar olan Karakuş ve ark. otuz tane vestibuler fistüllü hastanın tek seans PSARP onarımı sonrası 0,1 mg/kg/gün dozunda loperamid kullanmışlardır. Loperamid kullanımı sonrası postoperatif ilk haftada defekasyon olmadığını veya çok az sayıda gerçekleştiğini bildirmişlerdir (14). Bu nedenle hem postoperatif dönemde defekasyon sıklığını azaltan hem de düşük yan etki oranına sahip olan 0,1 mg/kg/gün dozu kullanılmıştır.

Posterior sagital anorektoplasti sonrası oluşan darlıklar ve bazı konjenital anal darlıklarda kullanılan anoplasti tekniklerinin kabızlık ve fekal inkontinansa etkisini araştıran bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Y-V anoplastinin anal darlığı düzeltmesinin yanı sıra kabızlık ve fekal inkontinansı da belirgin derecede azalttığını göstermemiz bu çalışmanın özgün değerini arttırmaktadır.

Yeterli anal açıklığın sağlanarak dışkı birikiminin engellenmesinin kabızlığı, Y-V anoplasti sırasında anüs içine ilerletilen “V” şeklindeki flebin dışkı hissini arttırmasının ise fekal inkontinansı düzeltmede katkı sağladığını düşünüyoruz. Sobrado Júnior ve ark., erişkinlerde kronik anal fissür tedavisi için sentinal deri katlantısı flebi kullanılarak yapılan anoplastinin fekal inkontinans komplikasyonunu önlediğini bildirmişlerdir (11).

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı, retrospektif ve vaka sayısının nispeten az olmasıdır. Ayrıca, diğer tekniklerin kullanıldığı grupların olmaması da önemli bir sınırlamadır. Bu kısıtlamalara rağmen, çalışmamızda elde ettiğimiz başarı, Y-V anoplasti tekniğini kullanmamız ve tavsiye etmemiz konusunda bizi cesaretlendirmektedir.

Y-V anoplasti, PSARP sonrası cilt seviyesi anal darlığı ve doğuştan anal stenozu olan çocuklarda uygulanabilecek düşük komplikasyonlu basit bir cerrahi işlemdir. Fekal kontinans ve kabızlığın iyileştirilmesinde önemli katkılar sunmaktadır. . Bununla birlikte daha sağlıklı verilerin elde edilebilmesi için geniş hasta grupları içeren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Halleran DR, Sanchez AV, Rentea RM ve ark. Assessment of the Heineke-Mikulicz anoplasty for skin level postoperative anal strictures and congenital anal stenosis. J Pediatr Surg 2019;54(1):118-22.
- Peña A, Devries PA. Posterior sagittal anorectoplasty: important technical considerations and new applications. J Pediatr Surg 1982;17(6):796-811.
- Holbrook C, Misra D, Zaparackaite I, Cleeve S. Post-operative strictures in anorectal malformation: trends over 15 years. Pediatr Surg Int 2017;33(8): 869-73.
- Lawal TA, Reck CA, Wood RJ, Lane VA, Gasior A, Levitt MA. Use of a Heineke-Mikulicz like stricturoplasty for intractable skin level anal strictures following anoplasty in children with anorectal malformations. J Pediatr Surg 2016;51(10):1743-5.
- Brisinda G, Vanella S, Cadeddu F ve ark. Surgical treatment of anal stenosis. World J Gastroenterol 2009; 15(16):1921-8.
- Anderson KD, Newman KD, Bond SJ, Sherman NJ. Diamond flap anoplasty in infants and children with an intractable anal stricture. J Pediatr Surg 1994;29(9):1253-7.
- Reeder RW, Wood RJ, Avansino JR ve ark. The Pediatric Colorectal and Pelvic Learning Consortium (PCPLC): rationale, infrastructure, and initial steps. Tech Coloproctol 2018;22(5):395-9.
- Peña A, Grasshoff S, Levitt M. Reoperations in anorectal malformations. J Pediatr Surg 2007;42(2):318-25.
- Farid M, Youssef M, El Nakeeb A, Fikry A, El Awady S, Morshed M. Comparative study of the house advancement flap, rhomboid flap, and y-v anoplasty in treatment of anal stenosis: a prospective randomized study. Dis Colon Rectum 2010;53(5): 790-7.
- Maria G, Brisinda G, Civello IM. Anoplasty for the treatment of anal stenosis. Am J Surg 1998;175(2):158-60.
- Sobrado Júnior CW, Hora JAB, Sobrado LF, Guzela VR, Nahas SC, Ceconello I. Anoplasty with skin tag flap for the treatment of chronic anal fissure. Rev Col Bras Cir 2019; 46(3):e20192181.
- Angelchik PD, Harms BA, Starling JR. Repair of anal stricture and mucosal ectropion with Y-V or pedicle flap anoplasty. Am J Surg 1993;166(1):55-9.
- Li ST, Grossman DC, Cummings P. Loperamide therapy for acute diarrhea in children: systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2007;4(3):e98.
- Karakus SC, User IR, Akcaer V, Ceylan H, Ozokutan BH. Posterior sagittal anorectoplasty in vestibular fistula: with or without colostomy. Pediatr Surg Int 2017;33(7):755-9.

Bitkisel Kaynaklı Kanama Durdurucu Ankaferd Blood Stopper®'in Antimikrobiyal Etkinliğinin İntraabdominal Sepsis Modelinde DeneySEL Olarak Araştırılması

Experimental Investigation of the Antimicrobial Efficacy of Herbal Based Bleeding Stopper Ankaferd Blood Stopper® in an Intra-abdominal Sepsis Model

Öz

Giriş: Bu deneysel çalışmada, ratlarda çekum ligasyonu-puncture yöntemi ile oluşturulan intraabdominal sepsis modelinde bakteri üremesi üzerine Ankaferd Blood Stopper®(ABS)'nin in-vivo antimikrobiyal etkisinin araştırılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Wistar-Albino cinsi, ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen, 52 adet erkek rat alındı. Denekler, randomize olarak sekizer rat içeren 6 ayrı gruba ayrıldı. Sham grubunda çekum karın dışına alınıp elle maniple edildikten sonra başka işlem yapılmadan karın içine yerleştirildi. Kontrol grubunda Literatürde daha tanımlandığı şekilde çekal ligasyon ponksiyon (CLP) yöntemi ile deneysel peritonit oluşturuldu. Ankaferd CLP grubunda CLP uygulanan ratlara intraperitoneal 1 ml ABS uygulamasını takiben abdomen kapatıldı. Ankaferd CLP-Karaciğer travması grubunda karaciğer laserasyon oluşturularak üzerine 1ml ABS uygulandıktan sonra CLP gerçekleştirildi. Piperacilline-Tazobactam CLP-IP grubunda CLP uygulanan ratlara intraperitoneal tek doz 120 mg/kg Piperacilline-Tazobactam uygulandı. Piperacilline-Tazobactam CLP-SC grubunda CLP uygulanan ratlara subkutan 120 mg/kg Piperacilline-Tazobactam tek doz olarak uygulandı. 24 saat sonra intramusküler ketamin anestezisi altında tüm ratlara relaparotomi yapılarak batin içi aspirasyon ve kan örnekleri alındı. Gruplarda batin içi aspirasyon sıvısında, kan kültüründe üreme olan denek sayıları ve üreyen koloni sayıları belirlenip istatistik analiz yapıldı.

Bulgular: Kontrol grubu, ankaferd CLP grubu ve ankaferd CLP-Karaciğer travması grubunda batin aspiratı ve kan kültüründe üreme olan denek sayıları Sham, Piperacilline-Tazobactam CLP-IP ve Piperacilline-Tazobactam CLP-SC grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Kontrol grubu, ankaferd CLP grubu ve ankaferd CLP-Karaciğer travması grubunda batin aspiratında üreyen ortalama Enterokok ve E. coli koloni sayıları Sham, Piperacilline-Tazobactam CLP-IP ve Piperacilline-Tazobactam CLP-SC grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda CLP yöntemi ile ratlarda oluşturulan deneysel sepsis modelinde ABS'nin antibakteriyel etkinliği tespit edilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Ankaferd Blood Stopper®, Antimikrobiyal, İntraabdominal Sepsis, DeneySEL

Abstract

Aim:In this study, it was planned to investigate the in-vivo antimicrobial effect of Ankaferd Blood Stopper®(ABS) on bacterial growth in the intra-abdominal sepsis model in rats.

Materials and Methods:52 Wistar-Albino rats were included in the study. In the sham group, the cecum was taken out of the abdomen and then placed into the abdomen. Experimental peritonitis was created in the control group by the cecal ligation puncture (CLP) method.

Kemal KARAKAYA* 0000-0002-6742-9923

Elif AKTAŞ** 000-0003-3087-5425

Volkan HANCI*** 0000-0002-2227-194X

* Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi AD

** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal

Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji

Kliniği

*** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Yoğun Bakım BD

Yazışma Adresi: Volkan HANCI

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji

ve Reanimasyon AD, Yoğun Bakım BD, İzmir

E mail: vhanci@gmail.com

Geliş Tarihi: 16/09/2021

Kabul Tarihi: 21/11/2021

In the Ankaferd-CLP group, the abdomen was closed after the intraperitoneal 1ml ABS application to the rats who underwent CLP. In the Ankaferd-CLP-Liver trauma group, liver laceration was created and 1ml of ABS was applied on it, and then CLP was performed. In the Piperacilline-Tazobactam-CLP-IP group, a single intraperitoneal dose of 120 mg/kg Piperacilline-Tazobactam was administered to the rats treated with CLP. In the Piperacilline-Tazobactam-CLP-SC group, 120 mg/kg Piperacillin-Tazobactam was administered subcutaneously to the rats who underwent CLP. After 24 hours, intra-abdominal aspiration and blood samples were taken.

Results: In the control group, ABS-CLP group, and ABS-CLP-Liver trauma group, the number of subjects with growth in abdominal aspirate and blood culture was significantly higher than in the Sham, Piperacilline-Tazobactam-CLP-IP and Piperacilline-Tazobactam-CLP-SC groups ($p<0.05$). The mean number of Enterococci and E. coli colonies grown in the abdominal aspirate in the control group, ABS-CLP group and ABS-CLP-Liver trauma group were significantly higher than the Sham, Piperacilline-Tazobactam-CLP-IP and Piperacilline-Tazobactam-CLP-SC group ($p<0.05$).

Conclusion: In our study, the antibacterial activity of ABS could not be determined in the experimental sepsis model created in rats by the CLP method.

Keywords: Ankaferd Blood Stopper®, Antimicrobial, Intra-abdominal Sepsis, Experimental

Giriş

Sepsis, enfeksiyona karşı olarak konağın verdiği düzensiz bir yanıt olarak gelişen, akut organ disfonksiyonu ve yüksek ölüm riski ile ilişkili bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Sepsis kritik hastalarda en sık ölüm nedenidir (1, 2). Sepsisin Dünya çapında enfektif ve bulaşıcı hastalık için sıklıkla son ortak ölüm yolu olduğu bildirilmektedir ve tahminen 49 milyon insanı etkilediği, her yıl dünya çapında 11 milyon ölüme neden olduğu belirtilmektedir (3-5). Gelişmiş ülkelerde sepsis sıklığı artmaktadır. Özellikle nüfusun yaşlanması, yandaş hastalıkların ve kronik hastalıkların artışı, yoğun bakımda invaziv işlemlerin artışı, immünsüpresif tedavilerin, kemoterapi uygulamalarının ve transplantasyon olgularının artışı gibi faktörler nedeniyle sepsis sıklığındaki artışın devam edeceği bildirilmektedir (1-5).

Sepsis aynı zamanda travma ve travma cerrahisi sonrası sık karşılaşılan bir komplikasyon olup, travma cerrahisi sonrası mortalitenin önemli bir nedeni olarak bildirilmektedir (6-8). Travma hastalarında sepsis ve septik komplikasyonları azaltmak için önemli çalışmalar olmakla birlikte henüz istenilen seviyeye gelinebilmiştir (6-8). Travma cerrahisinde karın içi kanamanın durdurulması ve tedavisi amacıyla ligasyon, koterizasyon, tampon uygulama, packing ve ankaferd gibi kanama durdurucu çeşitli kimyasalların uygulanması gibi pek çok yöntem tarif edilmiştir.

Bu yöntemlerin bazı dezavantajlarının bulunması nedeniyle ideal hemostatik ajan ve yöntem ile ilgili araştırmalar halen devam etmektedir. Bir kanama durdurucu olan Ankaferd Blood Stopper®(ABS)'in hemostatik etkinliği in-vitro ve in-vivo çalışmalarda gösterilmiştir (9-14). Hemostatik etkinliğinin yanı sıra in-vitro deneylerde ABS'nin antimikrobiyal etkinliğinin olduğu da bildirilmektedir (15-19). Ancak, in-vivo enfeksiyonlar üzerinde ABS'nin etkisi üzerine yapılan çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Pratik uygulamada canlı üzerinde hemostatik amaçla kullanılacak ABS'nin antimikrobiyal etkinliğinin in-vivo olarak test edilmesi önem taşımaktadır. ABS'nin in-vivo çalışmalarda antimikrobiyal etkinliğinin olması cerrahi kliniklerinde acil olarak ameliyat edilen travma yada kanama ile giden major cerrahiler sonrası daha fazla görülen enfeksiyon oranının düşürülmesine yardımcı olabilir. Bu deneysel çalışmada, ratlarda çekum ligasyonu-puncture yöntemi ile oluşturulan intraabdominal sepsis modelinde bakteri üremesi üzerine ABS'nin in-vivo antimikrobiyal etkisinin araştırılması planlanmıştır.

Materyal Metot

Çalışmamız Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi (ZKUTF) Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun onamı alındıktan sonra (Etik No: 2009/07, Etik alınma tarihi: 30/07/2009, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı: Prof. Dr. Z. Nur Banoğlu) ZKÜTF Hayvan Deneyleri Laboratuvarı'nda yapıldı.

Çalışmaya Wistar-Albino cinsi, ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen, 52 adet erkek rat alındı. Standart laboratuvar koşullarında (12 saat gündüz- 12 saat gece olacak şekilde ışıklandırma, 20-22 °C oda ısısı, % 50-60 nem) izlendi. Çalışma süresince deney hayvanlarının yiyecek ve içeceğe ulaşımı kısıtlanmadı.

Çalışmada kullanılan ABS solusyonu Trend Teknoloji İlaç AŞ, İstanbul'dan temin edilmiştir. Piperacilline Tazobactam (Tazocine flakon) ise halen klinik kullanımda olan preparat olup çalışmacılar tarafından temin edildi. Denekler, randomize olarak sekizer rat içeren 6 ayrı gruba ayrıldı. Tüm ratlarda anestezi intramusküler olarak 100 mg/kg dozunda uygulanan ketamin (Ketalar; Parke Davis, Eczacibasi, İstanbul, Turkey) ile sağlandı. Tüm gruplarda ketamin anestezisi uygulanması ardından, batın orta hattındaki kıllar traş edildikten sonra povidon iodine ile cilt temizliğinin ardından, steril cerrahi tekniğe uygun olarak karın orta hattından 3 cm uzunluğunda laparotomi yapıldı. Hayvanlar cerrahi sırasında spontan olarak soludu. Cerrahi işlemler sırasında vücut ısısının 37 derecede tutulabilmesi için bir ısıtıcı lamba kullanıldı.

Deney Grupları:

Sham Grubu (Grup S, n=8): Sham grubunda (Grup S) çekum karın dışına alınıp elle maniple edildikten sonra başka işlem yapılmadan karın içine yerleştirildi.

Kontrol Grubu (Grup CLP, n=8): Literatürde daha tanımlandığı şekilde çekal ligasyon ponksiyon (CLP) yöntemi ile deneysel peritonit oluşturuldu. Literatürde tarif edilen çekal ligasyon- ponksiyon yöntemi kullanıldı (20). Kısaca, küçük bir mid-abdominal insizyon yapıldı. Çekum gözlendi. Çekum, ileoçekal valvin hemen altından 3/0 ipek sütürle ligature edildi.

Çekum içeriği bir tarafa sıvazlanarak toplanıp antimezenterik taraftan çekum duvarı 18 G iğne kullanılarak iki kez ponksiyon yapıldı. Ponksiyon yapılan yerden az miktarda barsak içeriğinin çıktığı gözlemlendi. Çekum abdomende orijinal pozisyonuna tekrar yerleştirildi. Abdomen 3/0 ipek sütür ile kapatıldı. Hayvanlar derlenmeye bırakıldı (20).

Ankaferd CLP Grubu (Grup CLP-ABS, n=12): Çekal ligasyon ponksiyon (CLP) uygulanan ratlara intraperitoneal 1 ml ABS uygulamasını takiben abdomen kapatıldı. Çekal ligasyon-Ankaferd uygulanan gruptaki ratlardan 4' ü çalışma protokolü tamamlanmadan exitus olduğundan ilave olarak 4 rat bu gruba eklendi.

Ankaferd CLP-Karaciğer travması grubu (Grup CLP-KC-ABS, n=8): Karaciğer median lob ön yüzünde birbirine paralel 3 adet 1 mm derinlikte 1,5 cm uzunlukta laserasyon oluşturularak üzerine 1 ml ABS uygulandıktan sonra (9) yukarıda tarif edilen tekniğe uygun olarak CLP gerçekleştirildi.

Piperacilline-Tazobactam CLP-IP Grubu (Grup PTZ-İP, n=8): CLP uygulanan ratlara intraperitoneal (IP) tek doz 120 mg/kg Piperacilline-Tazobactam (PTZ) (21) uygulandı.

Piperacilline-Tazobactam CLP-SC Grubu (Grup PTZ-SC, n=8): CLP uygulanan ratlara subkutan (SC) 120 mg/kg Piperacilline-Tazobactam (21) tek doz olarak uygulandı.

Tarif edilen işlemlerden sonra karın katları iki tabaka halinde sütüre edildikten sonra tüm gruplarda resusitasyon için, 3 cc / 100 gr total vücut ağırlığı dozunda serum fizyolojik subkutan uygulandı. Deney hayvanları kafeslerine alınarak takibe alındı. 24 saat sonra intramusküler ketamin anestezisi altında tüm ratlara relaparotomi yapılarak steril tekniğe uygun olarak karın içi sürüntü, karın içi lavaj sıvısı örnekleri ve steril olarak intrakardiyal alınan kan örneklerinden mikrobiyolojik analizlerle kültür yapılarak ABS'nin ve Piperacilline-Tazobactam antimikrobial etkinliği araştırıldı (22). İntraabdominal sıvıdaki bakterilerin kantitatif olarak değerlendirilmesinin yapılabilmesi için, daha önce tarif edilen şekilde, 10 mL steril salin periton içerisine enjekte edildi, peritoneal lavaj sıvısı örnekleri seri olarak seyreltildi ve her dilüsyondan 0.1 mL'lik bir hacim kanlı agar plakalarına yayıldı. Plaklar hem havada hem de anaerobik koşullarda, 35°C'de 48 saat süreyle inkübe edildi (22). Yapılan kültür sonucunda gruplarda, örneklerinde üreme olan denek sayıları, izole edilen bakteri sayıları ve üreyen koloni miktarları mikrobiyolojik analizler ile belirlendi (22).

İstatistik analiz için *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 24.0 programı kullanıldı. Sıklık belirten veriler sayı (n) ve yüzde (%), devamlı değerler alan veriler ortalama±SD olarak gösterildi. Gruplarda verilerin analizinde, sıklık belirten veriler için ki-kare ve fisher kesinlik testi, devamlı değerler alan veriler için grup sayısına göre Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. p değerinin 0.05 altında olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmada kullanılan ratların ağırlık ortalamaları tüm gruplarda benzerdi ($p>0.05$).

Sham grubundaki ratlarda karın içi yıkama sıvısından yapılan kültürlerde ve kan kültürlerinde herhangi bir üreme saptanmadı. CLP yapılan gruptaki ratların hepsinde batın içi yıkama sıvıları ve kan kültürlerinde *E. coli* ve/veya *Enterococcus spp* ürediği saptandı.

CLP-ABS uygulanan gruptaki 8 ratdan 4'ü ilk 24 saat tamamlanmadan eksitus oldu. Bu grupta ilaveten 4 ratta aynı işlem tekrarlandı; bunlardan da biri 24 saat tamamlanmadan eksitus oldu. Bu grupta kalan 7 rat değerlendirmeye alındı (Tablo 1). Batın içi yıkama sıvısı ve kan kültürlerinde 6 ratta *Enterococcus spp* ve/veya *E. coli*, 1 ratta ise *Proteus vulgaris*. ürediği saptandı. Karaciğerde oluşturulan yüzeysel laserasyon üzerine ABS uygulandıktan sonra CLP modeli gerçekleştirilen gruptaki ratların birinde *E. coli* ve *Proteus vulgaris*, geri kalanında *E. coli* ve/veya *Enterococcus spp* ürediği saptandı.

CLP grubu, CLP-ABS grubu ve CLP-KC-ABS grubunda batın aspiratı ve kan kültüründe üreme olan denek sayıları Sham, Piperacilline-Tazobactam CLP-IP ve Piperacilline-Tazobactam CLP-SC grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$).

CLP grubu, CLP-ABS grubu ve CLP-KC-ABS grubunda batın aspiratında üreyen ortalama *Enterococcus spp* ve *E. coli* koloni sayıları Sham, Piperacilline-Tazobactam CLP-IP ve Piperacilline-Tazobactam CLP-SC grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). PTZ verilen gruplardan (PTZ-IP ve PTZ-SC) yapılan kültürlerde üreyen *Enterococcus spp* ve *E. coli* koloni sayıları sham grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 1, Tablo 2).

Tablo 1: Gruplarda yaşayan rat ve batın içi üreme olan denek sayılarının karşılaştırılması (n, %)

Grup	Yaşayan (n, %)	Ölen (n, %)	Batın içi üreme olan (%)	Kan kültüründe üreme olan (%)
Sham (n=8)	8 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
CLP (n=8)	8 (%100)	0 (%0)	8 (%100) *	8 (%100) ‡
CLP-ABS (n=7)	7 (%63.6)	5 (%36.4)	7 (%100) † ‡ ‡	7 (%100) § ‡ ‡
CLP-KC-ABS (n=8)	8 (%100)	0 (%0)	8 (%100) †	7 (%87.5) §
PTZ-IP (n=8)	8 (%100)	0 (%0)	3 (%37.5)	2 (%25)
PTZ-SC (n=8)	8 (%100)	0 (%0)	3 (%37.5)	2 (%25)

*: CLP ile Sham, PTZ-IP, PTZ-SC grupları arasında $p<0.05$, ki kare testi

†: Sham grubu ile CLP-ABS ve CLP-KC-ABS arasında $p<0.001$, ki kare testi

‡: CLP ile Sham, PTZ-IP, PTZ-SC grupları arasında $p<0.003$, ki kare testi

§: Sham grubu ile CLP-ABS ve CLP-KC-ABS arasında $p<0.001$, ki kare testi

|| CLP-ABS ile Sham, CLP, CLP-KC-ABS, PTZ-IP, PTZ-SC arasında $p=0.031$, ki kare testi

‡‡ CLP-ABS ile Sham, PTZ-IP, PTZ-SC arasında $p<0.05$, ki kare testi

Tablo 2: Gruplarda batin içi örneklerden üreyen koloni sayısı (Ort±SD)

Grup	Enterokok (koloni)	E. coli (koloni)
Sham (n=8)	0.0±0.0	0.0±0.0
CLP (n=8)	8500,00±17138,09 *	31500,00±39939,23 ‡
CLP-ABS (n=7)	64285,71±47559,48 ‡‡	22857,14±35923,19 ‡‡
CLP-KC-ABS (n=8)	2549,52±4629,10	61250,00±36815,17 ¶
PTZ-IP (n=8)	1375,00±3502,55	625,00±1767,76
PTZ-SC (n=8)	125,00±353,55	150,00±350,50

*: CLP ile Sham arasında p<0.05, Mann Whitney U testi

‡: CLP ile Sham, PTZ-IP, PTZ-SC grupları arasında p<0.05, Mann Whitney U testi

‡‡ CLP-ABS ile Sham, PTZ-IP, PTZ-SC arasında p<0.05, Mann Whitney U testi

¶ CLP-KC-ABS ile Sham, PTZ-IP, PTZ-SC grupları arasında p<0.05, Mann Whitney U testi

CLP yapılan ratlardan hem IP, hem de SC PTZ uygulanan ratlarda hem bakteri üreyen rat sayısının, hem de yapılan kültürlerde bakteri kolonileri sayılarının daha az sayıda olduğu görüldü (p<0.05). CLP yapılarak oluşturulan intarabdominal sepsis modelinde PTZ'in IP yada SC uygulanması arasında fark görülmedi. Tek doz PTZ uygulaması ile dahi üreme saptanan rat sayısı ve kültürlerde üreyen koloni sayısı anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.05) (Tablo 1, Tablo 2).

CLP ile CLP-ABS grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p>0.05). Benzer şekilde CLP-KC-ABS grubu ile CLP grubu arasında da istatistiksel olarak fark yoktu (p>0.05) (Tablo 2).

Tartışma

Çalışmamızda CLP yöntemi ile ratlarda oluşturulan deneysel sepsis modelinde ABS'nin antibakteriyel etkinliği tespit edilememiştir.

Ankaferd Blood Stopper® (ABS) lokal olarak uygulandığında kanama durdurucu özelliği olan bir bitki ekstresidir. Ülkemizde çok uzun bir geçmişe sahip olarak geleneksel tıp uygulamalarında topikal olarak kullanılmaktadır. ABS'nin bileşiminde *Alpinia officinarum*, *Glycyrrhiza glabra*, *Thymus vulgaris*, *Urtica dioica*, *Vitis vinifera* bitkilerinin bulunduğu belirtilmektedir. Yapılan çalışmalar ABS'nin bir protein ağ oluşumunu sağlayarak etki ettiğini bildirmektedir (9, 10, 18).

Ankaferd Blood Stopper®(ABS)'in intraabdominal solid organ yaralanmalarında kanama üzerine etkilerinin değerlendirildiği geçmiş çalışmalarda Karakaya K ve ark (9), Aysan E ve ark (24), Satar NY ve ark (26) deneysel karaciğer travması modelinde, Tokgöz H ve ark (10) deneysel renal travma modelinde, Huri E ve ark (12), Yalcinkaya FR ve ark (25) deneysel parsiyel nefrektomi modelinde, Kılıc O ve ark (23) deneysel mesane kanaması modelinde ABS'nin hemorajinin durdurulması üzerine etkin olduğunu vurgulamışlardır.

Pek çok geçmiş çalışmada intraabdominal solid organ yaralanmalarında ABS'nin kanama tedavisi üzerine bu faydalı etkilerinin görülmesi (9, 10, 12, 23-26), çalışmacıları diğer aşamada ABS'nin intraabdominal yapışıklık ve bakteri üremesi üzerine etkilerini araştırmaya yönlendirmiştir. Bu konularda yapılan çalışmaların sonuçları tartışmalıdır.

Konu ile ilgili olarak yapılan geçmiş çalışmalarda Tokgoz H ve ark (27) ABS'nin deneysel parsiyel nefrektomi modelinde, Cömert M ve ark (28) ABS'in intraperitoneal uygulanmasında oldukça düşük skorlarda adezyona neden olduğunu bildirirken, Behcet AL ve ark (29) konu ile ilgili olarak yaptıkları çalışmalarında, ABS'nin intraabdominal adezyon oluşumunu azaltmadığı, karışık olarak kullanılan ABS miktarı artması ile intraabdominal adezyon skorlarının arttığını bildirmiştir. İdeal bir kanama durdurucu ajan arama çalışmalarında, Ankaferd Blood Stopper®(ABS)'in bakteri ve diğer mikroorganizmaların üremesi üzerine etkilerinin belirlenmesi diğer bir önemli çalışma alanı olarak karşımıza çıkmaktadır (15-19).

Fısgın NT ve ark (15) yaptıkları çalışmalarında ABS'nin in-vitro antimikrobiyal etkinliğini değerlendirmişler ve aralarında MRSA ATCC 43300, MSSA ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853 ve *E. coli* ATCC 35218 suşlarının da bulunduğu farklı Gram pozitif ve Gram Negatif izolatın hepsine karşı ABS'nin in-vitro ortamda aktivitesinin olduğunu belirlemişlerdir. Ciftci S ve ark (30) ise in-vitro olarak ABS'nin candida türlerine karşı antifungal etkinliğini araştırdığı çalışmasında ABS'nin candida türlerine karşı etkinliğinin olmadığını vurgulamıştır. Cınar C ve ark (19) in-vitro ortamda farklı oral mikroorganizmalara karşı ABS'nin etkinliğini araştırdığı çalışmasında, ABS'nin *Lactobacillus acidophilus* ve *Lactobacillus salivarius* dışındaki oral mikroorganizmalara karşı etkisinin olduğunu bildirmiştir. Devci A ve ark (18) in-vitro olarak ABS'nin *Mycobacterium tuberculosis* izolatlarına karşı etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, in-vitro ortamda ABS'nin tuberculosis basilline karşı etkinliğinin bulunduğunu bildirmişlerdir. Çiftçiler R ve ark (16) in-vitro olarak ABS'nin *Helicobacter pylori* izolatlarına karşı etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, in-vitro ortamda ABS'nin *Helicobacter pylori* türlerine karşı etkin olduğunu bildirmişlerdir. Koluman A ve ark (17) in-vitro ortamda yaptıkları çalışmalarında ABS'nin 6 farklı Shiga toksijenik *E. coli* serotipi (O26, O103, O104, O111, O145, O157), *Salmonella Typhimurium*, *Campylobacter jejuni* ve *Listeria monocytogenes* izolatlarına karşı etkili olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte yapılan çalışmaların hepsi (15-19, 30) ABS'in antibakteriyel etkinliğini in-vitro ortamda değerlendirmiştir.

Çalışmamız ABS'nin antibakteriyel etkinliğini in-vivo ortamda, deneysel sepsis modelinde değerlendirmek üzere yapılan ve literatürde ilk defa ABS'nin in-vivo antibakteriyel özelliğini değerlendirmeyi amaçlayan çalışmadır. Çalışmamızda deneysel sepsis modeli kullanılmıştır. Hayvanlarda yapılan deneysel sepsis modelleri, tekrarlanabilme, standart deney model uygulama, değişken sayısını azaltma gibi avantajları nedeniyle tercih edilmektedir (20). Yapılan geçmiş çalışmalar (15-19, 30) laboratuvar ortamında yapılan çalışmalardır ve ABS'nin farklı mikroorganizmalar üzerinde antibakteriyel etkisinin olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Bununla birlikte ABS klinik pratikte kanamanın durdurulması için kullanılacağından dolayı, hayvan deneyleri ile gerçek hayatın simüle edildiği şartlarda, bu senaryoyu test etmek daha uygun olacaktır. Bu nedenle çalışmamızı in-vivo olarak planladık. ABS kanama olan ortamlara kullanılacağından dolayı klinik kullanımına uygun deney modelinde karaciğer travması ile birlikte çekal ligasyon-ponksiyon yapılarak antibakteriyel etkinliğin araştırılmasının daha uygun olduğunu düşündük (9, 10, 20).

Ratlarda CLP yöntemi ile oluşturduğumuz intra-abdominal sepsis modelinde ABS'nin kullanımı ile anlamlı ölçüde antimikrobial etki saptanmamıştır. Piperacilline-Tazobactam (intraperitoneal ve subkutan) uygulaması ile belirgin etki gözlemlenmiştir PTZ yarılanma ömrü 8 saat olduğundan bu gruptaki ratlarda da üreme olması PTZ tek doz uygulanması ile bağlantılı olarak yorumlanmıştır. İn-vitro deneylerde ABS direkt olarak bakterilerle etkileşime geçerken in-vivo ortamlarda, özellikle ortamda kan bulunduğu durumlarda ABS eritrositlerle etkileşime geçerek bir protein ağı oluşturmaktadır (13). Hemostazı sağlayan bu protein ağ oluştuktan sonra antimikrobial etkinliğin araştırılmasının klinik olarak daha doğru olduğunu düşünmekteyiz. İn-vitro çalışmalarda antibakteriyel etkisi olabileceği belirlenen ABS'nin eritrositlerle protein ağ oluşturma ile yapısında ortaya çıkan değişikliklere bağlı olarak etkileri değişime uğramış olabilir.

Çalışmamız ABS'nin in-vitro ortamda olduğu belirlenen ancak çalışmamızda saptayamadığımız antibakteriyel etkinliğinin azalma mekanizmasını çözmeye yönelik ileri araştırmalara yönelmemiştir. Bu konuda olası mekanizmaların belirlenip aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABS'nin kanama kontrolünde, klasik koagülasyon kaskadı üzerinden çalışmadığından, koagülasyon faktörlerinin azlığında yada antikoagulan kullanımı durumlarında bile kandaki proteinler ile oluşturduğu ağ yapısı sayesinde hemostazı sağlayabilmesi çok önemlidir (9, 10, 13). İn-vitro çalışmalarda iddia edildiği gibi bir antimikrobiyal etkinliğinin olması hemorajik olayların tedavisinde büyük bir üstünlük sağlayabilir. Ancak, ratlarda gerçekleştirdiğimiz intra-abdominal sepsis modelinde ABS'nin antimikrobial etkisi saptanmamıştır. Bu konuda farklı modellerde daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Ek olarak ABS kullanılan olgularda intra-abdominal enfeksiyonlara karşı antibiyotik kullanımında değişiklik önerilmesi için henüz yeterli kanıt yoktur. Sonuç olarak in-vitro çalışmalarda etkili görülse de in-vivo olarak oluşturulmuş konu ile ilgili ilk çalışma olan çalışmamızda ABS'nin antibakteriyel etkisi gösterilememiştir.

Kaynaklar

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315:801–810.
2. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315:775–787.
3. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315:762–774.
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001;29:1303–1310
5. Baykara N, Akalin H, Arslantaş MK, Hancı V, Çağlayan Ç, Kahveci F, Demirağ K, Baydemir C, Ünal N; Sepsis Study Group. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. Crit Care 2018; 22: 93.
6. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29:1303–1310.
7. Mauser M, Kruger D, Pather S, Plani F. Trauma results in immune cell-induced intestinal epithelial damage with subsequently increased sepsis rate. J Trauma Acute Care Surg. 2021;90(3):565-573.
8. O'Connell RL, Wakam GK, Siddiqui A, Williams AM, Graham N, Kemp MT, Chtraklin K, Bhatti UF, Shamshad A, Li Y, Alam HB, Biesterveld BE. Development of a large animal model of lethal polytrauma and intra-abdominal sepsis with bacteremia. Trauma Surg Acute Care Open. 2021;6(1):e000636.
9. Karakaya K, Ucan HB, Tascilar O, Emre AU, Cakmak GK, Irkorucu O, Ankarali H, Comert M. Evaluation of a new hemostatic agent Ankaferd Blood Stopper in experimental liver laceration. J Invest Surg. 2009;22(3):201-6.
10. Tokgöz H, Karakaya K, Hancı V, Abduşoğlu M, Erol B, Türksöy O, Akduman B, Mungan NA. Protective value of a folkloric medicinal plant extract against mortality and hemorrhage in a life-threatening renal trauma model. Urology. 2010;75:1515.e9-14.
11. Öner AF, Doğan M, Kaya A, Sal E, Bektaş MS, Yesilmen O, Ayhan H, Acikgoz M. New coagulant agent (ankaferd blood stopper) for open hemorrhages in hemophilia with inhibitor. Clin Appl Thromb Hemost. 2010;16(6):705-7.
12. Huri E, Akgül T, Ayyıldız A, Ustün H, Germiyanoglu C. Hemostatic role of a folkloric medicinal plant extract in a rat partial nephrectomy model: controlled experimental trial. J Urol. 2009;181(5):2349-54.
13. Goker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, Kirazli S, Akman U, Ozturk Y, Firat HC. Haemostatic Actions of the Folkloric Medicinal Plant Extract Ankaferd Blood Stopper® J Int Med Res 2008;36:163.
14. Kurt M, Akdogan M, Onal IK, Kekilli M, Arhan M, Shorbagi A, Aksu S, Kurt OK, Haznedaroglu IC. Endoscopic topical application of Ankaferd Blood Stopper for neoplastic gastrointestinal bleeding: A retrospective analysis. Dig Liver Dis. 2010;42:196-9.
15. Fisgin NT, Cayci YT, Coban AY, Ozatli D, Tanyel E, Durupinar B, Tulek N. Antimicrobial activity of plant extract Ankaferd Blood Stopper®. Fitoterapia 2009;80:48–50.
16. Çiftçiler R, Koluman A, Haznedaroglu IC, Akar N. Effects of Ankaferd Hemostat on Helicobacter pylori strains and antibiotic resistance. Turk J Med Sci. 2019;49(1):347-355.

17. Koluman A, Akar N, Haznedaroglu IC. Antibacterial Activities of Ankaferd Hemostat (ABS) on Shiga Toxin-Producing Escherichia coli and Other Pathogens Significant in Foodborne Diseases. Turk J Haematol. 2017;34(1):93-98.
18. Deveci A, Coban AY, Tanrıverdi Çaycı Y, Acicbe O, Taşdelen Fışgın N, Akgüneş A, Ozatlı D, Uzun M, Durupinar B. [In Vitro Effect of Ankaferd Blood Stopper, a Plant Extract Against Mycobacterium tuberculosis Isolates]. Mikrobiyol Bul. 2013;47:71-8.
19. Cinar C, Odabaş ME, Akca G, Işık B. Antibacterial effect of a new haemostatic agent on oral microorganisms. J Clin Exp Dent. 2012;4(3):e151-5.
20. Hubbard WJ, Choudhry M, Schwacha MG, Kerby JD, Rue LW 3rd, Bland KI, Chaudry IH. Cecal ligation and puncture. Shock. 2005;24 Suppl 1:52-7.
21. Cirioni O, Silvestri C, Ghiselli R, Orlando F, Riva A, Mocchegiani F, Chiodi L, Castelletti S, Gabrielli E, Saba V, Scalise G, Giacometti A. Protective effects of the combination of alpha-helical antimicrobial peptides and rifampicin in three rat models of Pseudomonas aeruginosa infection. J Antimicrob Chemother. 2008;62(6):1332-8.
22. Cirioni O, Giacometti A, Ghiselli R, Orlando F, Kamysz W, D'Amato G, Mocchegiani F, Lukasiak J, Silvestri C, Saba V, Scalise G Potential therapeutic role of histatin derivative P-113d in experimental rat models of Pseudomonas aeruginosa sepsis. J Infect Dis. 2004;190(2):356-64.
23. Kilic O, Gonen M, Acar K, Yurdakul T, Avunduk MC, Esen HH, Oz M. Haemostatic role and histopathological effects of a new haemostatic agent in a rat bladder haemorrhage model: an experimental trial. BJU Int. 2010;105(12):1722-5.
24. Aysan E, Bektas H, Ersoz F, Sari S, Kaygusuz A, Huq GE. Ability of the ankaferd blood stopper to prevent parenchymal bleeding in an experimental hepatic trauma model. Int J Clin Exp Med. 2010;3(3):186-91.
25. Yalcinkaya FR, Kerem M, Guven EO, Gokce A, Davarci M. The effect of ankaferd to stop bleeding in experimental partial nephrectomy. Bratisl Lek Listy. 2011;112(12):676-8.
26. Satar NY, Akkoc A, Oktay A, Topal A, Inan K. Evaluation of the hemostatic and histopathological effects of Ankaferd Blood Stopper in experimental liver injury in rats. Blood Coagul Fibrinolysis. 2013;24(5):518-24.
27. Tokgöz H, Bektaş S, Hancı V, Erol B, Akduman B, Karakaya K, Hakimolu S, Aydın Mungan N. Postoperative adhesions after application of topical hemostatic agents: outcomes in a rat partial nephrectomy model. Urology. 2011;78(4):970.e9-14.
28. Cömert M, Karakaya K, Barut F, Karadeniz Çakmak G, Uçan HB, Gültekin FA, Emre AU, Taşçılar O, İrkörücü O, Ankaralı H. Does intraabdominal use of Ankaferd Blood Stopper cause increased intraperitoneal adhesions? Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2010;16(5):383-9.
29. Behçet AL, Kılıç H, Zengin S, Güler M, Taysi S, Yıldırım C, Sarı İ. Efficiency of Ankaferd Blood Stopper used in bleeding control on intraabdominal adhesions formed postoperatively. Clin Appl Thromb Hemost. 2014;20(5):524-9.
30. Ciftci S, Keskin F, Keceli Ozcan S, Erdem MA, Cankaya B, Bingol R, Kasapoglu C. In Vitro Antifungal Activity of Ankaferd Blood Stopper Against Candida albicans. Curr Ther Res Clin Exp. 2011;72(3):120-6.

Incidence of Hypertension and Associated Factors in Children with Unilateral Multicystic Dysplastic Kidney Disease

Tek Taraflı Multikistik Displastik Böbrek Hastalığı Olan Çocuklarda Hipertansiyon Sıklığı ve Buna Etkili Faktörler

Defne AY TUNCEL* 0000-0002-1262-8271

Aysun KARABAY BAYAZIT** 0000-0002-2644-5628

Ali ANARAT***0000-0001-80000-9213

*Department of Hematology and Oncology, University of Health Sciences - Adana Health Practice and Research Center, Adana, Turkey

**Department of of Pediatric Nephrology, Cukurova University Medical School, Adana, Turkey

***Department of of Pediatric Nephrology, Cukurova University Medical School, Adana, Turkey

Corresponding address: Assistant professor of Pediatric, Department of Hematology and Oncology, University of Health Sciences - Adana Health Practice and Research Center, Adana, Turkey, Dr. Mithat Özsan Bulvarı Kışla Mah. 4522 Sok. No: 1 Yüreğir, Adana, Turkey

E- mail: defneayinan@gmail.com

Abstract

Objective: In this study, it is aimed to determine the characteristic features and incidence of hypertension and also associated risk factors in children with unilateral multicystic dysplastic kidney disease (MCKD).

Methods: In the first step of the study, data of eighty-seven patients with unilateral MCKD who have been followed between the years of 1993 and 2010 were investigated retrospectively. In the second step, twenty-two voluntary patients with unilateral MCKD and twenty-two healthy children with similar sex and age were included into the study. 24-h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was performed to all of children and incidence of hypertension was investigated. Blood and urine samples were taken from two groups. Blood chemistry parameters, plasma renin activity, aldosterone, angiotensin and also urine protein and microalbumin were measured.

Results: In the evaluation of blood pressure, prehypertension was detected in 4 cases and HT in 5 cases in the MCKD group, while prehypertension was detected in one case and hypertension in one patient in the control group ($p<0.05$). Plasma renin activity, aldosterone and potassium levels and incidence of hypertension were statistically higher in patients with unilateral multicystic kidney disease compared to healthy group. Other parameters were not statistically different.

Conclusion: Incidence of hypertension was found statistically higher in patients with unilateral MCKD in our study. Hypertension was associated with renin-angiotensin-aldosterone system. Further studies are needed to respond to the questions searching which is more effective in hypertension; sick kidney or healthy compensatory kidney and also incidence of hypertension can be reduced with nephrectomy.

Keywords: Multicystic dysplastic kidney disease, ambulatory blood pressure monitorization, hypertension

Öz

Amaç: Bu çalışmada, unilateral multikistik displastik böbrek hastalığı (MDBH) olan çocuklarda hipertansiyonun karakteristik özellikleri ve insidansı ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmanın ilk aşamasında, 1993-2010 yılları arasında takip edilen tek taraflı MKBH'li seksen yedi hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. İkinci aşamada, tek taraflı MKBH'li 22 gönüllü hasta ve benzer cinsiyet ve yaştaki 22 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi. Tüm çocuklara 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takibi (AKBT) yapıldı ve hipertansiyon insidansı araştırıldı. İki gruptan kan ve idrar örnekleri alındı. Kan kimyası parametreleri, plazma renin aktivitesi, aldosteron, anjiyotensin ve ayrıca idrar proteini ve mikroalbumin ölçüldü.

Geliş Tarihi:16/09/2021

Kabul Tarihi: 28/11/2021

Bulgular: Kan basıncı değerlendirmesinde MKBH grubunda 4 olguda prehipertansiyon, 5 olguda HT, kontrol grubunda 1 olguda prehipertansiyon ve 1 hastada hipertansiyon saptandı ($p<0.05$). Tek taraflı multikistik böbrek hastalığı olan hastalarda plazma renin aktivitesi, aldosteron ve potasyum düzeyleri ve hipertansiyon insidansı sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak daha yüksekti. Diğer parametreler istatistiksel olarak farklı değildi.

Sonuç: Çalışmamızda tek taraflı MKBH olan hastalarda hipertansiyon insidansı istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Hipertansiyon, renin-angiyotensin-aldosteron sistemi ile ilişkiliydi. Hipertansiyonda hangisinin daha etkili olduğu sorularına cevap verebilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır; hasta böbrek veya sağlıklı kompensatuar böbrek ve ayrıca hipertansiyon insidansı nefrektomi ile azaltılabilir.

Anahtar Kelimeler: Multikistik displastik böbrek hastalığı, ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu, hipertansiyon

Introduction

Multicystic dysplastic kidney (MCKD) disease is the most common congenital anomaly of the kidney. It is non-hereditary, seen in 1:4300 births (1). It is mostly observed unilaterally. Prognosis; It usually depends on the integrity of the contralateral kidney of the patients, accompanying non-renal anomalies and complications. Arterial hypertension (HT) is the main complication in MCKD disease. In most studies, blood pressure monitoring was performed with daily measurements and the frequency of hypertension was found to be 0-8%. More significant results are obtained with 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) compared to daily measurement (1,2). In recent years, the use of ABPM in blood pressure measurements in children with kidney disease has become more appropriate. In HT pathogenesis in patients with MCKD, renin mediated hypertension development is generally accepted; in the main dysplastic kidney or other kidney in the other kidneys, increased renin levels are considered to be related to Renin-Aldosterone-angiotensin system (1). In this study, we aimed to examine the characteristics of children diagnosed with unilateral MCKD and to determine the frequency of HT and the factors that may affect it (plasma renin activity, angiotensin, aldosterone, blood biochemistry, proteinuria in the urine, microalbumin).

Methods

Study Protocol and Study Population

In the first phase of the study, the files of a total of 87 patients with unilateral MCKD who were followed up in the Department of Pediatric Nephrology at Cukurova University between 1993 and 2010 were reviewed. These patients' age, gender, which kidney was involved, parental consanguinity status, and whether there was additional anomaly according to imaging findings were evaluated retrospectively from their files.

In line with these data, the characteristic data of unilateral MCKD patients followed in our clinic were found and compared with the information in the literature.

In the second stage of the study, these patients were invited to the hospital, the study was explained to those who came, and 22 patients aged 0-18 years, who could do 24h ABPM and accepted to donate blood, were included in the study. In the evaluation of the blood pressure measured in the clinic, the average of 3 measurements is found, and if the systolic blood pressure (SBP) and/or diastolic blood pressure (DBP) is above the 90th percentile for their age, gender and height and is below the 95th percentile, it was accepted as prehypertension, and if it is above the 95th percentile, it was accepted HT (3). As the control group, 22 healthy children of the age and gender compatible with the study group, without any known disease and without kidney disease or HT symptoms were included in the study.

Methods of collecting blood and urine samples

4 ml peripheral venous blood samples were taken from the patient and control groups. One of them was taken into a biochemistry gel tube and the other was taken into two EDTA tubes. The biochemistry tube was taken to the Cukurova University Central Laboratory; blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine, sodium (Na), potassium (K), chloride (Cl), total protein, albumin, total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol, high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol, very low-density lipoprotein (VLDL)-cholesterol, triglyceride and aldosterone levels were examined.

2 tubes with EDTA were centrifuged at 3000 rpm for 5 minutes and their plasmas were separated; 1-2 ml each in 2 separate polystyrene tubes, one for plasma renin activity and the other for angiotensin-II level examination. The names of the patient and control groups were written on the tubes and stored in a deep freezer at -80°C until the examination day.

In blood biochemistry; BUN, serum creatinine, total protein, albumin, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, triglyceride levels were measured by enzymatic and colorimetric method using modular DPP (Roche). Na, K and Cl values were measured using ISE-1800 (Roche) and ion selective electrode; CRP level was measured with delta seac system and nephelometric method. Aldosterone was studied in a gel tube with the Diametra (Italy) kit using the micro ELISA method and was measured in pg/ml unit. PRA measurement was made with the chemiluminescent immunoassay (CLIA) method using the Loison device and was measured in mU/L units. Angiotensin II was studied manually using the 1470-wizard automatic gamma counter (Alpingen) device, DIA SOURCE kit, using Spe (solitphase extraction) RIA (radioimmunoassay) method and measured in pmol/L unit.

24-hour urine was collected; Proteinuria and microalbumin were measured in the urine. Microalbumin level in urine by DPP (Roche) modular system and immunoturbidimetric method; protein and creatinine in the urine were studied by enzymatic and colorimetric methods using modular DPP (Roche).

Ambulatory blood pressure monitoring evaluation

ABPM was performed on all children in both groups, except for one child from the healthy group who did not accept. During this application, the drugs of 3 patients who were taking antihypertensive drugs were discontinued in the last 3 days, and the others were not taking any antihypertensive at all.

ABPM measurements were made with the oscillometric method using the SpaceLab 90207 model instrument. Blood pressure values were automatically adjusted to take measurements every 20 minutes during the day and every 30 minutes at night for 24 hours. Means of day and night measurements were compared with healthy children of the same sex and age. The decrease in blood pressure between day and night (dipper, non-dipper) was examined. Two children from the patient group and four children from the healthy group could not perform ABPM, and ABPM data of 20 children from the patient group and 18 children from the healthy group were evaluated.

In the evaluation of ABPM measurements; SBP load, DBP load and blood pressure load values were found by examining all recorded blood pressure values. Evaluation of blood pressure load was found by dividing the number of measurements exceeding these limits for any of the SBP and/or DBP by the total number of measurements. In the definition of hypertension, it was evaluated in 3 different ways according to the BP load of 30%, 40% and 50% or more.

Statistical Analysis

PASW/SPSS 18.0 package program was used for statistical analysis of the data. First, the Kolmogorov Smirnov test was used to check whether the parameters of each group fit the normal distribution. Except for plasma renin activity, aldosterone, angiotensin, urinary protein and microalbumin levels, all parameters were found to be in accordance with normal distribution. The differences between the mean values of the parameters suitable for normal distribution were found by using the parametric “unpaired student t test”, and the differences between the groups for the parameters not complying with the normal distribution were found using the nonparametric “Mann-Whitney U test”. The chi-square test was used to find the differences in the incidence (frequency, rate) between the groups obtained by categorical measurements. While the frequency of their occurrence was expressed with numbers and percentages, mean and standard deviation were used for parameters that fit the normal distribution, and median and minimum-maximum values were used for the parameters that did not fit the normal distribution. Statistical significance level was taken as 0.05 in all tests.

Results

The files of a total of 87 patients with unilateral MCKD who were followed up in the Department of Pediatric Nephrology at Cukurova University between 1993 and 2010 were retrospectively reviewed, and all characteristic data were evaluated.

The MCKD side of these 87 patients; 47 (48.3%) had right-sided MCKD and 45 (51.7%) had left-sided MCKD. Seventy-five (86.2%) patients were identified by prenatal USG and 12 (13.8%) by postnatal USG. There was close consanguineous marriage in the parents of 17 patients (19.5%). Six of the patients (6.9%) had a family history of kidney disease.

Characteristics of the patient and healthy control groups

In the second stage of the study; Between March 2008 and August 2010, a prospective clinical study was conducted on 44 volunteer children in the Cukurova University, Department of Pediatric Nephrology. Twenty-two of these children with unilateral MCKD and 22 healthy children were selected as the control group (Table 1). When the demographic data of the patient and control groups were compared, it was found that additional congenital anomaly and HT frequency were higher in the patient group, and other demographic data were similar. While 5 (22.7%) of the patient group had additional congenital anomalies, 17 (77.3%) did not. There was no additional congenital anomaly in any of the control group. Additional congenital anomalies in the patient group were hydronephrosis, nephrolithiasis, vesicouretral reflux, ureteropelvic stenosis and hypothyroidism in one patient each. The presence of additional congenital anomaly was found to be statistically significantly higher in the unilateral MCKD patient group (Table 1).

Table 1. Characteristics of the patient and control groups

		Patient group (n=22)	Control group (n=22)	p
Age Mean±SD (months)		57,59±36,66	66,68±40,29	0,38
Gender	Female	9 (% 40,9)	11 (% 50,0)	0,76
	Male	13 (% 59,1)	11 (% 50,0)	
Consanguineous marriage	No	17 (% 77,3)	18 (% 81,8)	0,71
	Yes	5 (% 22,7)	4 (% 18,2)	
Kidney disease in the family	No	21 (% 95,5)	22 (% 100)	0,31
	Yes	1 (% 4,5)	1 (% 0)	
Additional congenital anomaly	No	17 (% 77,3)	22 (% 100)	0,02
	Yes	5 (% 22,7)	0 (% 0)	
Hypertension	No	18 (% 81,8)	22 (% 100)	0,04
	Yes	4 (% 18,2)	0 (% 0)	

Biochemical evaluations of patient and control groups

When the routine laboratory data of the patient and control groups were compared, it was found that serum potassium, VLDL and TG levels were higher in the patient group, and other routine laboratory data were similar (Table 2). Urine protein and microalbumin levels were similar in both groups (Table 2)

Table 2. Comparison of biochemical values of patient and control groups

	Patient group Mean±SD	Control group Mean±SD	p
BUN (mg/dl)	11,86±3,77	11,93±4,48	0,96
Cr (mg/dl)	0,44±0,13	0,40±0,18	0,46
GFR (ml/min/1,73 m²)	139,03±40,71	152,8±45,76	0,30
Na (mEq/L)	138,18±2,92	136,41±4,21	0,11
K (mEq/L)	4,61±0,56	3,97±0,76	0,03
Cl (mEq/L)	103,18±2,34	103,91±3,71	0,44
Total protein (gr/dl)	6,89±0,56	7,02± 0,87	0,55
Albumin (gr/dl)	4,38±0,46	4,26±0,56	0,46
Total cholesterol (mg/dl)	138,14±26,11	139,23±26,97	0,89
HDL (mg/dl)	40,95±9,62	46,82±13,53	0,10
LDL (mg/dl)	85,86±18,84	86,05±26,41	0,97
VLDL (mg/dl)	22,50±10,91	18,82±10,06	0,20
Triglyceride (mg/dl)	115,64±49,42	88,32±52,01	0,09
CRP (mg/L)	3,13±2,40	2,70±0,96	0,81
Urine protein (mg/m2/hour)	3,08±1,81	2,76±1,27	0,71
Urine microalbumin (mg/day)	5,75±6,88	4,63±3,45	0,68

Evaluation of plasma renin activity, aldosterone and angiotensin results of patient and control groups

When the plasma renin activity, aldosterone and angiotensin levels of the patient and control groups were compared, it was found that the plasma renin activity and aldosterone levels were higher in the patient group, and the angiotensin level was similar (Table 3).

Table 3. Plasma renin activity, aldosterone and angiotensin levels of patient and control groups

	Patient group ort±SS	Control group ort±SS	p
PRA (mU/L)	59,38±65,45	21,66±17,57	0,01
Aldosterone (pg/ml)	202,85±193,02	84,18±68,69	0,02
Angiotensin (pmol/L)	34,30±47,73	25,41±27,38	0,61

Evaluation of blood pressure results of patient and control groups

In the clinical blood pressure evaluation, prehypertension was detected in 4 cases and HT in 5 cases in the MCKD group, while prehypertension was detected in one case and hypertension in one patient in the control group. While the number of cases with ≥90th percentile was 9 (45%) in the patient group, it was 2 (11%) in the control group, and the difference was statistically significant (χ2=5.3 and p=0.02).

Discussion

Multicystic dysplastic kidney is one of the most common congenital renal anomalies. Arterial HT is a potential complication of MCDK. Blood pressure has so far been measured only casually and the frequency of HT has been estimated to be between 0%-8%. Ambulatory blood pressure monitoring provides more precise information on blood pressure than the casual blood pressure measurement (1).

In previous studies on MCKD, it was observed that the male/female ratio and its occurrence in the left kidney were higher (1,4, 5, 6, 7). Similarly, in our study, the male/female ratio and its incidence in the left kidney were found to be higher in 87 patients with MCKD. No difference was found between BUN, serum creatinine, sodium and chlorine and GFR values in the evaluation of kidney functions of prospectively analyzed patients and control groups. Serum potassium values were found to be statistically significantly higher in the patient group compared to the control group. The fact that the serum potassium values of all patients ranged between 3.9 and 5.8 mEq/L and the kidney function tests were normal in all of them suggest that this elevation is not related to the kidney. This increase can be explained by the use of antihypertensive agents, which are angiotensin converting enzyme inhibitors, in 5 patients from the patient group and the possible side effects of these drugs. These findings seem to be consistent with the knowledge in the literature that if there is no other serious anomaly in unilateral MCKD, the prognosis is quite good and renal functions and creatinine clearance are generally normal (2,8). John et al. found that serum creatinine values were high in these patients, although total creatinine clearance was normal (9). There was no statistical difference between the serum total protein, albumin, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol and triglyceride levels studied in the patient and control groups (p>0.05). It is seen that these findings are similar to the literature data (2,8,9,10). One of the important known complications of patients with MCKD is HT, and it has been reported at rates ranging from 0-8% (1). The two largest published studies on this subject are Rudnik-Schöneborn et al. (11) 4.4% and Wacksman et al. (12) and they found HT 1.5%.

Narchi et al (13) reviewed 29 studies that were appropriate out of 284 studies published on this subject between 1986 and 2004 and reported that 6 (0.5%) of 1115 cases with unilateral MCKD had HT and emphasized that the risk of HT was very low. Of patients with MCKD, Seeman et al. (1) in 5 (20%) of 20 cases, Prashanth et al. (5) in 1 of 10 cases (10%), Kiyak et al. (7) in 16 (23.2%) of 69 cases detected HT. Kessler et al. (4) of 23 cases, Ylinen et al. (6) of 48 cases, Krzemien et al. of their 17 cases (14) reported that no one had HT. In the retrospective evaluation of our cases, 8 (9.2%) of 87 cases and 4 (18.2%) of 22 cases included in the study had a history of HT. However, as can be seen in this study, these differences in HT rates are thought to be related to the unclear assessment and criteria for HT in children.

The most extensive and valid evaluation in the evaluation of blood pressure in childhood is the fourth report criteria published by the National High Blood Pressure Education Program Working Group (Task Force) from the USA (3). According to this report, 50, 90, 95 and 99 percentile BP values of girls and boys aged 1-17 are reported according to their height percentiles. In recent years, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) has gained importance in BP evaluation because it is an important indicator in masked hypertension, effectiveness of treatment, side effects, target organ involvement and prognosis, as well as white coat hypertension. When compared with clinical BP measurement, ABPM was found to be a better indicator of left ventricular mass increase in children (15). Blood pressure load is important in the evaluation of ABPM. For prehypertension, the ratio of all SBP and DBP values between the ≥ 90 th and < 95 th percentiles for the patient's age, gender, and height to the total number of measurements, and for HT, the ratio of the sum of the ≥ 95 th percentile values to the total number of measurements is calculated. Blood pressure load is useful in the diagnosis of HT and is known to be closely related to left ventricular hypertrophy. In adults, BP load < 15 is considered normal, 15-30 is at the borderline, and > 30 is abnormal (16). In a study, it was shown that 90% of patients with a SBP load over 50% and 70% of patients with a SBP load over 40% had left ventricular hypertrophy (17). Jones et al. performed ABPM in 111 children aged 7-18 years in the USA, evaluated with the original and modified criteria of the German Study group, and evaluated their blood pressure loads in three categories (< 25 , 25-50, > 50) and showed that there was a concordance between the two methods (18, 19, 20). The fact that the number of cases with ≥ 90 th percentile and ≥ 95 th percentile in BP values in patients with MCKD is significantly higher, according to both clinical blood pressure measurement and BP loads, seems to support the hypothesis that both prehypertension and HT are higher in these patients.

Although the exact pathogenesis of HT development in MCKD cases is not known, the estimated mechanism is; Renin is released from the juxtaglomerular apparatus in the mature glomeruli and from the interlobular arterioles in the scarred areas of the dysplastic kidney due to ischemia. In the pathogenesis of HT in multicystic dysplastic kidney, development of renin-mediated hypertension; It is thought that HT is associated with increased renin levels and a relationship with the renin-aldosterone-angiotensin system, mainly mediated by dysplastic kidney or if parenchymal damage has developed in the other kidney (1,21). In our study, both the mean PRA and serum aldosterone level of the patient group were found to be statistically significantly higher than the control group, which also supports this hypothesis.

There are same limitations. First of all, our study started, as a retrospective and limited number of patients were included. Prospective studies involving more patients are needed in this regard. Another limitation is that echocardiographic examination and renal Doppler ultrasound examination are not performed in the patients included in the study. A more significant result would have been obtained if left ventricular hypertrophy in echocardiography and renal artery resistance in renal Doppler examination were evaluated.

Conclusion

Arterial HT in children with multicystic dysplastic kidney is seen more often if based on ABPM than on casual blood pressure recordings. It was seen that HT was related to the renin-angiotensin-aldosterone system. ABPM provides more precise information on blood pressure than the casual blood pressure measurement. In addition, it was seen that studies were not sufficient in the evaluation of blood pressure measurements in children and further studies were needed.

Ethics Committee Approval: Author declared that the 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)

Informed Consent: Informed consent was not received because data analysis for the study was made retrospectively.

Author contributions: Concept – D.A.T, AKB, AA; Design - D.A.T, AKB, AA; Supervision - D.A.T, AA; Resource - D.A.T, AA; Materials - D.A.T, AKB, AA; Data Collection and/or Processing - D.A.T, AA; Analysis and/or Interpretation - D.A.T, AKB, AA; Literature Search - D.A.T, AA; Writing - D.A.T, AKB, AA; Critical Reviews - D.A.T, AKB, AA

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the author.

Financial Disclosure: This study was supported by Cukurova University Scientific Research Projects Unit with project number TF2009LTP18.

References

1. Seeman T, John U, Bláhová K, Vondrichová H, Jan J, Misselwitz J. Ambulatory blood pressure monitoring in children with unilateral multicystic dysplastic kidney. *Eur J Pediatr* 2001; 160:78-83.
2. Wiener JS. Multicystic dysplastic kidney. In: Belman AB, King LR, Kramer SA, Eds. *Clinical Pediatric Urology*, 4th Ed., London: Martin Dunitz Ltd., 2004; 633-645.
3. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114:555-576.
4. Kessler OJ, Ziv N, Livne PM, Merlob P. Involution rate of multicystic renal dysplasia. *Pediatrics* 1998; 102 (6):e73.
5. Prashanth A, Prabha S, Vijayakumar M, Tamilarasi V. Spectrum of cystic kidney diseases seen in children at a pediatric renal referral unit. *Indian J Nephrol* 2001; 11:39-43.
6. Ylinen E, Ahonen S, Ala-Houhala M, Wikstrom S. Nephrectomy for multicystic dysplastic kidney: if and when? *Urology* 2004; 63:768-772.
7. Kiyak A, Yilmaz A, Turhan P, Sander S, Aydin G, Aydogan G. Unilateral multicystic dysplastic kidney: single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:99-104.
8. Hains DS, Bates CM, Ingraham S, Schwaderer AL. Management and etiology of the unilateral multicystic dysplastic kidney: a review. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:233-241.
9. John U, Rudnik-Schöneborn, Zerres K, Misselwitz. Kidney growth and renal function in unilateral multicystic dysplastic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:567-571.
10. Glassberg KI. Renal dysgenesis and cystic disease of the kidney. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Eds. *Campbell-Walsh Urology*, 9th Ed., Philadelphia: Saunders Company, 2007; 3305-3358.
11. Rudnik-Schöneborn S, John U, Deget F, Ehrich JHH, Misselwitz J, Zerres K. Clinical features of unilateral multicystic renal dysplasia in children. *Eur J Pediatr* 1998; 157:666-672.
12. Wacksman J, Phipps L. Report of the multicystic kidney registry: preliminary findings. *J Urol* 1993; 150:1870-1872.
13. Narchi N. Risk of hypertension with multicystic kidney: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005; 90:921-924.
14. Krzemien G, Roszkowska-Blaim M, Kostro I, Wojnar J, Karpinska M, Sekowska R. Urological anomalies in children with renal agenesis or multicystic dysplastic kidney. *J Appl Genet* 2006; 47(2):171-176.
15. Sorof JM, Cardwell G, Franco K, Portman RJ. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass index in hypertensive children. *Hypertension* 2002; 39:903-908.
16. Ernst ME, Bergus GR. Ambulatory blood pressure monitoring. *Southern Medical Journal* 2003; 96:563-568.
17. White WB, Dey HM, Schulman P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am Heart J* 1989; 118:782-795.
18. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, Danne T, Gellermann J, Holl R, Krull F, Reichert H, Reusz GS, Rascher W. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: A multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr* 1997; 130:178-184.
19. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *Journal of Hypertension* 2002; 20:1995-2007.
20. Jones DP, Richey PA, Alpert BS. Comparison of ambulatory blood pressure reference standards in children evaluated for hypertension. *Blood Press Monit*. 2009; 14(3):103-107.
21. Elder JS. Congenital anomalies and dysgenesis of the kidneys. In: Behrman RE, Kliegman, Jenson HB, Eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th Ed., Philadelphia: Saunders Company, 2007; 2221-2223.

Diagnosis and Treatment Process of Infected Health Care Workers in Gaziosmanpaşa TRH in the COVID 19 Outbreak

COVID 19 Salgınında Gaziosmanpaşa EAH' nde Enfekte Sağlık Çalışanlarının Tanı ve Tedavi Süreci

Mustafa ÇALIK* 0000-0002-3184-2943

Serpil SOYUDOĞRU* 0000-0002-5140-2099

Melike Mercan BAŞPINAR** 0000-0003-3183-3438

Okcan BASAT ** 0000-0002-5222-9136

*University of Health Sciences, Gaziosmanpaşa
Training and Research Hospital, Department of
Emergency Medicine, İstanbul, Turkey

**University of Health Sciences, Gaziosmanpaşa
Training and Research Hospital, Department of
Family Medicine, İstanbul, Turkey

Yazışma Adresi: Mustafa ÇALIK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği
İstanbul, Turkey

E-mail: drmustafacalik@yahoo.com

Geliş Tarihi:16/09/2021

Kabul Tarihi: 26/11/2021

Öz

Amaç: Bu çalışma, COVID 19 temaslı sağlık profesyonellerinin (SP) BT sınıflandırmasına dayanarak periferik kan sayımı ve inflamatuvar belirteçlere ait özelliklerini incelemeyi ve hastalığın klinik şiddetine göre semptomatik ve asemptomatik görülme sıklığını araştırmayı amaçlamıştır.

Yöntemler: 19 Mart 2020 ile 4 Mayıs 2020 tarihleri arasındaki üçüncü basamak bir hastanenin pandemi dönemi iş kazası rapor kayıtlarına dayalı retrospektif bir çalışma tasarlanmıştır. SPSS 22.0 istatistik programı ile verileri $p < 0.05$ değerinde anlamlılık düzeyinde analiz edilmiştir.

Sonuçlar: COVID-19 hastalık tanısı açısından, 120 temaslı SP'i (yaş = $32,05 \pm 9,30$ yıl; %46,7 kadın) PCR testi, BT görüntüleme raporları ve laboratuvar sonuçlarına göre değerlendirilmiştir. BT sonucuna göre tipik COVID ilişkili pnömoni görülme sıklığı %26.7 olarak izlenmiştir. Tipik COVID ilişkili pnömoni BT bulgusu olan grupta olmayan gruplara göre daha düşük eozinofil (EOS) sayısı, Eozinofil Lenfosit Oranı (ELO) ve daha yüksek Nötrofil Eozinofil Oranı (NEO) anlamlı bulunmuştur ($p = 0.035$; $p = 0.007$; $p = 0.015$, sırasıyla). Klinik şiddet sınıflamasına göre asemptomatik (taşıyıcılar) ve semptomatik (hastalar) gruplar arasında inflamasyon belirteçleri açısından fark görülmemiştir.

Sonuç: Temaslı SP'leri arasında COVID ilişkili tipik pnömoni BT bulguları ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması anlamlı düzeyde uyumlu bulunmuştur. COVID temaslı SP'lerinin 2/3'ünün PCR ile doğrulanmış COVID hastası ve 1/5'inin de taşıyıcı (PCR pozitif, CT negatif) olması kişiden kişiye bulaş açısından dikkat çekici bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, sağlık çalışanları, pandemi

Abstract

Aim: This study aimed to investigate the features of peripheral blood count and inflammatory markers based on CT classification in the course of COVID 19 contacted healthcare professionals (HCPs) and to search the phrequency of symptomatic and asymptomatic clinical severity rate of the disease.

Methods: A retrospective study design based on pandemic work accident data reports of a tertiary hospital between 19 March 2020 and 4 May 2020. SPSS 22.0 software statistic program analyzed data at a significance level of $p < 0.05$ value.

Results: 120 contacted HCPs (age = 32.05 ± 9.30 years; 46.7% female) were evaluated for the COVID-19 disease based on PCR test, CT imaging reports, and laboratory results. The presence of a CT-based typical COVID pneumonia rate was 26.7% of all. Lower eosinophil (EOS) count, Eosinophil Lymphocyte Ratio (ELR), and higher Neutrophil Eosinophil Ratio (NER) were found significant in favor of the CT findings related to COVID-19 typical pneumonia imaging group versus other groups ($p = 0.035$; $p = 0.007$; $p = 0.015$, respectively).

There was no difference in inflammation markers between asymptomatic (carriers) and symptomatic (patients) groups.

Conclusion: A comparison of CT findings related COVID pneumonia imaging and laboratory parameters was significantly compatible among the contacted HCPs. The risk of person-to-person transmission was striking cause 2/3 contacted HCPs were PCR-confirmed COVID disease and 1/5 was disease carrier (PCR positive, CT negative).

Keywords: COVID-19, health professionals, pandemic

Introduction

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) was announced by the World Health Organization (WHO) in January 2020 [1]. China's National Health Commission obtained that more than 3300 health-care workers have been infected as of early March [2]. Recent evidence suggests that even someone who is non-symptomatic can spread COVID-19 with high efficiency [3]. A COVID-19 contact tracing pilot scheme in Sheffield has found that two-thirds of people contacted did not fully cooperate, and many of those working in health and care settings [4].

The current method of detection involves a quantitative polymerase chain reaction (PCR)-based technique. False-negative results can be achieved and failure to quarantine the infected patient would be a major setback in containing the viral transmission [5]. In this point, CT (Computerized Tomography) imaging and blood parameters confirm the diagnosis. In the case studies, it has been indicated that positive chest CT findings for COVID-19 before RT-PCR confirmed a few days after, indicating that chest CT is a swift screening tool for COVID-19. Chest CT has also been exhibited to be able to diagnose COVID-19 accurately, with a sensitivity of over 97% and a specificity of approximately 25% [6].

Healthcare workers, including frontline patient-facing staff such as doctors, nurses, have been only tested if they develop symptoms of the illness. We aimed to find the presence of asymptomatic (carriers) and symptomatic patients among contacted HCPs and to compare peripheral blood count/ inflammatory markers based on CT classification in the course of COVID 19 contacted HCPs to improve the efficiency of diagnosis.

Methods

A retrospective data-based study was realized at Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital which has been working as a pandemic hospital since the outbreak began in Istanbul city of Turkey. Pandemic work accident reports and data of the hospital between 19 March 2020 (date of first work accident report) and 4 May 2020 (date of last work accident report) were searched after obtaining the permissions. Retrospective records of 120 contacted HCPs were included in the study.

Blood cell counts, CT finding reports, and PCR test results of the first day of the admission were used to obtain **WBC:** White Blood Cell Count, **MPV:** Mean Platelet Volume, **NLR:** Neutrophil Lymphocyte Ratio, **NPR:** Neutrophil Platelet Ratio, **PLR:** Platelet- Lymphocyte Ratio, **NER:** Neutrophil Eosinophil Ratio, **ELR:** Eosinophil Lymphocyte Ratio, **CRP:** C-Reactive Protein, CT classification and the presence of disease. While peripheral blood results were including, other values like albumin, prothrombin time, d-dimer, etc. were excluded at the least because some data were not available for all patients. The clinical severity of COVID-19 infection has been classified as asymptomatic (presymptomatic) and symptomatic (including mild, moderate, severe, and critical severity) disease. The asymptomatic disease is defined as positive PCR test cases without any clinical symptoms and CT findings [7,8]. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement proposed four categories (Typical appearance, Indeterminate appearance, Atypical appearance, Negative for pneumonia) for the suggested the standardized CT reporting language of COVID-19 [9], and this CT classification was used in this study.

Statistical Analysis

The database was statistically analyzed using SPSS 22.0 software. Categorical data were compared using by χ^2 test. Continuous data of groups were compared using by Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test (non-normal distribution), or Student t-test, One Way Anova test (normal distribution) at a significant level of $p < 0.05$.

Ethical Permission

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki on Ethical Principles. Ethical approval was obtained from Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (05/05/2020 approval no:61) As stated in the Ethics Committee Submission File, no written consent from individuals is necessary for data collection. Further clarification and permission is received from Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital Management and the Turkish Ministry of Health.

Results

The average age of 120 HCPs was 32.05 ± 9.30 years (min=20, max=65), 53.3% (n=64) were male and 46.7% (n=56) were female. Distribution of doctors, nurses, and permanent workers (including security personal, medical secretary, technical staff, cleaners, and other) was 16.7%, 41.7%, and 41.7%, respectively. The first PCR test of 31.7% of those tested was negative and had no CT findings for pneumonia. 26.7% of cases had typical CT appearance-related COVID-19 and 19% of all were asymptomatic. The demographics and clinical characteristics in the study subjects are shown in **Table 1**.

Table 1 Evaluation of demographics and clinical characteristics in the study

		Min-Max	Mean±SD
		D	
Age		20-65	32.05±9.3
Total hospitalization time (day) (median)		0-17	1.73±3.4 (0)
		n	%
Gender	Female	56	46.7
	Male	64	53.3
Occupation	Doctor	20	16.7
	Nurse	50	41.7
	Permanent workers	50	41.7
Additional chronic disease	Absent	110	91.7
	Present	10	8.3
First PCR test result	Negative	38	31.7
	Positive	82	68.3
CT findings related to COVID-19	Typical appearance	32	26.7
	Indeterminate appearance	39	32.5
	Atypical appearance	11	9.2
	Negative for pneumonia	38	31.7
Carriers and other patients	Asymptomatic (Carriers)	23	19
	Symptomatic	97	81

In **Figure 1**, it has shown that the midtime of April month had a picking rate for notifications

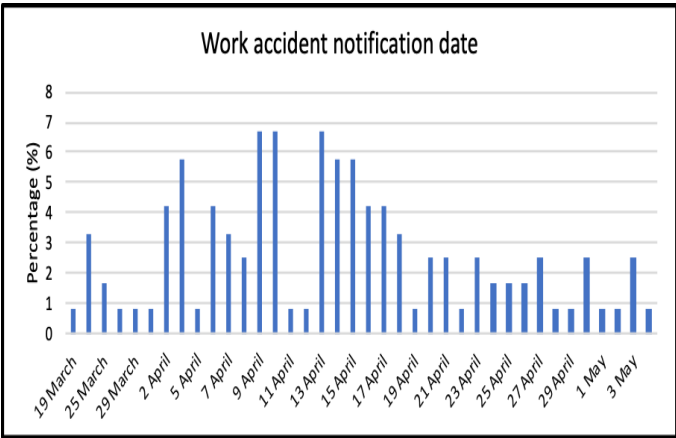


Figure 1 Distribution of work accident notification date

In **Table 2** study parameters were compared among occupation groups. The age of the nurse group was found to be lower than the doctors and permanent workers ($P<0.001$). Hospitalization duration time was different among groups ($p=0.003$). Hospitalization of the doctors was found to be significantly higher than the permanent workers ($p=0.001$).

Gender was a significant factor among contacted healthcare professionals. Men in doctors¹ (80%) and permanent workers² (66%) were found to be higher than women ($p^1=0.007$, $p^2=0.024$) while women nurses had a higher rate ($p=0.005$) than men. Have an additional chronic disease had no significance ($p=0.105$). The distribution rates of CT findings were different ($p=0.012$). In **Figure 2**, the distribution of CT findings based occupations has been shown. The rate of negative CT findings for COVID related pneumonia (48%) of the permanent workers¹ was found to be significantly higher than the doctors¹ (15%) and nurses² (22%) ($p^1= 0.027$; $p^2= 0.044$). In permanent workers, negative CT findings (48%) were found to be statistically higher than those with typical appearance (20%) and atypical appearance (6%) ($p^1=0.016$; $p^2<0.001$). 1/20 (5%) of doctors, 4/50 (8%) of nurses, 18/50 (36%) of permanent workers were carriers (only PCR positive) and symptomatic patients were significantly higher in doctors and nurses than that of asymptomatic patients ($p<0.001$) but in permanent workers, carriers had a high rate and symptomatic disease rate was not significantly high ($p=0.056$)

Table 2 Evaluation of operating parameters between and within the occupation groups

		Occupation			p
		Doctor	Nurse	Permanent workers	
Variables		Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
Continuous data		D			
Age		36.45±11.15	26.76±4.75	35.58±9.49	¹ 0.000*
Total hospitalization time (day)		4.55±5.64 (2)	1.64±2.75 (0)	0.7±1.96 (0)	² 0.003*
Categorical data		n (%)	n (%)	n (%)	
Gender	Female	4 (20%)	35 (70%)	17 (34%)	³ 0.000*
	Male	16 (80%)	15 (30%)	33 (66%)	
	p ⁵	0.007*	0.005*	0.024*	
Additional chronic disease	Absent	16 (80%)	46 (92%)	48 (96%)	⁴ 0.105
	Present	4 (20%)	4 (8%)	2 (4%)	
	p ⁵	0.007*	0.000*	0.000*	
First PCR test result	Negative	6 (30%)	16 (32%)	16 (32%)	³ 0.985
	Positive	14 (70%)	34 (68%)	34 (68%)	
	p ⁵	0.074	0.011*	0.011*	
CT findings related to COVID-19	Typical appearance	10 (50%)	12 (24%)	10 (20%)	³ 0.012*
	Indeterminate appearance	6 (30%)	20 (40%)	13 (26%)	
	Atypical appearance	1 (5%)	7 (14%)	3 (6%)	
	Negative for pneumonia	3 (15%)	11 (22%)	24 (48%)	
	p ⁵	0.027*	0.068	0.000*	
Carriers and other patients	Asymptomatic (Carriers)	1 (5%)	4 (8%)	18 (36%)	³ 0.000*
	Symptomatic	19 (95%)	46 (92%)	32 (64%)	
	p ⁵	0.000*	0.000*	0.056	

¹Oneway Anova Test ²Kruskal Wallis Test ³ Chi-Square Test
⁴Fisher Freeman Halton Test
⁵ Single-eyed Chi-Square Test *p<0.05

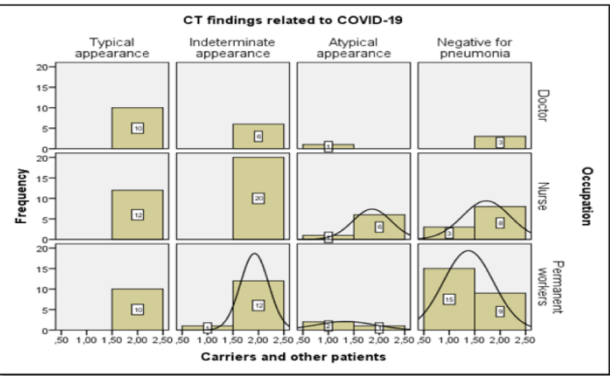


Figure 2 Distribution of CT findings related to COVID-19 among doctors, nurses, and permanent workers

In Table 3, the CT classification related to COVID-19 was compared with blood parameters. A significant difference has been obtained between CT findings related to COVID-19 groups in terms of EOS count ($p=0.035$), NER ($p=0.015$), ELR ($p=0.007$) values. As a result of the paired comparisons made to detect the difference the eosinophil values of the typical appearance group were found to be lower than the indeterminate appearance¹, atypical appearance², and negative pneumonia³ groups ($p^1=0.036$; $p^2=0.043$; $p^3=0.008$). NER and ELR values of the typical CT appearance group were found to be higher than indeterminate appearance¹, atypical appearance², and negative CT appearance³ (for NER $p^1=0.008$; $p^2=0.041$; $p^3=0.005$ and for ELR $p^1=0.017$; $p^2=0.037$; $p^3=0.001$).

Table 3 Evaluation of study parameters among CT findings related to COVID-19 groups

Blood parameters	CT findings category of COVID-19				p
	Typical appearance	Indeterminate appearance	Atypical appearance	Negative for pneumonia	
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
CRP mg/L (median)	12.31±19.35 (5.7)	5.93±6.08 (3.5)	3.72±3.1 (2.5)	5.34±5.09 (4.3)	¹ 0.289
WBCx10 ³ /uL (median)	6.3±2.07 (6.2)	6.04±1.65 (5.4)	6.73±2.32 (6.6)	6.57±2.5 (6.1)	¹ 0.814
Hemoglobin g/dL	14.3±1.59	13.92±1.2	14.12±1.76	13.62±1.98	² 0.370
Neutrophils x10 ³ /uL (median)	4±1.65 (3.7)	3.48±1.07 (3.8)	4.1±1.72 (4)	3.9±1.83 (3.4)	¹ 0.587
Lymphocyte x10 ³ /uL (median)	1.77±0.59 (1.8)	1.91±0.85 (1.8)	2.03±1.29 (1.4)	1.95±0.96 (2)	¹ 0.832
Eosinophil x10 ³ /uL (median)	0.07±0.06 (0.1)	0.15±0.23 (0.1)	0.21±0.34 (0.1)	0.39±1.31 (0.1)	¹ 0.035*
Platelet x10 ³ /uL (median)	224.38±67.11 (216)	223.87±61.42 (212)	222.45±62.56 (204)	248.63±77.16 (250)	¹ 0.173
MPV fL (median)	9.37±1.09 (9.2)	9.41±1.79 (9.3)	9.67±1.02 (9.6)	11.85±14.4 (9.4)	¹ 0.764
NLR (median)	2.42±1.06 (2.3)	2.19±1.2 (1.8)	2.53±1.6 (2.6)	3.51±6.62 (1.9)	¹ 0.678
NPRx10 ⁻³ (median)	18.45±7.26 (16.4)	16.23±5.6 (15.5)	19.44±10.85 (16.7)	16.61±7.3 (14.4)	¹ 0.582
PLR x10 ³ (median)	0.14±0.04 (0.1)	0.13±0.05 (0.1)	0.14±0.06 (0.1)	0.2±0.26 (0.1)	¹ 0.920
NER (median)	147.09±150.4 (73.3)	90.52±124.24 (35.4)	49.56±47.72 (44.8)	93.64±124.23 (33.7)	¹ 0.015*
ELR (median)	0.04±0.04 (0)	0.07±0.09 (0)	0.14±0.27 (0.1)	0.17±0.54 (0.1)	¹ 0.007*

¹Kruskal Wallis Test ²Oneway Anova Test * $p<0.05$

WBC: White Blood Cell Count; MPV: Mean Platelet Volume; NLR: Neutrophil Lymphocyte Ratio; NPR: Neutrophil Platelet Ratio; PLR: Platelet- Lymphocyte Ratio NER: Neutrophil Eosinophil Ratio; ELR: Eosinophil Lymphocyte Ratio; CRP: C-Reactive Protein

In Table 4, blood parameters compared based on asymptomatic (carriers) and symptomatic patients. There was no difference between carriers and patients.

Table 4 Evaluation of study parameters among carriers and other patient groups

Blood parameters	Disease severity classification		p
	Asymptomatic (Carriers)	Symptomatic	
	Mean±SD	Mean±SD	
CRP mg/L (median)	4.56±3.85 (2.9)	7.87±12.37 (4.5)	¹ 0.390
WBCx10 ³ /uL (median)	6.52±2.3 (6.1)	6.3±2.07 (6)	¹ 0.657
Hemoglobin g/dL	13.82±1.62	13.98±1.64	² 0.685
Neutrophils x10 ³ /uL (median)	3.88±1.51 (3.5)	3.79±1.57 (3.7)	¹ 0.952
Lymphocyte x10 ³ /uL (median)	2.02±1.22 (2)	1.87±0.77 (1.9)	¹ 0.813
Eosinophil x10 ³ /uL (median)	0.2±0.28 (0.1)	0.21±0.84 (0.1)	¹ 0.173
Platelet x10 ³ /uL (median)	217.74±56.47 (210)	235.03±70.9 (224)	¹ 0.392
MPV fL (median)	9.73±1.23 (9.7)	10.3±9.1 (9.3)	¹ 0.295
NLR (median)	2.77±2.14 (2.1)	2.68±4.17 (2)	¹ 0.706
NPRx10 ⁻³ (median)	18.92±8.8 (19)	16.84±6.73 (15.2)	¹ 0.392
PLR x10 ³ (median)	0.17±0.18 (0.1)	0.15±0.15 (0.1)	¹ 0.582
NER (median)	79.01±98.11 (39.8)	108.49±135.28 (45.8)	¹ 0.173
ELR (median)	0.11±0.19 (0.1)	0.1±0.34 (0)	¹ 0.135

¹Mann Whitney U Test

²Student t-Test

* $p<0.05$

WBC: White Blood Cell Count; MPV: Mean Platelet Volume; NLR: Neutrophil Lymphocyte Ratio; NPR: Neutrophil Platelet Ratio; PLR: Platelet- Lymphocyte Ratio NER: Neutrophil Eosinophil Ratio; ELR: Eosinophil Lymphocyte Ratio; CRP: C-Reactive Protein

Discussion

The primary outcome of our study was that the clinical features of COVID-19 disease among contacted HCPs in the first admission had differences based on blood markers and CT findings. The trend of EOS, ELR, NER level, and comparison among HCPs with CT based typical and other pneumonia appearance summarized. A lower EOS, ELR, and a higher NER were significant for typical pneumonia appearance related to COVID-19 more than others.

In the study about EOS counts in COVID pneumonia, it has shown 71.7% of COVID patients had a decrease in circulating, which was significantly more frequent than other types of pneumonia patients [10]. In recent studies, it has been determined that eosinophils have immune response regulatory and antiviral functions. It has been reported that eosinopenia is observed in 50-70% of severe COVID-19 patients [11]. A fatal case group study showing eosinophil cytopenia may indicate a poor prognosis obtained 81.2% of patients had very low eosinophil counts on admission [12]. In studies comparing COVID-19 and non-COVID-19 patients, leukopenia, lymphocytopenia, and eosinophil cytopenia were indicated more common in COVID-19 patients [13]. In our study, a lower EOS trend (not eosinopenia) was detected in a typical CT imaging class more than others.

It has been reported that in patients infected with SARS-COV-2, the NLR increases with increasing disease severity [11] and a study searching normal NLR values in an adult, non-geriatric, population offered that good health were between 0.78 and 3.53 [14]. NLR value in our study was not significant. A novel meta-analyses has showed a significant decrease in lymphocyte, monocyte, and eosinophil, hemoglobin, platelet, albumin, serum sodium, lymphocyte to C-reactive protein ratio, leukocyte to C-reactive protein ratio, leukocyte to IL-6 ratio, and an increase in the neutrophil, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin, blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR), C-reactive protein (CRP), Procalcitonin (PCT), lactate dehydrogenase (LDH), fibrinogen, prothrombin time (PT), D-dimer, glucose level, and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in the severe group compared with the non-severe group other [15]. In our study evaluating to asymptomatic patients versus symptomatic patients, lower lymphocytes, WBC, EOS, platelets, neutrophils, NLR, NPR, PLR, ELR, and higher CRP, hemoglobin, eosinophils, platelets, MPV, NER were obtained in asymptomatic disease but not statistically different compared to symptomatic patients.

The secondary outcome of our study was that 31.7% of contacted HCPs had no COVID disease based on the first PCR results. By besides 19% of all was an asymptomatic COVID carrier. This result was striking for the risk of person-to-person transmission. 2/3 contacted healthcare workers were PCR positive case and 1/5 was disease carrier (PCR positive CT negative). Asymptomatic infection is of particular importance as a source of disease in the community [16]. In a study of COVID-19 symptomatic and asymptomatic infection on the Diamond Princess cruise ship, 328 of the 634 positive cases (51.7%) were asymptomatic at the time of testing. The estimated asymptomatic carriage was 17.9% and most infections have occurred before the quarantine start [17,18]. This rate was similar to our study. In an obstetric study from New York City, 29 (87.9%) of 33 positive cases were asymptomatic [17,19], whereas China's National Health Commission recorded on April 1, 2020, that 130 (78%) of 166 positive cases were asymptomatic [17,20].

Another important aspect of our findings was that permanent workers were much more asymptomatic patients (carriers) than that of doctors and nurses. The rate of negative CT imaging of COVID-related pneumonia was higher, too. This result supports that healthcare workers may need to be screened with regular PCR testing, even if there are no symptoms.

Limitations

First of all, the most important limitation of this search was that pandemic work accident records of HCPs have been ended in May and were evaluated as normal patients that caused difficulties to reach records of the study's period. Secondly, the retrospective nature of the study may cause methodological limitations.

Conclusion

It has seemed that a high presence for both being a COVID-19 carrier and patient is remarkable among HCPs. Asymptomatic carriers are important for the spread and control of the disease. On the other hand, CT-confirmed typical pneumonia-related-COVID imaging was significant for laboratory parameters of EOS, ELR, and NER. We hope that our study to contribute to future studies that would guide epidemic control efforts.

Conflict of Interest Disclosure

All authors declare that there is no conflict of interest.

References

- 1.Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. Journal of medical virology 2020;92:401-2.
- 2.Lancet T. COVID-19: protecting health-care workers. Lancet (London, England) 2020;395:922.
- 3.Chang D, Xu H, Rebaza A, et al. Protecting health-care workers from subclinical coronavirus infection. The Lancet Respiratory Medicine 2020;8:e13.
- 4.Mahase E. Covid-19: Two thirds of people contacted through tracing did not fully cooperate, pilot scheme finds. British Medical Journal Publishing Group; 2020.
- 5.Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). Clinical Infectious Diseases 2020.
- 6.Tenda ED, Yulianti M, Asaf MM, et al. The Importance of Chest CT Scan in COVID-19: A Case Series.
- 7.Kutlu R. What We Have Learned About The New Coronavirus Pandemic, Current Diagnostic and Therapeutic Approaches and The Situation in Turkey.
- 8.García LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. Frontiers in Immunology 2020;11:1441.
- 9.Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. Radiology: Cardiothoracic Imaging 2020;2:e200152.
- 10.Xie G, Ding F, Han L, et al. The role of peripheral blood eosinophil counts in COVID-19 patients. Allergy 2020.
- 11.Zheng M, Gao Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cellular & molecular immunology 2020;17:533-5.
- 12.Du Y, Tu L, Zhu P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan. A retrospective observational study. American journal of respiratory and critical care medicine 2020;201:1372-9.
- 13.Li Y, Wu W, Yang T, et al. Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19. Zhonghua nei ke za zhi 2020;59:E003-E.
- 14.Forget P, Khalifa C, Defour J-P, et al. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? BMC research notes 2017;10:12.
- 15.Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, et al. Laboratory features in severe vs. non-severe COVID-19 patients, a systematic review and meta-analysis. 2020.
- 16.Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. Pediatrics 2020;145.
- 17.Black JR, Bailey C, Przewrocka J, et al. COVID-19: the case for health-care worker screening to prevent hospital transmission. The Lancet 2020;395:1418-20.
- 18.Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, et al. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. Eurosurveillance 2020;25:2000180.
- 19.Daci R, Natarajan SK, Johnson MD. Safety Considerations for Neurosurgical Procedures During the COVID-19 Pandemic. Neurosurgery 2020.
- 20.Day M. Covid-19: four fifths of cases are asymptomatic, China figures indicate. British Medical Journal Publishing Group; 2020.

Effect of Covid-19 Pandemic and CoronaVac Vaccine on Blood Pressure Regulation in Chronic Hypertensive Patients

Covid-19 Pandemisi ve CoronaVac Aşısının Kronik Hipertansif Hastalarda Tansiyon Regülasyonu Üzerine Etkisi

Oktay ŞENÖZ* 000-0002-3847-7598

Zeynep YAPAN EMREN* 0000-0002-5508-9474

Ahmet ERSEÇGİN* 0000-0002-1687-9481

Ferhat Siyamend YURDAM* 0000-0002-8494-2980

Ecem GÜRSES* 0000-0001-5325-6390

Yusuf DEMİR* 0000-0001-6762-1977

Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı -İzmir

Yazışma Adresi: Oktay ŞENÖZ

Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği-İzmir

E posta adresi:oktaysenoz@hotmail.com

Öz

Amaç: Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastalardaki en yaygın komorbidite hipertansiyondur. Virüsün hipertansif hastalar üzerindeki direkt etkileri dışında oluşturduğu pandemi süreci de bu hastaları olumsuz yönde etkilemiştir. Bunun yanında, covid-19 enfeksiyonunun önlenmesi için yeni keşfedilen ve son aylarda ülkemizde de yaygın olarak kullanılmaya başlanan CoronaVac aşısının tansiyon regülasyonu üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada, pandemi süreci ve CoronaVac aşısının esansiyel hipertansiyon nedeniyle tedavi alan hastalar üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: 4 Haziran - 9 Temmuz 2021 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğine başvuran, esansiyel hipertansiyon nedeniyle tedavi alan ve en az 1 doz CoronaVac aşısı yapılmış 196 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların pandemi öncesi, aşı öncesi ve aşı sonrası pandemi dönemi ortalama ev ve ofis kan basınçları ayrı ayrı incelendi.

Bulgular: Hastaların ortalama ev kan basınçları, pandemi öncesi ile aşı öncesi pandemi dönemi arasında anlamlı farklılık gösterirken (sistol: 125.1±12.6 vs 129.1±14.1 mmhg, p<0.001, diyastol: 75.3±9.7 vs 77.1±9.8 mmhg, p=0.004), aşı öncesi ve sonrası dönem arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (sistol: 129.1±14.1 vs 129.7±13.7 mmhg, p=0.229, diyastol: 77.1±9.8 vs 77.9±9.9 mmhg, p=0.091). Benzer şekilde ofis kan basınçları, pandemi öncesi ile aşı öncesi pandemi dönemi arasında anlamlı farklılık gösterirken (sistol: 133.5±16.5 vs 136.1±16.4 mmhg, p=0.015, diyastol: 79.4±10.9 vs 81.2±12.1 mmhg, p=0.036), aşı öncesi ve sonrası dönem arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (sistol: 136.1±16.4 vs 135.6±16.9 mmhg, p=0.651, diyastol: 81.2±12.1 vs 81.1±11.2 mmhg, p=0.914).

Sonuç: Covid-19 pandemisi kronik hipertansif hastaların kan basıncını artırırken, CoronaVac aşısı bu hastaların tansiyon regülasyonunu etkilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Covid-19 pandemisi, hipertansiyon, kan basıncı regülasyonu

Abstract

Objective: The most common comorbidity in patients with Covid-19 infection is hypertension. Apart from the direct effects of the virus on hypertensive patients, the pandemic period also negatively affected these patients. In addition, the effect of the newly discovered CoronaVac vaccine, which has been widely used in our country in recent months for the prevention of covid-19 infection, on blood pressure regulation is unknown. In this study, we aimed to investigate the effects of the pandemic period and the CoronaVac vaccine in patients receiving treatment for essential hypertension.

Geliş Tarihi: 16/09/2021

Kabul Tarihi: 28/11/2021

Method: One hundred ninety-six patients who applied to the cardiology outpatient clinic between 4 June - 9 July 2021, were treated for essential hypertension and had at least 1 dose of CoronaVac vaccine were included in the study. In the pre-pandemic, pre-vaccine and post-vaccine period, mean home and office blood pressures of the patients were examined separately.

Results: While the mean home blood pressures of the patients differed significantly between the pre-pandemic and pre-vaccine pandemic period (systolic: 125.1±12.6 vs 129.1±14.1 mmhg, $p<0.001$, diastolic: 75.3±9.7 vs 77.1±9.8 mmhg, $p=0.004$), there was no significant difference between the pre- and post-vaccination period (systolic: 129.1±14.1 vs 129.7±13.7 mmhg, $p=0.229$, diastolic: 77.1±9.8 vs 77.9±9.9 mmhg, $p=0.091$). Similarly, while office blood pressures differed significantly between the pre-pandemic and pre-vaccine pandemic period (systolic: 133.5±16.5 vs 136.1±16.4 mmhg, $p=0.015$, diastolic: 79.4±10.9 vs 81.2±12.1 mmhg, $p=0.036$), there was no significant difference between the pre- and post-vaccination period (systolic: 136.1±16.4 vs 135.6±16.9 mmhg, $p=0.651$, diastolic: 81.2±12.1 vs 81.1±11.2 mmhg, $p=0.914$).

Conclusion: While the Covid-19 pandemic increased the blood pressure of chronic hypertensive patients, the CoronaVac vaccine did not affect the blood pressure regulation of these patients.

Key words: Covid-19 pandemic, hypertension, blood pressure regulation

Giriş

İlk olarak 2019 yılı aralık ayında Çin'in Wuhan kasabasında ortaya çıkan, SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu covid-19 enfeksiyonu, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 11 Mart 2020'de pandemi olarak kabul edilmiştir. Covid-19 enfeksiyonunun morbidite ve mortaliteye neden olabilecek en ciddi etkileri solunum ve kardiyovasküler sistemleri üzerinedir. Covid-19 salgınından en çok etkilenen hasta grubu kronik hipertansif hastalardır. Birçok çalışmada SARS-CoV-2 virüsü ile enfekte hastalarda en sık görülen komorbiditelerin hipertansiyon ve diabetes mellitus olduğu saptanmıştır (1-3). Ayrıca enfekte hastalarda hipertansiyonun varlığı mortaliteyi artırmaktadır (1,2). Hipertansif hastalardaki Covid-19 enfeksiyonu sıklığının ve mortalite yüksekliğinin nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte en çok kabul gören teori anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) reseptörünün iki patoloji için de ortak olmasıdır. SARS-CoV-2 virüsü hücreye girdikten sonra ACE2 down-regülasyonuna neden olarak anjiyotensin-1 (AT-1) reseptör aktivasyonunu artırmaktadır (4,5). Bu durum miyokardiyal hiper-inflamatuvar cevabı artırmakta ve hipertansif ataklara neden olabilmektedir. Virüsün hipertansif hastalar üzerindeki direkt etkileri dışında oluşturduğu pandemi ortamı nedeniyle de olumsuz etkileri olmuştur.

Pandemi süreci, özellikle yaşlı, kronik hastalığı bulunan ve anksiyete bozukluğu olan kişilerde post-travmatik stres bozukluğu benzeri duruma neden olarak tansiyon regülasyonunu olumsuz yönde etkilemiştir. Bunun dışında hastaların yaşam tarzı değişikliği, mobilizasyonun azalması, yeme alışkanlıklarının değişmesi ve düzenli ilaç kullanımının kesintiye uğraması da tansiyon regülasyonunu bozmuştur. Bunlarla birlikte, covid-19 enfeksiyonunun önlenmesi için yeni keşfedilen ve son aylarda ülkemizde de yaygın olarak kullanılmaya başlanan CoronaVac aşısının tansiyon regülasyonu üzerindeki etkisi bilinmemektedir. İnaktif olan bu aşının, virüsün hücreye girdikten sonra oluşturduğu hipertansif yanıtı benzer bir duruma neden olup olmayacağı önemli bir soru işaretidir.

Bu çalışmayla, pandemi süreci ve CoronaVac aşısının esansiyel hipertansiyon nedeniyle tedavi alan hastalar üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hasta popülasyonu ve veri toplanması

Çalışma, Sağlık Bakanlığı ve Bakırçay Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra yürütülmeye başlanmıştır (onay numarası: 2021/295). Çalışma protokolü, 1975 Helsinki Bildirgesi'nin etik kurallarına uygun olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar bilgilendirilerek onamları alındı.

04 Haziran - 9 Temmuz 2021 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğine başvuran ve esansiyel hipertansiyon nedeniyle tedavi alan hastalardan en az bir doz CoronaVac aşısı yapılan 196 hasta çalışmaya dahil edildi. Sekonder hipertansiyon hastaları, hemodiyaliz hastaları ve izole beyaz önlük hipertansiyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca en az bir doz CoronaVac aşısı yapılmamış veya farklı bir tür aşı yapılmış olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların pandemi öncesi, aşı öncesi pandemi dönemi ve aşı sonrası pandemi dönemine ait ortalama ev ve ofis kan basınçları geriye dönük olarak hastane kayıtları ve hasta tansiyon takip kartları vasıtasıyla incelendi. Tansiyon verilerine ulaşılamayan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların muayene sırasında bakılan kan tetkikleri, elektrokardiyografi ve ekokardiyografileri kaydedildi. Kullanılan ilaç tedavileri incelendi. Pandemi döneminde antihipertansif tedavisi değiştirilenler ve ilave antihipertansif eklenenler ayrıca incelendi. Bu dönemde ilaca ulaşım sorunu olup olmadığı sorgulandı. Pandemi döneminde anksiyetenin hipertansiyon üzerine etkilerini araştırabilmek adına, pandemi öncesi dönemde anksiyete bozukluğu nedeniyle takip edilenler ve pandemi döneminde ilk defa anksiyete bozukluğu nedeniyle hastaneye başvuranlar sorgulandı. Bu hastaların pandemi dönemindeki semptom seyirleri, psikiyatriste başvuru ihtiyaçları ve tedavilerindeki değişimler incelendi. Pandemi döneminde covid-19 enfeksiyonu geçiren hastalar ayrıca kaydedildi. Bu hastaların pandemi dönemi ortalama kan basınçları hesaplanırken enfeksiyon başlangıcından itibaren en erken 15 gün sonrasına ait değerler ele alındı. Hastaların CoronaVac aşısı sonrası alerjik bir reaksiyon geliştirip geliştirmedikleri ve bu nedenle hastaneye başvuruları sorgulandı. Aşı sonrası ortalama kan basıncı değerleri hesaplanırken aşıdan en az 24 saat sonraki ölçümler ele alındı.

Hastaların aşı öncesi yada aşı sonrası pandemi döneminde hipertansif atak yaşayıp yaşamadıkları ve bu nedenle hastaneye başvuruları sorgulandı. Bu sebeple hastaneye başvuranların başvuru kayıtları ayrıca incelendi.

Tanımlamalar

Hipertansiyon; ofis kan basıncı sistolik ≥ 140 mmhg ve/veya diyastolik ≥ 90 mmhg ve/veya ortalama ev kan basıncı sistolik ≥ 135 mmhg ve/veya diyastolik ≥ 85 mmhg olarak tanımlandı (6).

Ortalama ev kan basıncı; farklı günlerde ölçülen en az 5 farklı ölçüm değerinin ortalaması olarak alındı.

Ofis kan basıncı; poliklinik muayenesinde 5 dakikalık istirahat sonrası ölçülen kan basıncı olarak tanımlandı.

Hipertansif atak; hipertansiyona ait semptomlara ilaveten kan basıncının sistolik ≥ 140 mmhg ve/veya diyastolik ≥ 90 mmhg olması nedeniyle hastaneye başvuru yapılması olarak tanımlandı.

Diyabet tedavisi gören veya açlık kan şekeri 126 mg/dl 'nin üzerinde veya HgA1c düzeyi 6.5 gr/dl 'nin üzerinde olanlardiyabetes mellitus (DM) olarak kabul edildi. Antilipidemik tedavi alması veya yaş ve klinik durumuna göre antilipidemik tedavi gerektirecek kadar lipit yüksekliliğinin olması hiperlipidemi (HPL) olarak tanımlandı. İskemik veya hemorajik inme öyküsünün olması serebrovasküler hastalık (SVH) olarak kabul edildi. Koroner arter bypass veya perkütan koroner işlem öyküsü olanlar veya herhangi bir koroner arterde %50'den fazla darlık bulunanlar koroner arter hastası (KAH) olarak tanımlandı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olanlar veya korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna rağmen ekokardiyografik, klinik ve laboratuvar bulguları kalp yetmezliği ile uyumlu olanlar kronik kalp yetmezliği (KKY) olarak tanımlandı. Asendan aorta çapı 40 mm 'den geniş olanlar aort dilatasyonu olarak kabul edildi. Sol ventrikül septum yada serbest duvar kalınlığının 12 mm 'nin üzerinde olması sol ventrikül duvar kalınlaşması olarak tanımlandı. Kronik böbrek yetmezliği (KBY), glomerüler filtrasyon hızının $60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ 'nin altına düşmesi olarak tanımlandı.

İstatistik

Veriler, SPSS Statistics 15.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois) programı ile analiz edildi. Kolmogorov-Smirnov testi sürekli değişkenlerin normal dağılımını teyit etmek için kullanıldı. Sürekli değişkenler normal dağılıma göre ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası aralık; Q1-Q3) şeklinde, kategorik değişkenler sıklık ve yüzde olarak rapor edildi. Kategorik verilerden oluşan gruplar ki-kare test ile analiz edildi. Hastaların pandemi öncesi, aşı öncesi pandemi dönemi ve aşı sonrası pandemi dönemine ait kan basıncı değerleri eşleştirilmiş-örneklem T testi ve tekrarlı ölçümler ANOVA testiyle değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için P değerinin < 0.05 olması kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 196 hastanın 101 (%51.5)'i erkek, 95 (%48.5)'i kadındı. Yaş ortalaması 66.1 ± 8.7 (min:40 , max:97) olarak saptandı.

Hastaların 66 (%33.7)'sında DM, 73 (%37.2)'ünde KAH, 16 (%8.2)'sında KBY vardı. 21 (%10.7) hastada asendan aort dilatasyonu ve 67 (%34.2) hastada sol ventrikül duvar kalınlaşması olduğu saptandı. Hastaların hipertansiyon yılı ortalaması 9.4 ± 7.1 ve kullanılan antihipertansif tedavi (molekül bazlı) ortalaması 2.3 ± 1.1 idi. Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo-1'de, kullandıkları tedaviler Tablo-2'de sunulmuştur.

Hastaların ortalama ev kan basıncı değerleri; pandemi öncesinde sistolik 125.1 ± 12.6 mmhg ve diyastolik 75.3 ± 9.7 mmhg, aşı öncesi pandemi döneminde sistolik 129.1 ± 14.1 mmhg ve diyastolik 77.1 ± 9.8 mmhg, aşı sonrası pandemi döneminde sistolik 129.7 ± 13.7 mmhg ve diyastolik 77.9 ± 9.9 mmhg olarak saptandı. Pandemi öncesi ve aşı öncesi pandemi dönemi arasında, sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından, istatistiksel olarak anlamlı fark varken ($p < 0.001$ ve $p = 0.004$), aşı öncesi ve aşı sonrası dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.229$ ve $p = 0.091$).

Ofis kan basıncı değerleri; pandemi öncesinde sistolik 133.5 ± 16.5 mmhg ve diyastolik 79.4 ± 10.9 mmhg, aşı öncesi pandemi döneminde sistolik 136.1 ± 16.4 mmhg ve diyastolik 81.2 ± 12.1 mmhg, aşı sonrası pandemi döneminde sistolik 135.6 ± 16.9 mmhg ve diyastolik 81.1 ± 11.2 mmhg olarak saptandı. Pandemi öncesi ve aşı öncesi pandemi dönemi arasında, sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından, istatistiksel olarak anlamlı fark varken ($p = 0.015$ ve $p = 0.036$), aşı öncesi ve aşı sonrası dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.651$ ve $p = 0.914$). Hastaların kan basıncı değerleri ve dönemlere göre değişimleri Tablo-3 ve Grafik-1 ve 2'de sunulmuştur.

Pandemi öncesi dönemde 20 hastada anksiyete bozukluğu vardı ve bunların %30'u (6/20) pandemi döneminde anksiyete artışı nedeniyle hastaneye başvuru yaptı. Dokuz (%4.6) hasta pandemi döneminde yeni başlangıçlı anksiyete bozukluğu semptomlarıyla hastaneye başvurdu. Yirmi altı (%13.3) hasta pandemi döneminde antihipertansif ilaca erişimde zorluk nedeniyle en az bir doz ilaç atladığını belirtti. Aşı öncesi pandemi döneminde 26 (%13.3) hasta hipertansif atakla hastaneye başvurmuşken, aşı sonrası dönemde 17 (%8.7) hasta başvurmuştur. Bu hipertansif atakların 15 (%88.2)'i aşıdan sonraki ilk 15 gün içerisinde, diğer ikisi aşıdan bir ay sonra gelişmiştir. Pandemi döneminde hastaların 16 (%8.2)'si covid-19 enfeksiyonu geçirmiştir.

Tablo-1: Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri

Değişkenler	Veriler , n=196
Demografik	
Yaş (yıl), (mean ± SD)	66.1±8.7
Cinsiyet (erkek), n (%)	101 (51.5)
Diabetes mellitus, n (%)	66 (33.7)
Hiperlipidemi, n (%)	69 (35.2)
Koroner arter hastalığı, n (%)	73 (37.2)
Kronik böbrek yetmezliği, n (%)	16 (8.2)
Kronik kalp yetmezliği, n (%)	27 (13.8)
Serebrovasküler hastalık, n (%)	12 (6.1)
Sigara, n (%)	58 (29.6)
KOAH, n (%)	12 (6.1)
Tiroid fonksiyon bozukluğu, n (%)	23 (11.7)
Atriyal fibrilasyon, n (%)	26 (13.3)
SVEF %, (mean ± SD)	57.1±7.9
Sol atriyum boyutu, (mean ± SD)	38.6±5.7
SVDK, n (%)	67 (34.2)
SVDD, n (%)	125 (63.8)
Aort dilatasyonu, n (%)	21 (10.7)
Hipertansiyon yılı, (mean ± SD)	9.4±7.1
Antihipertansif sayısı, (mean ± SD)	2.3±1.1
Laboratuvar	
AKŞ, mg/dL, (median (Q1-Q3))	106 (95.25-125.75)
Üre, mg/dL, (median (Q1-Q3))	33.3 (28-41)
Kreatinin, mg/dL, (median(Q1-Q3))	0.9 (0.78-1.05)
Sodyum, mEq/L, (mean ± SD)	138.6±3.2
Potasyum, mEq/L, (mean ± SD)	4.4±0.4
Ürik asit, mg/dL, (mean ± SD)	5.3±1.3
AST, IU/L, (median(Q1-Q3))	17.5 (14-22)
ALT, IU/L, (median(Q1-Q3))	16 (13-22.5)
Lökosit sayısı, 10 ⁹ /L, (mean ± SD)	8.1±2.7
Hemoglobin, g/dL, (mean ± SD)	13±1.7
Hematokrit, %, (mean ± SD)	39.1±4.8
Platelet sayısı, 10 ⁹ /L, (mean ± SD)	273.5±79.8

Kısaltmalar: SD, standart deviasyon; AKŞ, açlık kan şekeri; KOAH, kronik obstrüktif akciğer hastalığı; SVDD, sol ventrikül diyastolik disfonksiyon; SVDK, sol ventrikül duvar kalınlaşması; SVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

Tablo-2: Kullanılan antihipertansif tedaviler

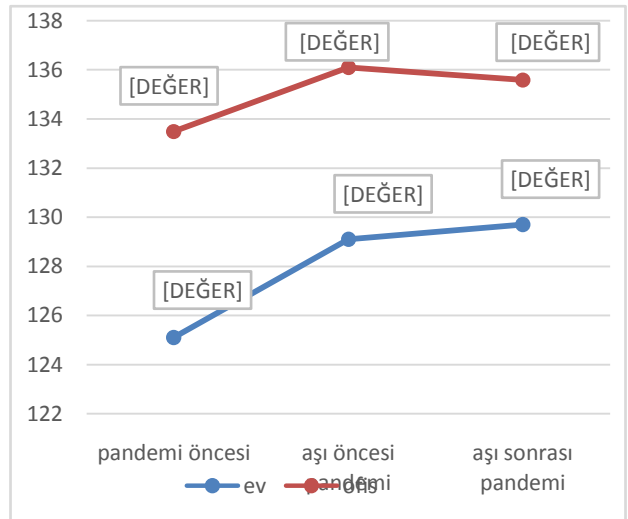
İlaçlar	Veriler , n=196 (%)
ACE-i	75 (38.3)
ARB	86 (43.9)
DH-CCB	62 (31.6)
NDH-CCB	12 (6.1)
Beta-bloker	93 (47.4)
Alfa-bloker	12 (6.1)
Spironolakton	9 (4.6)
Tiazid diüretik	90 (45.9)
Loop diüretik	17 (8.7)
İndapamid	17 (8.7)
NSAİİ	13 (6.6)
Oral antidiyabetik	56 (28.6)
İnsülin	15 (7.7)
Asetilsalisilik asit	83 (42.3)
P2Y12 inhibitörü	37 (18.9)
Varfarin	12 (6.1)
DOAK	16 (8.2)

Kısaltmalar: ACE-i, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB, anjiyotensin-2 reseptör blokeri; DH-CCB, dihidropridin kalsiyum kanal blokeri; DOAK, direkt oral antikoagülan; NDH-CCB, dihidropridin olmayan kalsiyum kanal blokeri; NSAİİ, steroid olmayan anti-inflamatuvar.

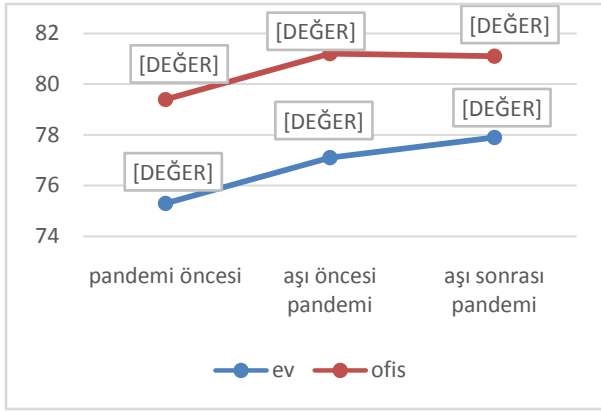
Tablo-3: Hastaların kan basıncı değerleri ve bunları etkileyebilecek faktörler.

Değişkenler	Veriler n=196
Pandemi öncesi ev ortalama sistolik KB, (mean ± SD)	125.1±12.6
Pandemi öncesi ev ortalama diyastolik KB, (mean ± SD)	75.3±9.7
Pandemi öncesi ofis sistolik KB, (mean ± SD)	133.5±16.5
Pandemi öncesi ofis diyastolik KB, (mean ± SD)	79.4±10.9
Aşı öncesi ev ortalama sistolik KB, (mean ± SD)	129.1±14.1
Aşı öncesi ev ortalama diyastolik KB, (mean ± SD)	77.1±9.8
Aşı öncesi ofis sistolik KB, (mean ± SD)	136.1±16.4
Aşı öncesi ofis diyastolik KB, (mean ± SD)	81.2±12.1
Aşı sonrası ev ortalama sistolik KB, (mean ± SD)	129.7±13.7
Aşı sonrası ev ortalama diyastolik KB, (mean ± SD)	77.9±9.9
Aşı sonrası ofis sistolik KB, (mean ± SD)	135.6±16.9
Aşı sonrası ofis diyastolik KB, (mean ± SD)	81.1±11.2
Pandemi öncesi anksiyete varlığı, n (%)	20 (10.2)
Pandemide anksiyete artışı, n (%)	6 (3.1)
Pandemide anksiyete başlangıcı, n (%)	9 (4.6)
Pandemide ilave antihipertansif ihtiyacı, n (%)	36 (18.4)
Pandemide antihipertansif ilaca erişim sorunu, n (%)	26 (13.3)
Aşı öncesi hipertansif atak, n (%)	26 (13.3)
Aşı sonrası hipertansif atak, n (%)	17 (8.7)
Aşı sonrası allerjik reaksiyon, n (%)	3 (1.5)
Covid-19 enfeksiyonu, n (%)	16 (8.2)

Kısaltmalar: SD, standart deviasyon; KB, kan basıncı



Grafik-1: Dönemlere göre ev ve ofis sistolik kan basıncı değişimleri



Grafik-2: Dönemlere göre ev ve ofis diyastolik kan basıncı değişimleri

Tartışma

Covid-19 pandemi döneminde, ev ve ofis kan basıncı değerleri pandemi öncesi döneme göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak artarken, CoronaVac aşısı sonrası bu değerlerde anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

2019 Aralık ayında Çin'de başlayan covid-19 pandemisi, hala tüm dünyada yayılmaya ve ölümlere neden olmaya devam etmektedir. Covid-19 enfeksiyonunun insanlar üzerindeki direkt hasarları dışında, oluşturduğu pandemi sürecine sekonder gelişen hastalıklarında morbidite ve mortalite üzerine önemli etkileri olmuştur. Covid-19 pandemisi bir doğal afet gibi görülmekte ve pandemi ile ilişkili hastalıklar afet sonrası gelişen hastalıklarla benzer tutulmaktadır (7). Daha önce yaşanan büyük doğal afetler sonrasında hipertansiyonla ilişkili kardiyovasküler hastalıkların önemli oranda arttığı bildirilmiştir (8). Afet sonrası yaşanan fiziksel ve psikolojik stres, sempatik sinir sistemini aktive ederek kan basıncını ve tromboza yatkınlığı artırır. Bu nedenle hipertansiyonun tetiklediği inme, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve aort diseksiyonu gibi kardiyovasküler hastalıklar afet sonrası sık görülür (7-10). Covid-19 pandemisi başladıktan sonra yapılan birçok çalışmada toplumun hemen her kesiminde anksiyete ve korkunun arttığı saptanmıştır (11,12). Özellikle daha önce psikiyatrik rahatsızlığı olanlarda, kadınlarda, kronik hastalığı bulunanlarda ve kentte yaşayanlarda bu semptomlar daha fazla görülmüştür (13). Çalışmamızda da daha önce anksiyete öyküsü olanların %30'unda semptomlarda artış, 9 hastada ise pandemi döneminde yeni başlayan anksiyete bozukluğu saptanmıştır. Bu post-travmatik durumlar sempatik aktiviteyi artıran en önemli neden olmuştur. Afet sonrası dönemlerde olduğu gibi, pandemide de günlük aktivitelerin değişmesi sirkadiyen ritmin bozulmasına ve uyku bozukluklarına neden olarak sempatik aktiviteyi ve glukokortikoid salınımını tetikler (9,10,14). Pandemi döneminde, sempatik hiperaktivite ve glukokortikoid salınımının artışıyla birlikte diyetle tuz alımının artması kan basıncı artışının başlıca sebepleri olmuştur. Ayrıca pandemi dönemindeki kısıtlamalar fiziksel aktivitenin azalmasına, yeme alışkanlıklarının değişmesine ve kilo artışına yol açarak tansiyon regülasyonunu olumsuz yönde etkilemiştir.

2019 yılında yayınlanan kardiyovasküler hastalıklardan primer korunma kılavuzu, erişkinlerin kardiyovasküler hastalıklardan korunması için haftada en az 150 dk orta yoğunlukta yada 75 dk şiddetli yoğunlukta aerobik fiziksel egzersiz yapmasını önermektedir (15).

Ancak pandemi döneminde dünya genelinde uygulanan karantina sebebiyle fiziksel aktivite önemli ölçüde azalmıştır (16).

Karantina döneminin özellikle ilk altı ayında uygulanan sıkı kısıtlamalar nedeniyle taze besinler yerine paketlenmiş ve dondurulmuş gıdalara yönelim olmuş ve bu durum diyetle tuz alımını artırmıştır (7,16). Pandemi sürecinde tansiyon regülasyonunu etkileyen diğer önemli bir durum da antihipertansif tedaviye ulaşım ve uyumdur. Özellikle karantina sürecinin başlangıcında bazı hastalar kullandıkları ilaca ulaşım sorunu yaşamış, bu durum tedaviye uyumu ve tansiyon regülasyonunu olumsuz yönde etkilemiştir. Çalışmamızda da hastaların yaklaşık %13'ü kullandığı ilaca erişimde sorun yaşadığını ve en az bir doz tedaviyi atladığını belirtmiştir. Daha önce deprem felaketi sonrası yapılan bazı araştırmalarda, afetten 4-6 hafta sonra kan basıncının ortalama 5-25 mmhg yükseldiği saptanmıştır. Bu yükseklik özellikle yaşlı ve tuz hassasiyetinin arttığı metabolik sendrom, obezite ve kronik böbrek yetmezliği gibi hastalıkları olanlarda uzun süre devam etmiştir (9,10,17).

Çalışmamıza dahil olan hastaların kan basıncı yüksekliklerinin ne kadar devam edeceği ve pandemi sonrası düzeliş düzelmeyeceği henüz cevaplanamayacak bir sorudur. SARS-CoV-2 virüsünün ACE-2 reseptörlerine aşırı miktarda bağlanmasıyla hücre içi ACE-2 down-regülasyona uğrar, anjiyotensin-2 yıkımı azalır ve AT-1 reseptör aktivasyonu artar (4,5). Bu durum covid-19 enfeksiyonu sırasında hipertansif yanıtı neden olabilir.

Çalışmamızda, CoronaVac aşısının bu tarz bir mekanizma ile tansiyon yüksekliğine neden olup olmayacağını da araştırdık ve aşı öncesi ve sonrası dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir tansiyon farkı saptamadık. Ancak 16 (%7.6) hastanın aşından sonraki ilk 15 gün içerisinde hipertansif atakla hastaneye başvurduğunu gözlemledik. Bu iki durum birlikte değerlendirildiğinde aşının genel olarak tansiyon regülasyonunu etkilemediğini ancak erken dönemde hipertansif yanıt açısından dikkatli olunması gerektiğini söyleyebiliriz. Aşıların akut dönem yan etkilerini inceleyen geniş çaplı bir çalışmada aşı sonrası tansiyon yüksekliği hastaların %2.3'ünde görülmüştür (18). Ancak bu çalışma aşıları alt gruplara göre ayırmadığı için CoronaVac verileri bilinmemektedir. Çalışmamızda hastaların %82'si ACE-İ yada ARB kullanmaktaydı. Pandemi döneminin başında ACE-İ ve ARB'lerin kullanımıyla ilgili çelişkili çalışmalar rapor edilmiştir. Bazı çalışmalar (19) bu ilaçların zararlı olduğunu, bazıları (20) nötr etkili olduğunu, bazıları (21) ise yararlı olduğunu bildirmiştir. Bunun üzerine Avrupa Kardiyoloji Derneği Hipertansiyon Konseyi bir rapor yayınlarak; güncel veriler ışığında başka bir neden yoksa hastaların mevcut antihipertansif tedavilerinin kesilmemesini ve değiştirilmemesini önermiştir (22).

Çalışmanın kısıtlılıkları; çalışmamızdaki en önemli kısıtlılık pandemi öncesi kan basıncı değerlerinin geriye dönük olarak elde edilmesidir. Ev kan basıncı değerlerinin hastalar tarafından farklı tansiyon cihazlarıyla ölçülmesi standardizasyonu azaltan bir kısıtlılık olabilir. Kan basıncı takibinde ambulator tansiyon holterinin kullanılmaması bir kısıtlılık olarak görülebilir ancak yapılan çalışmalar ev kan basıncı ölçümlerinin en az holter takibi kadar değerli olduğunu ve hastaların tedaviye uyumunu ve klinik sonuçları olumlu yönde etkilediğini göstermiştir (23-25). Son olarak aşı sonrası erken dönemde görülen hipertansif atakların oluşum mekanizması bu çalışmada araştırılmamıştır.

Sonuç

Covid-19 pandemisi kronik hipertansif hastaların kan basıncını artırmıştır. CoronaVac aşısının genel olarak tansiyon regülasyonu üzerine olumsuz bir etkisi olmamıştır ancak aşı sonrası ilk 15 günlük dönemde hipertansif atak açısından dikkatli olunmalıdır.

Kaynaklar

1. Wu Z, McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* . 2020;323(13):1239–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648.
2. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response; Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020; 41: 145–151.
3. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*.2020;323(16):1574–1581. doi:10.1001/jama.2020.5394.
4. Zores F, Rebeaud M.E. COVID and the Renin-Angiotensin System: Are Hypertension or Its Treatments Deleterious? *Front. Cardiovasc. Med*. 2020; 7: 71.
5. Oudit G.Y, Kassiri Z, Jiang C, Liu P.P, Poutanen S.M, Penninger J.M, Butany, J. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur. J. Clin. Investig*. 2009; 39: 618–625.
6. Williams B, Mancia G, Spiering E, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018; 36:1953-2041.
7. Narita K, Hoshida S, Tsoi K, et al. Disaster hypertension and cardiovascular events in disaster and COVID-19 pandemic. *j Clin Hypertens*. 2021;23:575–583.
8. Aoki T, Fukumoto Y, Yasuda S, et al. The Great East Japan Earthquake disaster and cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2796-2803.
9. Kario K. Disaster hypertension-its characteristics, mechanisms, and management. *Circ J*. 2012;76(3):553-562.
10. JCS, JSH, and JCC Joint Working Group. Guidelines for disaster medicine for patients with cardiovascular diseases (JCS 2014/JSH 2014/JCC 2014)-Digest version. *Circ J*. 2016;80(1):261-284.
11. Liu N, Zhang F, Wei C, et al. Prevalence and predictors of PTSS during COVID-19 outbreak in China hardest-hit areas: Gender differences matter. *Psychiatry Research*.2020;287: 112921. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112921>
12. Zhang Y, Ma ZF. Impact of the COVID-19 pandemic on mental health and quality of life among local residents in Liaoning Province, China: A cross-sectional study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*.2020; 17(7):2381. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072381>
13. Özdin S, Bayrak Özdin Ş. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender. *International Journal of Social Psychiatry*. 2020;66(5):504-511.
14. Geng F, Fan F, Lei MO, Simandi I, Liu X. Sleep problems among adolescent survivors following the 2008 Wenchuan earthquake in China: a cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(1):67-74.
15. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>.
16. Mattioli AV, Puviani MB, Nasi M, Farinetti A. COVID-19 pandemic: the effects of quarantine on cardiovascular risk. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2020; 74:852–855.
17. Kario K, Matsuo T, Ishida T, Shimada K. “White coat” hypertension and the Hanshin-Awajii earthquake. *Lancet*. 1995;345(8961):1365.
18. Ahamad M, Aktar S, Uddin J, et al. Adverse effects of COVID-19 vaccination: machine learning and statistical approach to identify and classify incidences of morbidity and post-vaccination reactivity. *medRxiv*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.16.21255618>.
19. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; 5:811–8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
20. Zhang G, Wu Y, Xu R, Du X. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors on disease severity and mortality in patients with COVID 19: a meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;93(4): 2287-2300. doi: 10.1002/jmv.26695.
21. Ssentongo AE, Ssentongo P, Heilbrunn ES, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and the risk of mortality in patients with hypertension hospitalised for COVID 19: systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2020; 7:e001353. doi: 10.1136/openhrt-2020-001353
22. Hypertension ECo. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACEInhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).
23. Breaux-Shropshire TL, Judd E, Vucovich LA, Shropshire TS, Singh S. Does home blood pressure monitoring improve patient outcomes? A systematic review comparing home and ambulatory blood pressure monitoring on blood pressure control and patient outcomes. *Integr Blood Press Control*. 2015;8:43-49.
24. Cappuccio FP, Kerry SM, Forbes L, Donald A. Blood pressure control by home monitoring: meta-analysis of randomised trials. *Br Med J*. 2004;329(7458):145–148.
25. Ogedegbe GO, Boutin-Foster C, Wells MT, Allegrante JP, Isen AM, Jobe JB, Charlson ME. A randomized controlled trial of positive-affect intervention and medication adherence in hypertensive African Americans. *Arch Intern Med*. 2012;172(4): 322–326.

Besin Alerjili İnfantlarda Laboratuvar Testlerinin Karşılaştırılması

Comparison of Laboratory Tests in Infants with Food Allergy

Özlem SANCAKLI* 0000-0003-2489-4021

*Başkent Üniversitesi, İzmir Zübeyde Hanım
Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi: Özlem SANCAKLI

Başkent Üniversitesi, İzmir Zübeyde Hanım Uygulama
ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye

E-posta: sancakliozlem@yahoo.com

Öz

Giriş: Son yıllarda tüm dünyada besin alerjisi sıklığı artmıştır. Besin alerjilerinde tanı, deri testleri ve besin yükleme testleri ile konulur. Ancak alerjik hastalıkların değerlendirilmesinde birinci basamakta genellikle IgE ve tam kan sayımı kullanılmaktadır. Çalışmamızda 1 yaş altı besin alerjili çocuklarda birinci basamak laboratuvar testlerinin karşılaştırılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Eylül 2018–Eylül 2019 tarihleri arasında pediatrik alerji polikliniğinde besin alerjisi tanısı ile izlenen 0-1 yaş arası çocuklarda yapılan kesitsel bir çalışmadır. Anne ve çocuğa ait demografik veriler olgu rapor formuna kaydedilmiştir. Hasta takip dosyalarından alerji saptanan besinler, tam kan sayımı parametreleri (total lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısı, eozinofil yüzdesi, MPV), total IgE ve IgG sonuçları alınmıştır. Nötrofil sayısı lenfosit sayısına bölünerek nötrofil lenfosit oranı (NLO), trombosit sayısı lenfosit sayısına bölünerek trombosit lenfosit oranı (TLO) hesaplanmıştır. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza yaş ortancası 5 ay (minimum-maksimum, 1-12), E/K oranı 1 olan toplam 156 hasta alındı. Olguların %24,4'ü ürtiker/anjioödem, %35,9'u alerjik proktokolit, %39,7'si atopik dermatit idi. Total IgE'nin en yüksek olduğu grup ürtiker/anjioödem idi ($p<0.001$). Tüm gruplarda eozinofili (>4) vardı ve en yüksek eozinofil yüzdesi ürtiker/anjioödem grubunda idi, fakat istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.788$). Atopik dermatitli hastaların %69,4'ünde IgG değeri <-1 SD idi ($p=0.005$).

Sonuç: Alerjik hastalıklarının araştırıldığı birinci basamak testlerinde sadece IgE yüksekliğine göre karar verilmesi, yanlış pozitif ya da yanlış negatif değerlendirilmelere neden olabilmektedir. Şüpheli olgular mutlaka ileri tanı testleri için alerji polikliniklerine yönlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Besin alerjisi, çocuk, IgE, ortalama trombosit hacmi, nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı

Abstract

Introduction: In recent years, the prevalence of food allergy has increased all over the world. Skin tests and food challenge tests are used in the diagnosis of food allergies. However, patients are usually evaluated with immunoglobulins and blood count before being referred to allergy outpatient clinics. In our study, we aimed to compare primary laboratory tests in infants with food allergies.

Materials and Methods: Our study is a cross-sectional study conducted in children aged 0-1 years who were followed up with a diagnosis of food allergy in the pediatric allergy outpatient clinic between September 2018 and September 2019.

Geliş Tarihi: 01/09/2021

Kabul Tarihi: 07/11/2021

Demographic data of the mother and child were recorded in the patient form. Food allergy, blood count parameters (total leukocyte, neutrophil, lymphocyte and platelet count, eosinophil percentage, mean platelet volume), total IgE and IgG results were recorded in the patient follow-up form. NLR was calculated by dividing the neutrophil count by the lymphocyte count, and TLR was calculated by dividing the platelet count by the lymphocyte count. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: A total of 156 patients with a median age of 5 months (minimum-maximum, 1-12) and a M/F ratio of 1 were included in our study. 24.4% of the cases were urticaria/angioedema, 35.9% were allergic proctocolitis, 39.7% were atopic dermatitis. The group with the highest total IgE was urticaria/angioedema ($p < 0.001$). All groups had eosinophilia ($> 4\%$) and the highest percentage of eosinophils was in the urticaria/angioedema group, but there was no statistical difference ($p = 0.788$). IgG value was < -1 SD in 69.4% of patients with atopic dermatitis ($p = 0.005$).

Conclusion: In the investigation of food allergies in primary laboratory tests, making a decision based on IgE elevation alone may cause false positive or false negative diagnoses. Patients with suspected food allergy should be referred to allergy outpatient clinics.

Keywords: Food allergy, child, IgE, mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio

Giriş

Son yıllarda tüm dünyada besin alerjisi sıklığı artmış, özellikle bir yaş altı çocuklarda prevalansın %10'lara kadar yükseldiği gösterilmiştir (1). Besin alerjileri oluş mekanizmalarına göre farklı klinik bulgularla ortaya çıkabilir. IgE aracılı besin alerjilerinde, mast hücrelerinden salınan mediatörlere bağlı olarak ürtiker/anjioödem (Ü/AÖ), anafilaksi gibi erken tip reaksiyonlar; non-IgE besin alerjilerinde, T hücrelerinden salınan mediatörlere bağlı olarak proktokolit (APK), enterekolit gibi geç tip reaksiyonlar görülür. Miks tip reaksiyonlarda ise klinik bulgular her iki mekanizma ile de oluşabilir. Atopik dermatit (AD) ve eozinofilik gastrointestinal hastalıklar mikst tip besin alerjilerine örnektir. Besin alerjilerinin tanısında erken tip reaksiyonlarda spesifik IgE (sIgE), deri prick testi (SPT) ve oral besin yükleme testi (OPT), geç tip reaksiyonlarda ise atopi yama testi (APT) ve oral besin yükleme testleri kullanılır. Tanıda altın standart "oral besin yükleme" testidir (2). Total IgE alerjik hastalıkların tanısında yer almasa da, özellikle birinci basamakta sık kullanılan bir yöntemdir (3). IgE düzeyi, alerjik hastalıklar dışında parazitozlar gibi bazı hastalıklarda da yükselirken, değer normal olması geç tip alerjik reaksiyonları dışlamaz (4). Total lökosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı, nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı (TLO), ortalama trombosit hacmi (MPV) son yıllarda araştırılan inflamasyonu gösteren non-invazif belirteçlerdir. Pek çok kronik hastalıkta bu parametrelerin hastalık aktivasyonunu gösterebileceğine dair çalışmalar yapılmıştır (5-9).

Çalışmamızda farklı klinik bulgular ve farklı immünolojik mekanizmalarla oluşan 1 yaş altındaki besin alerjili çocuklarda birinci basamak testleri ve inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Eylül 2018-Eylül 2019 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi, İzmir Zübeyde Hanım Uygulama ve Araştırma Merkezi, Pediatrik Alerji Polikliniği'nde besin alerjisi tanısı ile izlenen 0-1 yaş arasındaki çocuklarda yapılan kesitsel bir çalışmadır. Hastalar klinik bulgularına göre erken tip reaksiyonu olan Ü/AÖ'li hastalar (IgE aracılı), geç tip reaksiyonu olan APK'li hastalar (Non-IgE aracılı) ve miks tip reaksiyonu olan AD'li hastalar olarak gruplandırıldı. Anne ve çocuğa ait demografik veriler olgu rapor formuna kaydedildi. Hasta takip dosyalarından alerji saptanan besin sayısı ve adı, tam kan sayımı parametreleri (total lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısı, eozinofil yüzdesi, MPV), total IgE ve IgG sonuçları olgu rapor formuna kaydedildi. Nötrofil sayısı lenfosit sayısına bölünerek NLO, trombosit sayısı lenfosit sayısına bölünerek TLO hesaplandı. IgG değerleri hem mg/dl hem de Türk çocukları için belirlenen referans değerlerine göre; normal, < -1 standart sapma (SD) ve < -2 SD olarak verildi (10). Değerlendirme sırasında hastalık alevlenmesi olan veya alerjik hastalıklar dışında ek kronik hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylandı (Proje no: KA18/251). Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapılan çalışmamızda, tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

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

Bulgular

Çalışmamıza yaş ortancası 5(6) (minimum-maksimum, 1-12), E/K oranı 1 olan toplam 156 hasta alındı. Olguların %24,4'ü Ü/AÖ, %35,9'u APK, %39,7'si AD tanısıyla takiptiydi. Olguların %39,1'i inek sütü, %26,9'u yumurta, %23,7'si inek sütü ve yumurta, 10,3'ü çoklu besin alerjisi tanısı ile izlenmekteydi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

APK'li hastaların yaş ortancası Ü/AÖ ve AD olan hastalara göre daha küçüktü ($p<0,001$). En sık alerji saptanan besinler Ü/AÖ'li hastalarda yumurta (%39,5), APK'li hastalarda inek sütü (%76,8), AD'li hastalarda yumurta (%43,5) idi. Total IgE'nin en yüksek olduğu grup Ü/AÖ idi ($p<0,001$). Tüm gruplarda hastaların en az yarısında eozinofili (>4) vardı. En yüksek eozinofil ortanca değeri AD grubunda idi, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,788$). MPV, TLO oranlarının en yüksek olduğu grup AD idi, ancak gruplar arasında fark yoktu. AD'li hastaların %69,4'ünde IgG değeri yaşa göre <-1 SD idi ($p=0,005$). Hastalar alerji saptanan besin tipi ve sayısına göre gruplandırıldığında, laboratuvar sonuçlarında gruplar arasında fark saptanmadı. Çalışmamızda ayrıca NLO ve TLO düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu bulundu ($p<0,001$, $r=0,416$). Hastaların laboratuvar verilerinin besin alerjisi kliniklerine göre karşılaştırılması Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve klinik bulguları

Yaş (ay)*	5 [1-12]
Cinsiyet (Kız)†	78 (50,0)
Doğum şekli†	
Vajinal doğum	54 (34,6)
Sezaryen	102 (65,4)
Anne sütü ile beslenme†	142 (91,0)
Anne yaşı*	30,1 ± 4,7
Ailede atopik hastalık varlığı†	124 (79,5)
İlk bulgu zamanı (ay)*	2 [1-10]
Klinik bulgular†	
Ürtiker/Anjiyoödem, (IgE aracılı)	38 (24,4)
Alerjik proktokolit, (Non- IgE aracılı)	56 (35,9)
Atopik dermatit, (Miks tip)	62 (39,7)
Alerji saptanan besin†	
İnek sütü	61 (39,1)
Yumurta	42 (26,9)
İnek sütü ve yumurta	37 (23,7)
Çoklu besin (≥ 3 besin alerjisi)	16 (10,3)

*: ortanca [minimum-maksimum], †:n (%)

Tablo 2.Hastaların laboratuvar verilerinin besin alerjisi kliniklerine göre karşılaştırılması

	Ürtiker/Anjiyoödem (IgE aracılı)	Alerjik proktokolit (Non-IgE aracılı)	Atopik dermatit (Miks tip)	p
Yaş (ay)*	9 (4) [2-12]	4 (1) [1-6]	7 (7) [1-12]	<0,001
Cinsiyet (Kız)†	34 (60,7)	28 (45,2)	16 (42,1)	0.129
Alerji saptanan besin†				
İnek sütü	10 (26,3)	43 (76,8)	6 (9,7)	
Yumurta	15 (39,5)	2 (3,6)	27 (43,5)	
İnek sütü ve yumurta	8 (21,1)	9 (16,1)	19 (30,6)	<0,001
Çoklu besin (≥ 3 besin)	5 (13,2)	2 (3,6)	10 (16,1)	
Total lökosit sayısı, ($\times 10^3/\mu\text{l}$)‡	10,8 ± 3,4	9,5 ± 2,4	9,5 ± 2,9	0,092
Total nötrofil sayısı, ($\times 10^3/\mu\text{l}$)‡	2,4 ± 1,9	2,4 ± 1,0	2,3 ± 1,5	0,165
Total lenfosit sayısı, ($\times 10^3/\mu\text{l}$)‡	7,5 ± 2,4	6,8 ± 1,9	6,5 ± 2,1	0,084
Eozinofil, (%)*	4,6 [1,1-19,7]	4,0 [1,3-13,0]	5,0 [0,2-17,4]	0,788
Eozinofili>>4†	22 (57,9)	28 (50,0)	36 (58,1)	0,628
Trombosit sayısı, ($\times 10^3/\mu\text{l}$)‡	389,5 ± 127,8	385,9 ± 120,3	382,1 ± 93,1	0,938
Ortalama trombosit hacmi, (fl) ‡	8,6 ± 1,7	8,1 ± 1,8	8,8 ± 1,6	0,054
Nötrofil/Lenfosit oranı(NLO)*	0,3 [0,1-1,1]	0,3 [0,1-1,3]	0,3 [0,1-1,0]	0,261
Trombosit/Lenfosit oranı(TLO)*	48,6 [19,9-99,4]	57,5[17,3-114]	65,5 [14,3-113,0]	0,138
Total IgE, (IU/ml)*	23,5 [1-1251]	5,3 [1-78]	14,5 [1-1281]	<0,001
Total IgE yüksekliği, >+2SD†	24 (63,2)	14 (25,0)	31 (50,0)	0,001
IgG, (mg/dl)*	420 [182-911]	316 [139-616]	346 [168-924]	0,003
IgGpersantili (yaşa göre)†				
Normal	21 (55,3)	34 (60,7)	19 (30,6)	
<-1SD	11 (28,9)	20 (35,7)	33 (53,2)	0.005
<-2SD	6 (15,8)	2 (3,6)	10 (16,1)	

*:ortanca [minimum-maksimum]†: n (%),‡:ortalama ± standart sapma

Tartışma

Çalışmamızda farklı klinik bulguları olan bir yaş altı besin alerjili olan çocukların birinci basamak laboratuvar testlerini karşılaştırdık. Tüm gruplarda olguların en az %50'sinde klinik bulgulara eozinofilinin eşlik ettiği, IgE'nin APK'li olguların sadece dörtte birinde yükseldiği, AD'li hastaların yaklaşık üçte ikisinde ise IgG'nin <-1 SD olduğu saptandı. Çalışma gruplarımız arasında MPV, NLO, TLO değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Çalışmamızda IgE, Ü/AÖ ve AD gruplarının yaklaşık yarısında, APK'li olguların %25'inde yüksek iken, eozinofil yüzdesi, tüm gruplardaki hastaların yaklaşık yarısında yüksek idi. Günlük pratiğimizde, alerji polikliniğine sevk edilen hastaların büyük bir kısmının başvuru öncesi IgE düzeyine bakıldığı,yüksek çıkanların ileri tetkik için yönlendirildiğini gözlemlemekteyiz.

Oysa ki IgE yüksekliğinin, alerjik hastalıklara her zaman eşlik etmediği, alerjik hastalıkların farklı immünolojik mekanizmalarla da oluşabildiği, parazitozlar gibi bazı hastalıklarda da IgE'nin yükseldiği bilinmektedir (11,12). Özellikle APK gibi non-IgE besin alerjilerinde rehberlerde tanı için besin eliminasyonu ve besin yükleme testlerinin yapılması önerilmektedir (13). Ancak bazı çalışmalarda, bizim çalışmamıza benzer şekilde APK'li hastaların %43,8'inde eozinofili olduğu gösterilmiştir (14).

Yaşamın ilk aylarında bebeklerde anneden geçen IgG'ler mevcuttur, 4-6. aydan sonra bebekte immünglobulin üretimi başlar. Bu pencere döneminde bebeklerin IgG düzeylerinde bir düşme olur, kendi üretimlerinin başlamasıyla IgG düzeylerinde hızlıca yükselme görülür. Ancak, bazı çocuklarda yükselme hızı daha geç ve daha yavaş olabilir (15). İmmünglobulinlerin yaşa göre $<-2SD$ 'nin altında olması hipogamaglobulinemi olarak tanımlanır (15). Bazı atopik hastalıklar ile hipogamaglobulinemi birlikteliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Çelikoğlu ve ark. (16) çalışmasında AD'li hastalarda IgG düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, Breslin ve ark.'nın 6 olguyu içeren vaka serisinde ise ağır AD ve geçici hipogamaglobulinemi birlikteliği olduğu bildirilmiştir (17). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde AD'li grupta IgG düzeylerinin diğer besin alerjisi olan hastalara göre daha düşük olduğu, hastaların %53,2'inde IgG düzeylerinin $-1SD$ altında olduğu, %16,1'inde ise $-2SD$ altında olduğu saptanmıştır.

Ortalama trombosit hacmi, NLO ve TLO değerleri, inflamasyonu değerlendirmek için kullanılan, düşük maliyetli, birinci basamak sağlık hizmetlerinde bile kolayca hesaplanabilecek parametrelerdir. Pek çok çalışmada kronik hastalıklarda hastalık aktivasyonunda kullanılabileceği gösterilmiştir. Nacaroglu ve ark. (18) çalışmasında MPV'nin, APK'li çocuklarda kontrol grubuna göre, tolerans gelişmeyen çocuklarda tolerans gelişenlere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı yazarın farklı bir çalışmasında ise astım ataklarında MPV yüksekliği araştırılmış ve bir ilişki bulunamamıştır (19). Coşkun ve ark. çalışmasında ise astımı kontrol altında olan ve olmayan hastalar arasında MPV'de fark bulunamamıştır (20).

Doğru ve ark. çalışmasında ise AD'li hastalarda NLO değerlendirilmiş, AD'li hastalar ile kontrol grubu arasında fark bulunmamış, AD şiddeti ile NLO'nun ilişkili olduğu gösterilmiştir (19). Karaman ve ark. NLO'nun kronik ürtikerli hastalarda remisyon döneminde daha düşük olduğunu göstermiştir (20). Trombosit lenfosit oranı da NLO gibi inflamasyonu gösteren bir belirteçtir. Çalışmalarda miyokard infarktüsü hastalarda TLO yüksekliğinin mortalite ile ilişkili olduğu, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda TLO'nun inflamasyonu göstermede iyi bir belirteç olduğu, over kanserli hastalarda ise TLO'nun yaşam süresinde önemli bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur (23-25). Çalışmamızda gruplar arasında MPV, NLO, TLO oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Çalışmamızda 1 yaş altı besin alerjili çocuklarda ilk basamak testleri karşılaştırılmıştır. Kontrol grubumuzun olmaması çalışmamızın kısıtlılığıdır, ancak çalışmamız farklı klinikteki ve farklı mekanizmadaki besin alerjilerinde birinci basamak testlerinin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

Alerjik hastalıklarının araştırıldığı birinci basamak testlerinde sadece IgE yüksekliğine göre karar verilmesi, yanlış pozitif ya da yanlış negatif değerlendirilmelere neden olabilmektedir. Eozinofili varlığı çalışmamızda en belirleyici parametre olmuştur. MPV, NLO ve TLO oranlarının değerlendirilmesi, bazı alerjik hastalıklarda aktivasyonun gösterilmesine katkıda bulunabilir, ancak bu oranların rutin kullanımını önerilmesi için çok sayıda çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011 Mar;22(2):155-160.
2. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan;141(1):41-58.
3. Platts-Mills TAE, Schuyler AJ, Erwin EA, Commins SP, Woodfolk JA. IgE in the diagnosis and treatment of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jun;137(6):1662-1670.
4. Luker AJ, Lownik JC, Conrad DH, Martin RK. A newlook at IgE beyond allergies. *F1000Res*. 2019 May 24;8:F1000 Faculty Rev-736.
5. Bhat T, Teli S, Rijal J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11:55-59.
6. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med*. 2012;5(1):2.
7. Biyik M, Ucar R, Solak Y, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 25(4):435-441.
8. Uslu AU, Deveci K, Korkmaz S, et al. Is neutrophil/lymphocyte ratio associated with subclinical inflammation and amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever? *Biomed Res Int*. 2013; 2013:185317
9. Kayadibi H, Sertoglu E, Uyanik M, et al. Neutrophil lymphocyte ratio is useful for the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9631-9632.
10. Aksu G, Genel F, Koturoğlu G, Kurugöl Z, Kütükçüler N. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. *Turk J Pediatr*. 2006 Jan-Mar;48(1):19-24.
11. Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2016 Dec;16(12):751-765.
12. Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, Olisova O, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites—a systematic review. *Allergy*. 2016 Mar;71(3):308-322.
13. Lozinsky AC, Morais MB. Eosinophilic colitis in infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2014 Jan-Feb;90(1):16-21.
14. Ozen A, Baris S, Karakoc-Aydiner E, Ozdemir C, Bahceciler NN, Barlan IB. Outcome of hypogammaglobulinemia in children: immunoglobulin levels as predictors. *Clin Immunol*. 2010 Dec;137(3):374-383.
15. Celiksoy MH, Topal E, Sancak R, Catal F, Sogut A. Relationship between hypogammaglobulinemia and severity of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 Oct;113(4):467-469.
16. Breslin ME, Lin JH, Roberts R, Lim KJ, Stiehm ER. Transient hypogammaglobulinemia and severe atopic dermatitis: Open-label treatment with immunoglobulin in a caseseries. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2016 Jan;7(2):69-73.
17. Nacaroglu HT, Bahceci Erdem S, Durgun E, et al. Markers of inflammation and tolerance development in allergic proctocolitis. *Arch Argent Pediatr*. 2018 Feb 1;116(1):e1-e7.
18. Nacaroglu HT, Isguder R, Bahceci SE, et al. Can mean platelet volume be used as a biomarker for asthma? *Postepy Dermatol Alergol*. 2016 Jun;33(3):182-187.
19. Coşkun O, Ercan N, Bostanci I. The peripheral blood inflammatory patterns in the control levels of asthma in children. *J Asthma*. 2021 Mar;58(3):299-306.
20. Dogru M, Citli R. The neutrophil-lymphocyte ratio in children with atopic dermatitis: a case-control study. *Clin Ter*. 2017 Jul-Aug;168(4):e262-e265.
21. Karaman S, Turedi B. Neutrophil-lymphocyte ratio: a possible marker of remission in children with chronic spontaneous urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020 May-Jun;48(3):290-294.
22. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all cause mortality afternon-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34:326-334.
23. Turkmen K. Platelet-to-LymphocyteRatio: One of the novel and valuable platelet indices in hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2013;17:670.
24. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2012;23:265-273.

Posterior Stabilizasyon Cerrahisinde Uygulanan Antibiyotik Profilaksisinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Applied Antibiotic Prophylaxis in Posterior Stabilization Surgery

Muhammed Fatih SARI*0000- 0001-7200-8915

Mete RÜKŞEN** 0000-0002-0521-8143

Ali AKAY** 0000-0002-7187-398X

*Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı,Balıkesir

**Kent Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İzmir

Yazışma Adresi: Ali AKAY

e-mail: dr.aliakay@gmail.com

Kent Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği
Çiğli/İZMİR

Bu çalışmanın birinci hasta grubu sonuçları;

OP-SP.03-05 numarası ile XVI. World Congress of Neurosurgery WFNS, 20-25 August 2017, İstanbul 'da sözlü sunum olarak sunulmuştur.

Öz

Amaç: Bu çalışma farklı iki merkezde, spinal patolojilere yönelik posterior stabilizasyon ve dekompresyon ameliyatı uygulanan hastalarda, kullanılan profilaktik antibiyoterapinin etkinliğini değerlendirmek için yapılmıştır.

Hastalar ve Metod:Birinci grupta, 2011-2018 yılları arasında spinal patolojilerinin tedavisi sırasında 264 hastaya uygulanan 282 posterior dekompresyon ve stabilizasyon işleminin enfeksiyon oranları ile ikinci grupta başka bir merkezde 2017-2018 yılları arasında posterior dekompresyon yapılan 199 hastanın postoperatif enfeksiyon oranları karşılaştırılarak sunulmaktadır. Minumum 6 aylık takibi olan hastalar bu çalışmaya dahil edilmiştir. Enfeksiyon kliniği olan hastalara sedimentasyon (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri bakılmış, anlamlı yükseklik olan hastalara kontrastlı spinal magnetik rezonans görüntüleme yapılmıştır.

Bulgular:Birinci grupta komplikasyon olarak spondilodiskitis bir hastada gelişmiştir ve oranı %0,72'dir. İkinci grupta bu oran % 2.5 olarak daha yüksektir.

Sonuç:Bu çalışma tek merkezli randomize bir çalışma olmamasına rağmen intraoperatif rifamisin kullanımının enfeksiyon oranlarını düşürmede yardımcı olduğunu göstererek, literatüre katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Posterior stabilizasyon ,rifamisin, spondilodiskitis

Abstract

Objective:This study was conducted in two different centers to evaluate the effectiveness of prophylactic antibiotherapy used for posterior stabilization and decompression surgery for spinal pathologies.

Materials and Methods: In the first group, the infection rates of 282 posterior decompression and stabilization procedures applied to 264 patients during the treatment of spinal pathologies between 2011 and 2018 are compared with the postoperative infection rates of 199 patients who underwent posterior decompression between 2017 and 2018 in another center in the second group. The patients with a minimum 6-month follow-up period were included in the present study. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) level were measured in patients exhibiting infectious symptoms and patients with clinically significant values underwent spinal MR with contrast enhancement.

Results: In the first group, spondylodiscitis developed in one patient as a complication and its rate was 0.72%. In the second group, this rate is 2.5% higher.

Conclusion:Although this study is not a single-center randomized study, it contributes to the literature by showing that intraoperative use of rifamycin helps in reducing the infection rates.

Keywords: Posterior stabilization, rifamycin, spondylodiscitis

Geliş Tarihi: 23/02/2021

Kabul Tarihi: 20/08/2021

Giriş

Spinal cerrahi sonrası gelişen yüzeysel veya derin enfeksiyonlar spinal cerrahinin başarısını azaltan ve ciddi morbidite nedenidir. Basit diskektomi sonrasında gelişen enfeksiyon oranı %0,1- 3 arasında bildirilmektedir (1,2). İmplant kullanılan ameliyatlarda ise bu oran daha yükselerek %2,8-10 arasında bildirilmektedir (3-7). Posterior enstrümantasyon ameliyatlarında enfeksiyon oranındaki artış uzun ameliyat süresine, kanamanın fazla olması, yabancı cisim kullanılması gibi nedenlere bağlanabilir. Sıklıkla bu hastalar tekrar cerrahi girişime, uzamış yatış süresine ve uzun süre intravenöz(iv) antibiyotik tedavisine ihtiyaç duyarlar ve bunlarla ilişkili anlamlı tıbbi masraf ve morbidite görülür (8,9). Bu yazıda iki merkezde torako-lomber posterior stabilizasyon vedekompresyon ameliyatı için hastaya uygulanan intraoperatif ve postoperatif profilaktik antibiyoterapi yönteminin sonuçları ve enfeksiyon oranlarına etkisi sunulmaktadır.

Hastalar ve Metod

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun şekilde yapılmış olup,çalışmanın etik kurul onayı alınmıştır.

Birinci Grup Hasta

Özel İzmir Medikalpark Hastanesi ve Kent Hastanesinde 2011-2015 yılları arasında spinal dejeneratif, travmatik ve tümör patolojilerinin tedavisi sırasında 264 hastaya, 282posterior stabilizasyon ve dekompresyon ameliyat uygulanmıştır. Minimum 12 aylık takibi olan hastalar bu çalışmaya dahil edilmiştir.

İkinci Grup Hasta

Balıkesir Devlet Hastanesinde 2017-2018 yılları arasında spinal dejeneratif, travmatik ve tümör patolojilerinin tedavisi sırasında 199 hastaya posterior stabilizasyon ve dekompresyon ameliyat uygulanmıştır. Minimum 12 aylık takibi olan bu hastalar bu çalışmaya dahil edilmiştir.

Profilaktik Antibiyoterapi Protokolü

Her iki merkezde; hastalara indüksiyon sırasında 1gram sefazolin iv,penisilin alerjisi hastalara ise 500 mg siprofloksasine iv uygulanmıştır. Hastaların drenleri çekilinceye kadar hastane yatışları süresince 2*1gr sefuroksim veya 2*500 mg siprofloksasine iv antibiyoterapiye devam edilmiştir. Hastalar taburcu edildikten sonra peroral 500 mg sefuroksim veya siprofloksasine profilaksi olarak 10 güne tamamlanmıştır.

Birinci grup hastalardaek olarak iyatrojenik enfeksiyonu engellemek için tüm hastalarda, intraoperatif olarak kapanış öncesi cerrahi loj serum fizyolojik ile yıkandıktan loj içine içine 3*1,5 ml (125 mg) rifamisin ile irrigasyon yapılmıştır.

Dural Yaralanma ve Dren kullanımı

Her hastaya 15 nolu soft dren insizyonun kranial tarafından pertütan takılmıştır.

Laminektomi sırasında dural yaralanması olan vakalarda 5/0 yuvarlak iğne ipek sütürler ile tamir edilip, üzerine dura beriyeri olarak jel ve/veya yama kullanılmıştır. Drenden gelen sıvı 100 ml altına düştüğünde dren çekilmiştir. Drenden yüksek miktarda BOS gelişi olduğunda soft dren 6 saat aralıklarla aç-kapa yapılarak yine minimum 72 saatten sonra çekilmiştir.

PostoperatifDönem ve Takip

Hastalar postoperatif 12saat sonra mobilize edilmiş ve postoperatif dren çekildikten sonra hastaneden taburcu edilmiştir. Sütürler 14.günde alınmış ve postoperatif 10 gün antibiyotetapi uygulanmıştır. Hastalar ameliyat sonrası dönemde 14. gün, 1.ay, 3. ay, 6.ay ve 1. yıl düzenli takip edilmiştir. Bir yıldan sonra hastalar serbest bırakılmıştır. İyatrojenik enfeksiyon tanısı için ise; şiddetli bel ağrısı, radiküler ağrı, ateş gibi semptomları hastalara, eritrosit sedimentasyon rate (ESR) ve C-reaktif protein değerleri tetkik edilmiş, anlamlı yükseklik olan hastalara kontrastlı spinal magnetik rezonans görüntüle yapılmıştır.

Bulgular

Birinci gruptaki hastaların sonuçları

Birinci grupta olan 264 hastaya, 276 posterior stabilizasyon ve dekompresyon ameliyat uygulanmıştır. Ortalama yaş 64'dür. Hastaların 170'i kadın 94 'ü erkektir.

9 hasta daha önce başka merkezlerde posterior enstrümantasyon ameliyatı geçirmiş olmasına rağmen, yeni gelişen enstrümanlarla veya hasta ile ilgili nörolojik problemler nedeniyle revizyon ameliyatı geçirmişlerdir.

11 hastanın ise ilk ameliyatı aynı merkezde olup postoperatif dönemde gelişen vida malpozisyonu, nörolojik defisit gibi nedenlerle toplam 12 revizyon ameliyatı yapılmıştır.

276 posterior stabilizasyon ve dekompresyon ameliyatında 2 hastada enfeksiyon görülmüş olup, bu oran %0,72'dir. Bir hastada lomber epidural abse, bir hasta da ise spondilodiskitis tanıları labarotuar ve radyolojik tetkiklerle ispatlanmıştır. Bu hastaların enstrümanları çıkarılıp enfeksiyon hastalıkları uzmanlarına konsülte edilip iv antibiyoterapi tedavileri düzenlenmiştir. Hastaların revizyon ameliyatlarında alınan kültürlerinde üre olmamıştır. Hastalar iv geniş spektrumlu antibiyoterapi ile tedavi edildikten ve enfeksiyon göstergeleri normal sınırlara döndükten, 3 ay sonra tekrar stabilizasyon ameliyatları ile tedavi edilmişlerdir.

İkinci gruptaki hastaların sonuçları

İkinci grupta olan 199 hastaya posterior stabilizasyon ve dekompresyon ameliyat uygulanmıştır. Ortalama yaş 55.6'dır. Hastaların 131'i kadın 68 'i erkektir.

Üç hastaya daha önce posterior enstrümantasyon ameliyatı uygulanmış olup yeni gelişen nörolojik defisit veya enstrümanlarla ilgili sorun nedeniyle opere edilmişlerdir.

10 hasta daha önce lomber diskopati ve dar kanal tanılarıyla opere edilmiş olup, yeni gelişen patoloji nedeniyle hastaya posterior stabilizasyon ve dekompresyon ameliyatı gereksinimi doğmuştur.

199 posterior dekompresyon ve stabilizasyon ameliyatında 5 hastada spondilodiskit ve abse gibi derin yara yeri enfeksiyonu görülmüş olup bun oran %2.5'dir.11 hastada yüzeyle yeri enfeksiyonu görülmüş olup bu oran enfeksiyon oranı %5.5 'dir. Üç hastada yara yeri revizyonu yapılmış olup enfeksiyon hastalıkları uzmanı konsültasyonu ile tedaviler düzenlenmiştir.

Tartışma

Torakolomber enstrümantasyonla spinal füzyon cerrahisi sonrası derin yara enfeksiyonları potansiyel felaket sonuçları ile çok önemli komplikasyonlardır. Enstrümente edilmiş hastalarda gelişen iyatrojenik enfeksiyonlar, hastalarda yüksek morbidite oranlarına ve yüksek maliyetli tedavilere sebep olmaktadır. Özellikle ileri yaş, kronik böbrek yetmezliği, diyabetik, immun sistemi zayıf hastalarda riskler daha yükselmektedir. Bu sebeple spinal cerrahide antibiyotik profilaksisi çok önemlidir. İyatrojenik enfeksiyonları engellemek için bir çok yöntem enfeksiyon oranlarını azaltmak için kullanılmaktadır.

Cerrahi enfeksiyonlarda en sık izole edilen etken Staphylococcus aureus'tur.. Popülasyonun yaklaşık %20'sinin S. Aureus taşıyıcısı olduğu ve taşıyıcılarda iyatrojenik enfeksiyon sıklığının daha fazla olduğu gözönüne alınırsa bu durumun önemi anlaşılır. Nitekim bazı ülkeler düzenli olarak sağlık personelinin MRSA taşıyıcılığı açısından taramakta ve taşıyıcılar ameliyathanelere girememektedir.Mupirocin burun pomadı burun yoluyla taşıyıcılığı %80-90 oranında ortadan kaldırılabilmektedir. Nazal S. Aureus taşıyıcılığı saptanan hastalarda (PCR ile) klorheksidin duşuyla kombine edilen nazal mupirocin cerrahi enfeksiyon oranını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (10).Tek merkezli randomize ve kontrolü çalışmada profilaksi için iv sefazolin yanında ek olarak vancomisin tozun cerrahi kapanış öncesinde cerrahi loja uygulanmasının iyatrojenik enfeksiyon oranını %2,6'dan %0,2 ye düşürdüğünü göstermişlerdir (12).

Borkhuu ve ark.ları serebral palsi hastalarında spinal füzyon sonrası gentamisin-yüklü allogreftlerin derin yara enfeksiyonu oranlarını azalttığını bildirdiler (3).

Mastronardi ve ark.ları yaptıkları iki merkezli çalışmada diskektomi sonrasında; cerrahi lojun salinle veya rifamisin ilave edilmiş salinle irrigasyonun spondilodiskitis oranları arasında fark olmadığını belirtmişlerdir (12).

Birinci grup hastalarda cerrahi lojun antibiyotikle yıkanmasında rifamisin seçilmiştir. Çünkü rifamisin hem gram negatif, hemde gram pozitif bakterilere etkili bir antibiyotiktir. İyatrojenik diskitis etkenleri içinde en çok görülen etken olan staphylococci türlerine karşı etkilidir. Rifamisin aynı zamanda düşük maliyetli bir antibiyotiktir. Rifamisin kullanılmasına bağlı, alerjik reaksiyon ve yan etki görülmemiştir. Bu serideki iyatrojenik enfeksiyon oranı %0,72 olarak bulunmuştur. İkinci grup hastaların ameliyatında cerrahi loj rifamisin ile yıkanmamıştır. Bu seride derin yara yeri enfeksiyonu oranı %2,5 olarak bulunmuştur.

Literatüre göre %2.5 kabul edilebilir enfeksiyon oranları arasında olmasına rağmen, birinci gruptakienfeksiyon oranına göre daha yüksektir.

Spinal cerrahi sonrasında füzyon amacıyla yapılan ameliyatların komplikasyonu olarak gelişen enfeksiyonların hasta ciddi morbidite ve yüksek maliyetli tedavilere yol açmaktadır. Genel literatür bilgisi postoperatif dönemde 24 saat sonrasında, profilaktik antibiyotik kullanımının antibiyotik direncini artırdığını savunmaktadır. Fakat gelişen vahşi spinal enfeksiyonlarda kullanıcak intravenöz 2'li veya 3'lü geniş spektrumlu antibiyoterapinin direnç gelişimini daha da arttırdığı aşıkardır.

Bu çalışma tek merkezli randomize bir çalışma olmamasına rağmen intraoperatif rifamisin kullanımıyla enfeksiyon oranlarını düşürmede yardımcı olduğunu göstererek, literatüre katkı sağlamaktadır.

Kaynaklar

1. Ebeling U, Kalbarczyk H, Ruelen HJ. Microsurgical reoperation following lumbar disc surgery. J Neurosurgery 1989;70:397-404.
2. Greenberg MS, Handbook of neurosurgery. 3rd edition. Florida, Greenberg Graphics, Inc., 1994:292-98.
3. Borkhuu B, Borowski A, Shah SA, Littleton AG, Dabney KW, Miller F. Antibiotic-loaded allograft decreases the rate of acute deep wound infection after spinal fusion in cerebral palsy. Spine 2008;33:2300 – 04.
4. Massie J, Heller AG, Abittol JJ, McPherson D, Garfin SR. Post operative posterior spinal wound infections. Clin Orthop Relat Res 1992;284: 99 – 108.
5. Rehtine GR, Bono PL, Cahill D, Bolesta MJ, Chrin AM. Postoperative wound infection after instrumentation of thoracic and lumbar fractures. J Orthop Trauma 2001; 15:566 – 69.
6. Sponseller PD, LaPorte DM, Hungerford MW, Eck K, Bridwell KH, Lenke LG. Deep wound infections after neuromuscular scoliosis surgery: a multi-center study of risk factors and treatment outcomes . Spine 2000;25:2461 – 66.
7. Hodges SD, Humphreys SC, Eck JC, Covington LA, Kurzynske NG. Low postoperative infection rates with instrumented lumbar fusion. South Med J 1998; 91:1132 – 36.
8. Pull ter Gunne AF, Cohen DB. Incidence, prevalence, and analysis of risk factors for surgical site infection following adult spinal surgery. Spine 2009;34:1422 – 28
9. Noskin GA, Rubin RJ, Schentag JJ, Kluytmans J, Hedblom ED, Jacobson C ,et al. National trends in Staphylococcus aureus infection rates: impact on economic burden and mortality over a 6-year period (1998–2003). Clin Infect Dis 2007; 45:1132 – 40.
10. Bode LGM, Kluytmans JAJW, Wertheim HFL, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Roosendaal R, et al. Preventing Surgical-Site Infections in Nasal Carriers of Staphylococcus aureus. The new england journal of medicine (NEJM) 2010;362(1):9-17.
11. Sweet FA, Roh M, Sliva C. Intrawound Application of Vancomycin for Prophylaxis in Instrumented Thoracolumbar Fusions: Efficacy, Drug Levels, and Patient Outcomes. Spine 2011;36(24):2084–88.
12. Mastronardi L, Rychlicki F, Tatta C, Morabito L, Agrillo U, Ducati A. Spondylodiscitis after lumbar microdiscectomy: effectiveness of two protocols of intraoperative antibiotic prophylaxis in 1167 cases. Neurosurg Rev. 2005;28(4):303-7.

Rahimiçi Araç Kullanımının Sıvı Bazlı Sitolojiye Yansıyan Bulguları

The Findings Of The Use Of Intrauterine Device Reflected in Liquid-Based cytology

Selma ŞENGİZ ERHAN* 0000-0001-8810-8806

*İstanbul Prof Dr Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Patoloji Bölümü, İstanbul

Yazışma Adresi; Selma ŞENGİZ ERHAN

İstanbul Prof Dr Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Patoloji Bölümü /İstanbul

E-Mail: selmaserhan@hotmail.com

Öz

Amaç: Rahimiçi aracın (RİA) kontrasepsiyon etkinliği yanında, kadın genital sistemin florasının değişmesine ve lokal irritasyon etkisi ile hücrelerde reaktif değişikliklere neden olabilmektedir. Nadir olarak izleyebildiğimiz amorf yapı ve psammom benzeri cisimcikleri içeren kalsifiye yapılar da bulguları arasındadır. Çalışmamızda sıvı bazlı sitolojik (SBS) yaymalarda saptanan epitel hücreleri ve floradaki değişikliklerin RİA kullanımı ile ilişkisi irdelendi.

Gereç ve yöntemler: Rahim içi araç kullanan 427 ve kullanmayan 252 olguya ait Papanicolaou boyalı sıvı bazlı sitolojik yayma değerlendirildi. Gruplar arasında genital enfeksiyon ve reaktif-displazik hücresel değişiklikler ve kalsifiye yapılar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Orta derecede inflamasyon, spesifik etkenlerden aktinomiçes benzeri bakteri (ABB), trikomonas vaginalis ve mikst tip flora ile kalsifiye yapılar sadece RİA kullanan olgularda izlenirken, papiller yapı ve vakuollü hücreler RİA kullanan olgularda daha yüksek oranda saptandı. Ayrıca inflamasyon yoğunluğu arttıkça kalsifiye yapıların görülme oranı ve kalsifiye yapılara sahip olgularda enfeksiyöz ajanı olarak kandida türleri anlamlı olarak yüksekti. RİA kullanım süresi ile kalsifiye yapı ve flora değişiklikleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Epitelyal hücre anormallikleri (EHA) ile RİA kullanımı arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Sıvı bazlı sitolojik yaymalarda RİA kullanımına bağlı inflamasyon ve vajinal flora değişikliği yanısıra, EHA de izlenebilir. Sadece RİA kullanan olgularda saptanan kalsifiye yapılar bize ABB gibi, klinik bilgisine ulaşamadığımız olgunun RİA kullanıyor olabileceğini düşündürebilir. Sitomorfolojik özelliklerin yorumlanmasını kolaylaştırabilir.

Anahtar Kelimeler: Rahimiçi araç, reaktif hücresel değişiklikler, kalsifiye yapılar

Abstract

Introduction: Besides causing contraception, intrauterine device (IUD) can cause reactive changes in cells by causing a local irritation effect and changing the flora of female genital system. The rarely observed amorphous structure, and calcified structures including bodies like psammoma are among findings. In our study, we examined the relationship between changes in epithelial cells and flora detected in liquid-based cytologic smearing, and IUD use.

Materials&methods: Papanicolau-stained smears of 427 cases using IUD, and 252 cases not using IUD were examined. The genital infection, reactive-dysplastic cellular changes and calcified structures were statistically compared between groups.

Geliş Tarihi: 10/06/2021

Kabul Tarihi: 09/09/2021

Results: While intermediate inflammation, actinomyces-like bacteria (ALB), trichomonas vaginalis, mixed type flora and structures calcified were only observed in cases using only IUD, papillary structure and vacuole cells were detected to be higher in IUD-using cases. Moreover, frequency of observing calcified structures increased with inflammation density, and candida species were significantly higher as an infectious agent in cases with calcified structures. There was a statistically significant relationship between length of using IUD, and calcified structures and changes in flora. There wasn't any significant relationship between epithelial cell abnormalities (ECA) and IUD use.

Conclusion: Inliquid-based cytologic smearings, ECA can be observed besides inflammation and changes in vaginal flora due to IUD use. The calcified structures in cases using solely IUD may indicate that cases like ALB, whose clinical information is in accessible, may be using IUD. It may facilitate interpretation of cytomorphological features.

Keywords: Intrauterine device, reactive cellular changes, calcified structures

Giriş

Kontrasepsiyon yöntemlerinden biri olan rahim içi araç (RİA), uzun süreli kullanıma uygun, hayli etkili ve güvenli bir yöntemdir (1). Kontrasepsiyon etkinliği yanında, kadın genital sistem florası ve hücreler üzerinde değişikliklerde neden olabilmektedir. Metaplazi, sitoplazmik vakuol içeren hücreler, multinükleer dev hücreler, intrauterin araç (İUA) hücreleri lokal irritasyon etkisi ile ortaya çıkan değişikliklerdendir (2,3). Ayrıca atipik glandüler ve atipik skuamöz hücreler de mekanik irritasyona ikincil olarak izlenebilir (4). Nadir de olsa görebileceğimiz bir bulgu kalsifiye yapılar ile psammom benzeri cisimciklerdir (PBC). Çalışmalar bu yapıların RİA yüzeyini kaplayan ve zamanla kalsifikleşen tabakadan kaynaklandığını göstermektedir (5,6).

Sıvı bazlı sitoloji, yeterliliği ve servikal intraepitelyal lezyonları saptamada hayli efektif oluşu nedeniyle konvansiyel smear yerine geçen ve uzun süredir uygulanan alternatif bir tarama yöntemidir (7,8). Bu yöntem ile inflamasyon, kan ve kötü fiksasyona bağlı nedenlerle sonuçlanan "yetersiz" ya da "inceleme için sınırdan elverişli" tanımlı smear sayısında azalma saptanmıştır (7). Ayrıca temiz bir zemin ile spesifik etkenlerin daha çok saptanmasına da olanak sağlayabilmektedir (7,8).

Çalışmamızda sıvı bazlı sitolojik smearlerde, RİA'nın epitel hücreleri ve flora üzerine etkilerinin değerlendirilmesi ve kalsifiye yapılar ile PBC'in RİA kullanımı ile ilişkisini irdelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmada 2016-2017 yılları arasında RİA kullanan ve kullanım süreleri bilinen olgular ile RİA kullanmayan randomize olarak seçilmiş olgulara ait Papanicolaou boyalı preparatlar, Bethesda 2014 kriterlerine göre tekrar gözden geçirildi (9).

Preparatlar inflamasyon (yoğunluğuna göre hafif, orta ve şiddetli), spesifik etkenler (aktinomiçes benzeri bakteri (ABB), bakteriyel vajinozis (BV), kandida türleri ve trikomonas vaginalis (TV)), skuamöz ve glandüler hücrelerde meydana gelen epitelyal hücre anormallikleri (EHA) açısından incelendi. EHA de, önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler (ASC-US), yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonun ekarte edilemediği atipik skuamöz hücreler (ASC-H), düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (DDSIL), yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (YDSIL) ve atipik glandüler hücreler (AGC) açısından incelendi. Preparatlar ayrıca skuamöz metaplazi (SM) ve tubal metaplazi (TM), sitoplazmik dev vakuollü hücreler, multinükleer dev hücreler, papiller yapılar, YDSIL'ı taklit eder tarzda dar sitoplazmalı, düzensiz kromatin dağılımına sahip iri nükleuslu İUA hücreleri ile kalsifiye yapılar ve PBC'ler açısından da değerlendirildi.

Etik kurul onamı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (12.09.2017 tarih ve 718 sayılı karar).

İstatistiksel Analiz

RIA kullanan ve kullanmayan olgular arasındaki kategorik verilerin karşılaştırmaları, Ki-Kare ve Ki-Kare koşullarının sağlanmadığı durumlarda Fisher's exact testi kullanılarak yapıldı. Sitolojik incelemede saptanan diğer bulgulara göre kalsifiye yapıların görülme oranlarının karşılaştırılması da Ki-Kare testi kullanılarak yapıldı.

RIA kullananlarda kullanmayanlara göre anlamlı olarak yüksek görülen parametrelerin, RIA kullanım süresi ile ilişkili olup olmadığını ortaya koymak için lojistik regresyon analizi yapıldı. Lojistik regresyon analiz sonuçları, %95 güven aralığı ile tahmini rölaf risk (odds ratio) ve anlamlılık (p) değeri şeklinde ifade edildi. Bütün istatistiksel testler SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, USA)'da yapıldı ve tüm testlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

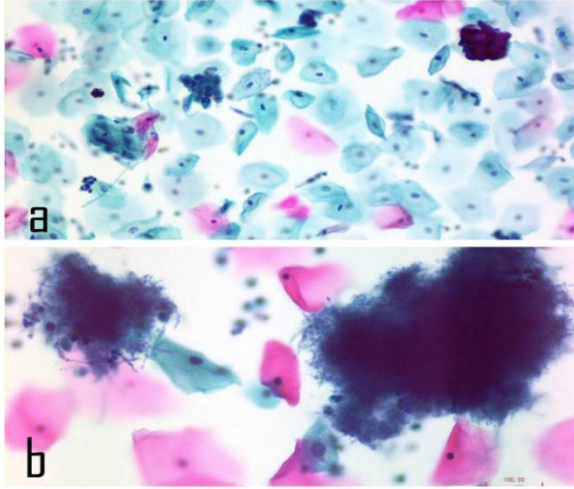
Olgulara ait genel özellikler

Çalışmamızda RİA kullanan 427 (%62.9) olgu, RİA kullanmayan 252 (%37.1) olgu mevcuttu.

RİA kullanan olguların yaş ortalaması 38.7 ± 7.4 ve RİA kullanmayan olguların yaş ortalaması 37.7 ± 7.7 idi. İki grup arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p = 0.094$).

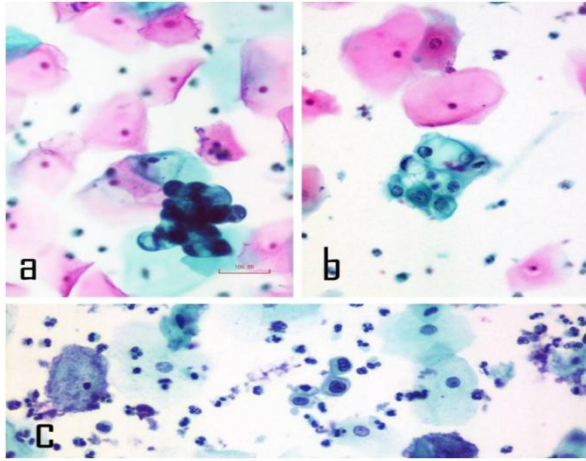
Olgulara ait sitomorfolojik bulgular

RİA kullanmayan olgularda inflamasyonun gözlenmemesi, RİA kullanan olgularda da orta derecede inflamasyon varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$). Spesifik etkenler içinde kandida türleri (Resim 1a) ve BV her iki grupta izlenirken, ABB (Resim 1b), TV ve mikst tip flora (ABB+BV, kandida türleri+BV) sadece RİA kullanan olgularda gözlemlendi. Bu etkenler arasında özellikle ABB (%21.1) ve mikst tip flora (%14.1) anlamlı olarak yüksek oranda saptandı.



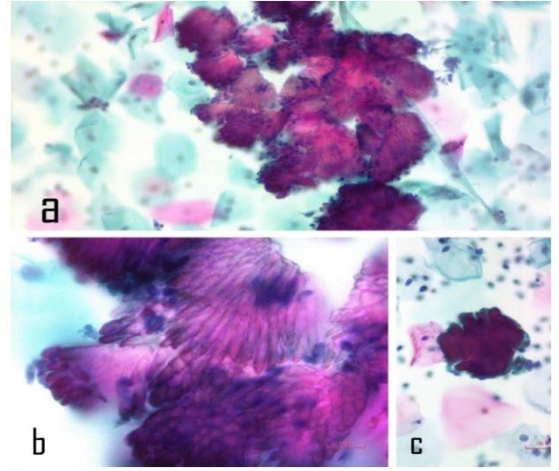
Resim 1: Spesifik etken a: Kandida ve kalsifiye yapı (PAP, x200), b: Aktinomiçes benzeri bakteri (PAP, x400).

Reaktif hücresel değişiklikler içinde papiller yapı (Resim 2a) ve vakuollü hücreler (Resim 2b) RİA kullanan olgularda daha yüksek oranda saptandı ($p<0.001$). İUA hücreleri ise RİA kullanan olguların 4'ünde izlendi (Resim 2c), ancak anlamlı bir ilişki saptanmadı.



Resim 2: Reaktif hücresel değişiklikler a: Papiller yapı (PAP, x400), b: Vakuollü sitoplazmalı hücreler (PAP, x400), c: İntrauterin araç hücreleri (PAP, x400).

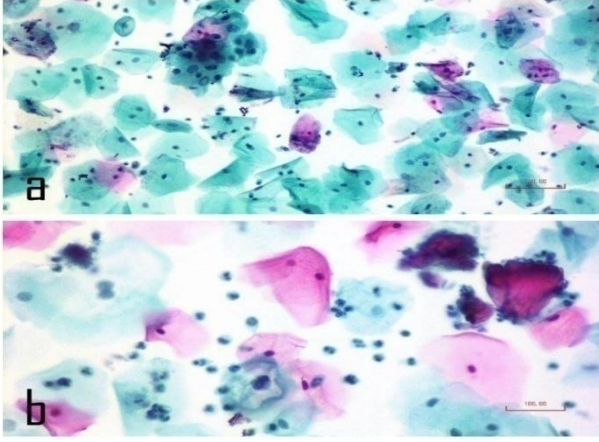
Kalsifiye yapılar sadece RİA kullanan olgularda izlendi (amorf yapı; %47.5, PBC %0.7 ve amorf yapı+PBC; %4.5) ($p<0.001$) (Resim 3). RİA kullanan olgularda ise kalsifiye yapılar izlenmedi.



Resim 3: Kalsifiye yapılar a-b: Fragmanlar halinde amorf kalsifiye yapılar (PAP, x200 ve x1000), c: Psammom benzeri cisimcik (PAP, x400).

Çalışmada inflamasyon yoğunluğu arttıkça kalsifiye yapıların görülme yüzdesinin anlamlı olarak arttığı görüldü ($p<0.001$). Kalsifiye yapılarla sahip olgularda da spesifik etkenler içinde kandida türleri anlamlı olarak yüksek orandaydı ($p=0.01$). Ayrıca papiller yapılar ile kalsifiye yapılar arasında da anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0.001$).

RİA kullananlarda EHA'den ASC-US (%2.8), DDSIL (%2.6), ASC-H (%0.9) ve AGC (%0.2) izlendi (Resim 4). YDSIL izlenmedi. ASC-US RİA kullanan olgularda daha yüksek orandaydı, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu olguların 3-4 yıllık takiplerinde de RİA kullanan olgulardan 4'ünde (DDSIL tanılı bir olgunun 1 yıl sonraki servikal biyopsisi servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) I, ASC-H tanılı bir olgunun 2 yıl sonraki servikal biyopsisi CIN III tanısı alırken, DDSIL tanılı bir olgunun 4 yıl sonra ve ASCUS tanılı bir olgunun 1 yıl sonraki smearleri ASCUS tanısı ile sonuçlandı) ve RİA kullanan olgulardan 3'ünde (DDSIL tanılı olgulardan birinin 2 yıl sonraki servikal biyopsisi CIN I, bir diğerinin 4 yıl sonraki vulva biyopsisi kondiloma akuminatum tanısı alırken, ASCUS tanılı bir olgunun 3 yıl sonraki smeari DDSIL olarak sonuçlandı) EHA saptandı. EHA açısından bu olgular progresyon göstermekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.



Resim 4: Epitelyal hücre anormallikleri a: ASC-US (PAP, x200), b: DDSIL (PAP, x200).

RIA kullanan ve kullanmayan olguların smearlerinde saptanan bulgulara ait sonuçlar ve karşılaştırılmaları Tablo 1’de verildi.

Tablo 1: RIA kullanan ve kullanmayan olgularda elde edilen sonuçlar ve karşılaştırılması

		RIA(-) (n=252)	RIA (+) (n=427)	p
İnflamasyon varlığı	Yok	35 (%13.9)	6 (%1.4)	<0.001*
	Hafif	136 (%54)	183 (%42.9)	0.005
	Orta	79 (%31.3)	217 (%50.8)	<0.001*
	Şiddetli	2 (%0.8)	21 (%4.9)	0.003
	ABB	0 (%0)	90 (%21.1)	<0.001*
Flora değişikliği	TV	0 (%0)	3 (%0.7)	0.299
	Kandida türleri	28 (%11.1)	52 (%12.2)	0.677
	BV	27 (%10.7)	45 (%10.5)	0.943
	Mikst tip flora	0 (%0)	60 (%14.1)	<0.001*
	SM	70 (%27.8)	153 (%35.8)	0.031
Reaktif hücresel değişiklikler	TM	3 (%1.2)	4 (%0.9)	0.75
	SM+TM	3 (%1.2)	15 (%3.5)	0.08
	Dev hücre	5 (%2)	25 (%5.9)	0.02
	Papiller yapı	22 (%8.7)	91 (%21.3)	<0.001*
	Vakuollü hücre	17 (%6.7)	72 (%16.9)	<0.001*
Kalsifikasyon varlığı	İUA hücreleri	0 (%0)	4 (%0.9)	0.30
	Yok	252 (%100)	202 (%47.3)	<0.001*
	PBC	0 (%0)	3 (%0.7)	0.299
	Amorf yapı	0 (%0)	203 (%47.5)	<0.001*
	Amorf yapı+PBC	0 (%0))	19 (%4.5)	<0.001*
Epitelyal hücre anormallikleri	ASC-US	17 (%6.7)	12 (%2.8)	0.014
	DDSIL	4 (%1.6)	11 (%2.6)	0.397
	YDSIL	0 (%0)	0 (%0)	
	ASC-H	0 (%0)	4 (%0.9)	0.302
	AGC	0 (%0)	1 (%0.2)	1.000

RIA: Rahimiçi araç, ABB: Aktinomyces benzeri bakteri, TV: Trikomonas vaginalis, BV: Bakteriyel vajinozis, SM: Skuamöz metaplazi, TM: Tubal metaplazi, İUA: İntrauterin araç, PBC: Psammom benzeri cisimcikler, ASC-US: Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler, DDSIL: Düşük dereceli servikal intraepitelyal lezyon, YDSIL: Yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyon, ASC-H: YDSIL ekarte edilemeyen atipik skuamöz hücreler, AGC: Atipik glandüler hücreler. *p<0.05

RİA kullanım süresi ile ilişkili parametreler

RIA kullanan olgularda kullanım süresi medyan değeri 72 ay (36 - 120 ay (25.persentil)-(75.persentil)) idi. RİA kullanım süresi ile kalsifiye yapı (p=0.007) ve flora değişiklikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p<0.001). Buna göre RİA kullanımının bir birim artışı (1 aylık kullanım) kalsifiye yapıyı 1.005 kat arttırdığı, flora değişikliklerini ise 1.102 kat arttırdığı saptandı.

RIA kullanımına bağlı olarak anlamlı artış olduğu tespit edilen parametrelerin RIA kullanım süresine göre yapılan risk değerlendirmeleri Tablo 2’de verildi.

Tablo 2: RIA kullanım süresinin (ay); kalsifiye yapılar, inflamasyon, flora değişikliği, epitelyal hücre anormallikleri ve reaktif hücresel değişiklikler üzerine lojistik regresyon analizi ile yapılan risk değerlendirmesi

RIA kullanım süresi (ay)			
Sonuç	OR (OddsRatio)	%95 Güven Aralığı	p
Kalsifiye yapı varlığı	1.005	1.001-1.009	*0.007
İnflamasyon varlığı	1.008	0.990-1.026	0.394
Flora değişikliği	1.012	1.007-1.016	*<0.001
Epitelyal hücre anormallikleri	0.993	0.984-1.001	0.086
Reaktif hücresel değişiklikler	1.002	0.998-1.005	0.29

RIA: Rahimiçi araç

Tartışma

RIA ile oluşan yabancı cisim reaksiyonu ve buna bağlı gelişen sekonder değişiklikler inflamatuvar yanıtı neden olmakta ve sonuçta kadın genital sistem florası bozulmaktadır (10). Ayrıca RIA’nın kendisinin de mikroorganizmalar için rezervuar fonksiyonu sağladığı ve yüzeyinde oluşan kalsifiye tabakanın bakteriyel ve fungal enfeksiyon olasılığını arttırdığı bildirilmektedir (11). Literatürde RIA kullanan olgularda spesifik servikovajinal enfeksiyonun %29 oranında izlendiği belirtilmektedir (10,12).

Sıvı bazlı sitoloji ile inflamasyon, kan ve mukus gibi değerlendirmeyi etkileyecek etkenler en aza indirgenmekte ve dolayısıyla bu yöntem daha temiz bir zeminde spesifik etkenlerin daha çok saptanmasına olanak sağlayabilmektedir (7,8). Çalışmamızda RIA varlığı ile orta derecede inflamasyon arasında anlamlı bir ilişki gözlemlendi. Saptadığımız spesifik servikovajinal enfeksiyon oranı literatür verilerinin hayli üstünde olup, %58.6 idi. Bu yüksek oran bulunduğumuz bölgenin sosyoekonomik düzeyini yansıtır olabileceği gibi, literatürde de belirtildiği gibi kullandığımız sıvı bazlı sitoloji yönteminin olumlu etkisine bağlı olabilir.

RİA kullananlarda saptanan spesifik servisit etkenleri sırasıyla BV (%7.1-42), TV (%7.6-32), kandida türleri (%6.4-28) ve ABB (%2-11.7) olarak bildirilmiştir (13-16). Çalışmamızda ise RİA kullanan olgularda ABB daha sık olmak üzere, kandida türleri, BV ve TV saptanan etkenlerdi. Ayrıca ABB+BV ve kandida türleri+BV'den oluşan mikst tip flora da bulgular arasında yer aldı. Özellikle ABB ve mikst tip flora anlamlı olarak yüksek oranda saptandı. Çalışmalardan birinde sıvı bazlı sitoloji yöntemi ile ABB tanılı vaka sayısının daha çok saptandığı bildirilmiştir (7). Çalışmamızda da benzer bir bulgu olarak saptadığımız ABB oranının yüksek olması, kullandığımız sıvı bazlı sitoloji yöntemiyle ilişkili olabilir. Çalışmamızda ayrıca RİA kullanım süresi ile flora değişikliği arasında da anlamlı bir ilişki bulundu. Böylece süre arttıkça saptanan flora değişikliği oranında artış gözlemlendi.

RİA, lokal irritasyon ve basınç etkisi ile reaktif hücresel değişiklikler oluşturma etkisine de sahiptir (3,9). Hücresel değişiklikler arasında SM ve TM, papiller yapılar, multinükle dev hücreler, sitoplazmasında balon benzeri vakuol içeren hücreler ve İUA hücreleri sayılabilir (17,18). YDSİL benzeri ve bazen de bizzarre görünümü olabilen İUA hücrelerinin ana kaynağının endometrial yüzey epiteli olduğu vurgulanmaktadır (3,9). Çalışmamızda da bulgularımız literatür verileri ile uyumlu olup, bu bulgular içinde daha çok SM, papiller yapılar ve vakuollü hücreler izlendi. Papiller yapılar ve vakuollü hücreler RİA kullanan olgularda kullanmayan olgulara göre anlamlı olarak daha yüksekti. İUA hücreleri ise RİA kullanan 4 olguda saptandı.

Reaktif hücresel değişiklikler yanısıra, RİA kullanan olguların yaymalarında amorf kalsifiye yapılar ve nadir olarak da PBC'ler saptanabilir. Çalışmalar bu yapıların RİA yüzeyini kaplayan zamanla kalsifikleşen tabakadan kaynaklı olduğunu göstermektedir (4-6). İnflamasyonun kalsifiye tabaka oluşumunu hızlandırdığı ve kullanım süresi arttıkça RİA yüzeyinde daha geniş depozitlerin görüldüğü de çalışmalarda bildirilmektedir (11). RİA kullanan olguların %1.4'ünde izlenen PBC'in kronik salpenjit, tüberküloz endometriti, endometrial hiperplazi ve polip, peritoneal endosalpingiozis ve ovaryan inklüzyon kistleri gibi benign durumlarla da ilişkili olduğu belirtilmektedir (5,19,20).

Ayrıca over ve daha az oranda endometrial ve peritoneal neoplazileri yansıtır olması bakımından da PBC varlığı ayrı bir önem taşır (19). Çalışmamızda saptadığımız kalsifiye yapılar sadece RİA kullanan olgularda izlendi ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıydı. Literatürde de belirtildiği gibi (16), çalışmamızda kalsifiye yapılara sahip olgularda kandida etkeni daha yüksek orandaydı. İnflamasyon yoğunluğunun artışı ve papiller yapılar ile kalsifiye yapılar arasında da anlamlı bir ilişki izlendi. Ayrıca RİA kullanım süresi ile kalsifiye yapı arasında da anlamlı ilişki gözlemlendi. Buna göre kullanım süresi arttıkça kalsifiye yapının daha çok izlendiği saptandı.

RİA'nın bir etkisi de mekanik irritasyon olup, buna sekonder smearlerde atipik glandüler ve atipik skuamöz hücreler izlenebilir (4). Çalışmalarda yaygın görüş skuamöz atipi gelişiminde RİA'nın etkisinin olmadığı yönündedir (21,22). Ancak literatürde uzamış kullanım süresine bağlı displazi gelişimine zemin hazırladığı yönünde görüşler bildiren çalışmalar da vardır (23). Çalışmamızda EHA içinde ASC-US RİA kullanmayan grupta daha yüksek oranda saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 3-4 yıllık takiplerinde de, RİA kullanan olguların 4'ünde ve RİA kullanmayan olguların 3'ünde EHA saptandı.

Sonuç olarak sıvı bazlı sitolojik smearlerde RİA kullanımına bağlı inflamasyon ve vajinal flora değişikliği yanısıra mekanik irritasyona ikincil olarak EHA de izlenebilir. Sadece RİA kullanan olgularda saptadığımız kalsifiye yapılar bize ABB gibi, klinik bilgisine ulaşamadığımız olgunun RİA kullanıyor olabileceğini düşündürülebilir. Bu durum sitomorfolojik özelliklerin yorumlanmasında, hastanın takibinde ve hastaya gereksiz girişimin önlenmesinde yol gösterici olabilir.

Kaynaklar

- 1-The ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterin devices and intrauterine systems. Hum Reprod Update 2008;14(3):197-208.
- 2-Pillary B, Gregory ARA, Subbiah M. Cytopathologic changes associated with intrauterine contraceptive devices: A review of cervico-vaginal smears in 350 women. Med J Malaysia 1994;49(1):74-77.
- 3-Gupta PK, McGraft C. Microbiology, inflammation and viral infections. In: Bibbo M, Wilbur D, editors. Comprehensive cytopathology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008.pp 91-129.
- 4-Koss LG, Melamed MR. Benign disorders of the uterine cervix and vagina. In: Koss LG, Melamed MR, editors. Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.pp 241-278.
- 5-Boon ME, Kirk RS, De Graaff Guilloud JC. Psammoma bodies and some opportunistic infections detected in cervical smears of women fitted with an IUD. Contracept Deliv Syst 1981;2(3):231-236.
- 6-Barter JF, Orr JW, Holloway RW, Hatch KD, Shingelton HM. Psammoma bodies in a cervicovaginal smear associated with an intrauterine device. A case report. J Reprod Med 1987;32(2):147-148.
- 7-Cheung ANY, Szeto EF, Leung BSY, Khoo U, Ng AWY. Liquid-based cytology and conventional cervical smears: A comparison study in an Asian screening population. Cancer Cytopathol 2003;99:331-335.
- 8-Fremont-Smith M, Marino J, Griffin B, Spencer L, Bolick D. Comparison of the SurePath™ liquid-based papanicolaou smear with the conventional papanicolaou smear in a multisite direct-to-vial study. Cancer Cytopathol 2004;102:269-279.
- 9-Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda system for reporting cervical cytology. Definitions, criteria, and explanatory notes. Nayar R, Wilbur DC, editors. 3rd ed. Springer: Switzerland: 2015.
- 10-Kaliterna V, Kucisec-Tepes N, Pejkoic L, Zavorovic S, Petrovic S, Barisik Z. An intrauterine device as a possible cause of change in the microbial flora of the female genital system. J Obstet Gynaecol Res 2011;37(8):1035-1040.
- 11-Patai K, Berenyi M, Sipos M, Noszal B. Characterization of calcified deposits on contraceptive intrauterine devices. Contraception 1998;58:305-308.
- 12-Ferraz do Lago R, Simoes JA, Bahamondes L, Camargo RPS, Perrotti M, Monteiro I. Follow up of users of intrauterine device with and without bacterial vaginosis and other cervicovaginal infections. Contraception 2003;68:105-109.
- 13-Baris II, Arman Karakaya Y. Effects of contraception on cervical cytology: data from Mardin City. Turk Patoloji Derg 2013;29(2):117-121.
- 14-Findik RB, Guresci S, Unluer AN, Karakaya J. Evaluation of nonneoplastic findings on vaginal smears with comparison of intrauterine devices and oral contraceptive pill effects. Turk J Med Sci 2013;43:299-303.
- 15-Öcak S, Çetin M, Hakverdi S, Dolapcioglu K, Gungoren A, Hakverdi AU. Effects of intrauterine device and oral contraceptive on vaginal flora and epithelium. Saudi Med J 2007;28(5):727-731.
- 16-Demirezen S, Dirlik OO, Berksaç MS. The association of Candida infection with intrauterine contraceptive device. Cent Eur J Public Health 2005;13(1):32-34.
- 17-Aydın O, Polat A, Tataroglu C. Atipik bir servikovajinal smearde rahim içi araç öyküsü varsa? Turk Patoloji Derg 2003;19(3-4):57-59.
- 18-Kazerooni T, Mosalae A. Does contraceptive method change the Pap smear finding? Contraception 2002;66(4):243-246.
- 19-Misdradi J, Vaidya A, Tambouret RH, Duska L, Bell DA. Psammoma bodies in cervicovaginal cytology specimens: a clinicopathological analysis of 31 cases. Gynecologic Oncology 2006;103:238-246.
- 20-Muntz HG, Goff BA, McGonigle K, Isacson C. The significance of psammoma bodies in screening cervical cytologic smears. Am J Obstet Gynecol 2003;188(6):1609-1612.
- 21-Castellsague X, Diaz M, Vaccarella S, ve ark. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. Lancet Oncol 2011;12(11):1023-1031.
- 22-Daniilidis A, Balaouras D, Nasioutziki M, ve ark. Long term follow up of women using reversible contraceptive methods-Conclusions from combining data of 3 different audits. Gynecol Obstet 2013;3(4):1000164.
- 23-Misra JS, Engineer AD, Das K, Tandon P. Cervical carcinogenesis and contraception. Diagn Cytopathol 1991;7(4):346-352.

Comparison Between Carpal Tunnel Syndrome and Individuals With Symptoms Of Obsessive-Compulsive Disorder

Karpal Tünel Sendromu ile Obsesif Kompulsif Hastalık Semptomları Arasındaki İlişki

Meliha GÜNDAĞ PAPAĞER*0000-0003-1271-9023

Anas ABDALLAH* 0000-0003-3600-089x

M.Hakan SEYİTHANOĞLU* 0000-0002-6072-0347

Engin CAN* 0000-0002-1343-0443

Yıldızhan ŞENGÜL** 0000-0002-5087-9944

Aygül TANTİK PAK** 0000-0002-7414-3800

*Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hastanesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, İstanbul,
Türkiye

**Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi: Meliha GÜNDAĞ PAPAĞER

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Nöroşirurji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-Mail: melihagundag34@gmail.com

Öz

Amaç: Karpal Tünel Sendromu (KTS) en sık görülen periferik sinir tuzak nöropatisidir ve genel popülasyonun %3'ünde görülür. Bu çalışmanın amacı, KTS'li hastalarda Moudsley Obsesif Kompulsif Envanteri (MOKE) ile temizlik kompulsiyonu semptomları ile KTS arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Metod: Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Nöroşirurji Polikliniğine başvuran 60 KTS'li hasta ile 60 sağlıklı kontrol grubu değerlendirildi. Nörolojik muayene, elektrofizyolojik bulgular, Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs (LANSS) ile nöropatik ağrı varlığı, MOKE ile Obsesif Kompulsif Hastalık belirtileri, Beck Anksiyete Envanteri (BAE) ile anksiyete düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: Anksiyete düzeyleri ile KTS arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p > 0.005$). MOKE ruminasyon, kontrol ve şüphe alt ölçekleri ile KTS arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p > 0.005$). Hasta grubu kontrol grubuna göre daha yüksek MOKE temizlik alt ölçeği puanına sahipti ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0.008$). Hasta grubu kontrol grubuna göre daha yüksek MOKE yavaşlık alt ölçeği puanına sahipti ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0.004$).

Sonuç: Temizlik takıntısı bulguları olan bireylerde artan el bilek hareketleri, KTS oluşumu riski ile ilişkilidir. Çalışmamız çok fazla seviyede olan el bilek fleksiyon/ekstansiyon hareketlerinde azalmanın KTS vakalarını azaltabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Karpal Tünel Sendromu, LANSS, Obsesif Kompulsif Hastalık

Abstract

Objective: Carpal tunnel syndrome (CTS) is the most common peripheral nerve entrapment neuropathy and is seen in 3 % of the general population. The aim to this study was examine the relationship between the symptoms of cleaning compulsion with using Moudsley obsessive compulsive inventory (MOCI) and patients with CTS.

Methods: Sixty patients with CTS and 60 healthy controls were evaluated in Bezmialem Vakıf University Faculty of Medicine Neurosurgery Clinic. Neurological examination, Electrophysiological findings, the presence of neuropathic pain evaluated by the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs (LANSS) , the symptoms of obsessive- compulsive disorder using with MOCI and anxiety levels assessed by the Beck Anxiety Inventory (BAI) were evaluated.

Results: No statistically significant relationship was observed between anxiety levels and CTS ($p > 0.005$). No statistically significant relationship was found MOCI rumination, control and doubting subscale scores ($p > 0.005$).

Geliş Tarihi: 16/02/2021

Kabul Tarihi: 20/10/2021

Patient group had higher MOCI cleaning subscale scores than the control group and the difference was statistically significant ($p = 0.008$). Patient group had higher MOCI slowness subscale scores than the control group and the difference was statistically significant ($p = 0.004$).

Conclusion: Increased wrist movement in people that have the symptoms of compulsive cleaning is associated with the risk of CTS. Our study show that a reduction of high level of wrist flexion-extension movements may decrease the new CTS cases.

Keywords: Carpal tunnel syndrome, LANSS, Obsessive compulsive disorder

Introduction

Carpal tunnel syndrome (CTS) is the most common peripheral nerve entrapment and is seen in 3 % of the general population (1). The carpal tunnel (CT) is formed by the wrist bones, the transvers ligament (TL), flexor retinaculum, and the median nerve (MN) passes into the CT (2). Due to its specific location in CT, MN is highly susceptible to compression, and in repeated wrist flexion/extension movement, the pressure in CT increases and compresses MN and symptoms begin (2). Typical symptoms include numbness, paraesthesia and pain in the areas innervated by MN, weakness and atrophy of the thenar muscles which affects the quality of life and work efficiency in affected patient (1,6). Electromyography (EMG) is 49-84 % sensitive and 95-99 % specific for diagnosis (3). The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) scale is a clinical-based test used to identify patients whose pain is dominated by neuropathic mechanisms (4).

People who have the symptoms of Obsessive compulsive disorder (OCD) feels need to perform certain routines repeatedly called compulsion and thoughts repeatedly called obsessions and they don't control either the activities and thoughts in a short period of time (5). Especially in individuals with symptoms of cleaning activities, due to excessive flexion/extension movements MN could be trapped in CT, so between these persons and CTS was evaluated. Psychiatric disorders can also be observed in people have the symptoms of OCD, anxiety levels were also evaluated in our study (6).

Methods

Our study was carried out Bezmialem Vakif University Faculty of Medicine Neurosurgery Clinic, consist of 60 CTS patients and 60 control groups, between January 2017 and March 2019. Patients with older than 18 and younger than 65 years old were included in this study. The exclusion criteria were older than 65 years old, cervical disk herniation and cervical canal stenosis. EMG findings of upper extremity has two groups minimal-mild and moderate-severe CTS.

Neuropathic pain was assessed with LANSS that consist of two parts pain questionnaire and sensation. Pain questionnaire consist of 5 questions and is worth 16 points. And a total of 8 points including 5 points allodynia and 3 points pin-prick threshold sections. In this way, the LANSS test is totally 24 points. Twelve and below not have neuropathic pain between 13 and 24 have neuropathic pain (8).

Beck anxiety inventory (BAI) is required to measure standard anxiety levels. The BAI consist of 21 questions each has between 0-3. Between 0-9 shows minimal, 8-15 mild, 16-25 medium and 26-63 serious anxiety (10).

Moulden obsessive compulsive inventory (MOCI) is a self report scale performed by Hodgson and Rachman and used to measure the type and severity of OCD symptoms (10,22). The MOCI scale is consist of 30 items and 4 sub-scales that are called checking, cleaning, slowness and doubting. Adaptation of the scale into Turkish, validity and reliability of the Turkish form were done by Erol and Savasir (9). Turkish form of MOCI contains 37 items (7 items from Minnesota Multiple Personality Inventory [MMPI]) and 5 sub-scales (5th sub-scale is called rumination). The measurement is made according to the "right" or "wrong" responses given by the participants. As the MOCI scale scores increase, it is assumed that the severity of OCD symptoms increases (7).

This study was approved by Bezmialem Vakif University noninterventional research Ethics Committee (18.07.2018. 14/14).

Statistical Analysis

Statistical analysis of the data of our study which was planned as a cross-sectional study, was performed using SPSS 24.0 package program. All numerical variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation, and categorical variables were represented by frequency and probability tables. Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests were performed to test the compatibility of the sample with normal distribution in terms of age and educational level. It was shown that it had normal distribution. Due to the compatibility with the normal distribution, independent samples t-test (Student t-test) was used for comparison of numerical data and the chi-square test was used for comparison of categorical variables. Pearson correlation test was applied to investigate the correlation between numerical data. A p value < 0.05 was accepted as statistically significant in all statistical analyses.

Results

A total of 60 CTS patients, 54 (90%) women and 6 (10%) men were included in our study. The mean age of patients was 46, (26 ± 8.76 years). Eight patients have hypertension, 6 have diabetes mellitus, 2 have hypothyroidism, 1 has OCD, 1 has pregnant and 1 has cow milking work for a long years. There was no comorbidity in 41 of the patients. According to the EMG findings, patients were analyzed in 2 groups minimal-mild and moderate-severe CTS.

Twenty-eight of the patients were minimal to mild and 32 were moderate to severe CTS. Neuropathic pain was present in 33 (55%) of the patients. Four of the patients had surgery. According to the BAI, 15 (25%) patients have minimal, 17 (28%) mild, 16 (27%) moderate and 12 (20%) severe anxiety syptoms. No significant relationship was observed between anxiety levels and CTS ($p > 0.005$). No significant relationship was observed between MOCI (checkingsub-scale)and CTS ($p > 0.005$). No significant relationship was observed between MOCI (doubtingsub-scale) and CTS ($p > 0.005$). A significant relationship was observed between MOCI (cleaningsub-scale) and CTS ($p = 0.008$). A significant relationship was observed between MOCI (slownesssub-scale) and CTS ($p = 0.004$) Table 1.

Table1: Anxiety and Moudsley obsessive compulsive inventory scales of investigated 60 patients with Carpal Tunnel Syndrome.

	group	n	mean	Standard deviatio n	F	t	p
Age	CTS	60	46.3	8.8	18.5	1.8	0.068
	control	60	42.6	13.0		1.8	0.069
Anxiety	CTS	59	1.3	1.1	1.3	-.2	0.871
	control	60	1.4	1.8		-.2	0.870
MOCI(controlsub-scale)	CTS	50	2.9	2.0	0.3	.1	0.922
	control	58	2.9	2.2		.1	0.922
MOCI(cleaningsub-scale)	CTS	50	4.8	3.0	25.8	2.7	0.008
	control	58	3.6	1.5		2.6	0.011
MOCI(slownesssub-scale)	CTS	50	2.5	1.5	3.9	3.0	0.004
	control	58	1.7	1.2		2.9	0.004
MOCI(doubtingsub-scale)	CTS	50	3.2	1.7	2.7	.2	0.874
	control	58	3.2	1.3		.2	0.877
MOCI(ruminationsub-scale)	CTS	50	2.2	5.2	1.4	-.5	0.599
	control	58	3.7	20.1		-.6	0.576

Discussion

Most patients of CTS are manifested by pain and numbness. Understanding the mechanism of pain is necessary to create an appropriate treatment plan. The LANSS pain scale is a validated tool for distinguishing patient with neuropathic pain from with nociceptif pain. Gursoy et al. showed that neuropathic pain mechanisms in CTS does not have a significant relationship with CTS severity in EMG (8). In another study, Truini et al. reported that there was no difference between the the presence of neuropathic pain and CTS severity in 70 CTS patients (14). In our study 28 patients had minimal to mild and 32 patients had moderate to severe CTS. We found neuropathic pain in 33 (55%) of our patients.

Lund et al. Measured wrist angular velocity, mean power frequency and range of motion on 33 different professions. They reported that statistically significant relationship between wrist movements level with risk of CTS (7). In another study, Violente et al found an increased incidence of CTS for workers exposure to fast and forceful manual work (11). Mattioli et al. reported that prolonged flexion-extension movement of the wrist, and especially the use of vibrating hand tools, increase the risk of CTS (12). In our study , we found that statistically significant relationship between individuals with symptoms of cleaning compulsion and the risk of CTS ($p=0.008$).

CTS usually occurs with repetitive movements of wrist and resulting in synovial sheath hypertrophy, tenosynovitis, intracarpal swelling and MN compression (1,15,16). Rheumatoid arthritis, scleroderma, systemic lupus erythematosus, polymyalgia rheumatica, collagen tissue diseases, diabetes mellitus, pregnancy, estrogen and oral contraceptive use, acromegaly, myxedema, hyperparathyroidism, amyloidosis, tumors such as lipoma and ganglioma, chronic trauma are diseases and conditions associated with CTS. However usually the cause of CTS is unknown called idiopathic CTS (17).

The treatment is carried out according to the cause of the CTS. For example, it is thought that during pregnancy CTS is caused by fluid retention, and postpartum resolves spontaneously (18). Conservatively, a splint is recommended to holding the wrist at 15 degress of dorsiflexion to reduce the night awakening of the patients. In addition, non-steroidal anti-inflammatory drugs ,physical therapy methods such as ultrasound and electrical nerve stimulation , can also be used. If the CTS symptoms do not improve with treatment of systemic disease, if conservative treatment methods are not effective and the symptom are progressing, if there is neurological motor loss, EMG nerve conduction abnormalities, surgical decompression should be considered.In surgery, it is aimed to remove the median nerve compression by cutting the transverse ligament completely. Surgical intervention may fail due to insufficient incision of the transverse ligament, cutting of the MN palmar motor branch, and the development of abnormal granulation. In this case, symptoms may continue in the same way, recur after a certain improvement, and new symptoms may develop (19).

As surgical treatment methods, open surgery, microsurgery or endoscopic surgery methods can be used. In generally local anesthesia is used in open surgery. In open surgery, which is a minimally invasive technique, standard incision and mini incision can be applied. The longitudinal long incision is used in the standard incision, the advantage is that all carpal tunnel elements are visible, and the disadvantage is that the scar tissue is large and can lead to loss of hand function. Mini incision is preferred due to minimal scar tissue but since all of the carpal tunnel elements cannot be seen, it is necessary to check whether the transverse ligament is completely cut. The advantage of standard open surgery over all other surgical methods is to dissect and protect the MN motor branch. There are those who claim that microsurgery is the most important advantage of fully viewing and incising the distal part of the transverse ligament, as well as those who claim the same advantage in open surgery.

In a study comparing endoscopic surgery with open surgery, it was reported that infection, hypertrophic scar tissue and scar sensitivity are more common in open surgery, and when total number of complications is evaluated, endoscopic surgery is more reliable.

Also, in endoscopic surgery, the muscle and skin on the transverse carpal ligament are preserved, providing better grip strength and earlier return to work. However, the most important disadvantages of endoscopic surgery are injury to MN and superficial palmar arcus. As a result, regardless of the surgical method, recovery rates in CTS are reported to above 90 % (20,21).

Conclusion

Our study is associated with an increased risk of CTS due to recurring wrist movements in individuals with symptom of cleaning compulsion. The management of reducing the repetitive movement in the wrist of the individuals with symptom of cleaning compulsion shows that the development of new CTS cases can be prevented. Our study is retrospective, single-center and limited, since it contains few cases. However, large-scale studies are needed.

References

1. Trull-Ahuir C, Sala D, Chismol-Abad J, Vila-Caballer M, Lion Jf. Efficacy of platelet-rich plasma as an adjuvant to surgical carpal ligament release: a prospective, randomized controlled clinical trial. *SciRep*. 2020 Feb 7;10(1):2085. doi: 10.1038/s41598-020-59113-0
2. Rayegani SM, Moradi-Joo M, Raeissadat SA, Bahrami MH, Seyed-Nezhad M, Heidari S. Effectiveness of Low-Level Laser Therapy compared to Ultrasound in Patients With Carpal Tunnel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Lasers Med Sci*. 2019 Fall;10(Suppl 1):S82-S89. doi: 10.15171/jlms.2019.S15. Epub 2019 Dec 1.
3. Simsir Atalay N, Sarsan A, Akkaya N, Yıldız N, Topuz O. The Impact of Disease Severity in Carpal Tunnel Syndrome on Grip Strength, Pinch Strength, Fine Motor Skill and Depression. *J. Phys. Ther. Sci*. 23: 115–118, 2011
4. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms And Signs. *Pain*. 2001;92:147–157
5. Hu Y, Liao R, Chen W, Kong X, Liu J, Liu D, Maguire P, Zhou S, Wang D. Investigating behavior inhibition in obsessive-compulsive disorder: Evidence from eye movements. *Scand J Psychol*. 2020 Feb 6. doi: 10.1111/sjop.12620. [Epub ahead of print] PMID: 32027033
6. Padua L, Coraci D, Erra C, Pazzaglia C, Paolasso I, Loreti C, Caliendo P, Hobson-Webb LD. Carpal tunnel syndrome: clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1273–84
7. Lund CB, Mikkelsen S, Thygesen LC, Hansson G, Thomsen JF. Movements of the Wrist and the Risk of Carpal Tunnel Syndrome: A Nation wide Cohort Study Using Objective Exposure Measurements. *Occup Environ Med* 2019 Aug;76(8):519-526. doi: 10.1136/oemed-2018-105619. Epub 2019 Jun 12.
8. Gürsoy AE, Kolkusa M, Babacan Yıldız G, Kocaman G, Çelebi A, Koçer A: Relationship between electrodiagnostic severity and neuropathic pain assessed by the LANSS pain scale in carpal tunnel syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013; 9: 65–71.
9. Erol N, Savaşır İ. Maudsley Obsessif-Kompulsif Soru Listesinin Türkiye Uyarlaması. In: XXIV Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Bildiri Kitabı. Ankara: Gata Basımevi: 1988.p.107-14.
10. Şengül Y, Şengül HS, Gökçal E, Üstün İ, Öztürk A, Yılmaz O, Babacan Yıldız G. Esansiyel Tremor ve Aleksitimi. *Türk J Neurol* 2018;24:248-251.
11. Violante FS, Farioli A, Graziosi F, et al. Carpal tunnel syndrome and manual work: the OCTOPUS cohort, results of a ten-year longitudinal study. *Scand J Work Environ Health* 2016; 42: 280-90.
12. Mattioli S, Baldasseroni A, Curti S, Cooke RM, Mandes A, Zanardi F, et al. Incidence rates of surgically treated idiopathic carpal tunnel syndrome in blue- and white-collar worker and housewives in Tuscany, Italy. *Occup Environ Med*. 2009;66(5):299–304.
13. Abbas MA, Afifi AA, Zhang ZW, et al. Meta-analysis of published studies of work related carpal tunnel syndrome. *Int J Occup Environ Health* 1998; 4: 160-7.
14. Truini A, Padua L, Biasiotto A, et al. Differential involvement of A-delta and A-beta fibres in neuropathic pain related to carpal tunnel syndrome. *Pain*. 2009;145(1–2):105–109.
15. Saint-Lary, O., Rébois, A., Mediouni, Z. & Descatha, A. Carpal Tunnel Syndrome: Primary Care and Occupational Factors. *Front. Med.* 2, (2015).
16. Aboonq, M. S. Pathophysiology of carpal tunnel syndrome. *Neurosciences (Riyadh)*. 20, 4–9 (2015).
17. Harrison MJG: Lack of evidence of generalized sensory neuropathy in patients with carpal tunnel syndrome. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 41: 957-959
18. Aminoff MJ. Pregnancy and Disorders of the Nervous System. In: Aminoff MJ: *Neurology and General Medicine*. 2nd ed USA: Churchill Livingstone Inc : 567-585, 1995
19. Ulvi H, Yiğiter R, Aygöl R, ÖV Asuman: Karpal tünel sendromunda tanı ve tedavi yaklaşımları. *Van Tıp Dergisi*: 11 (4):155-160, 2004
20. Vasiliadis HS, Georkoulas P, Shrier I, Salanti G, Scholten RJPM: Endoscopic release for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 31; (1): CD008265
21. Açıkgöz B, Sümer M: Karpal Tünel Sendromu. *Türk Nöroşirurji Dergisi* 10: 79-84, 2000
22. Hodgson RJ, Rachman S. Obsessional-compulsive complaints. *Behav Res Ther* 1977;15:389-95.

Myom Dokusu İle Komşu Normal Myometriumda mRNA Karşılaştırması

mRNA Comparison of Myoma Tissue and Adjacent Normal Myometrium

Paşa ULUĞ* 0000-0001-9870-0109

Gökalp ÖNER** 0000-0002-6270-4340

Tunay KİREMİTLİ* 0000-0002-4531-827X

Sevil KİREMİTLİ* 0000-0002-2545-416X

Kemine UZEL* 0000-0002-4615-5601

* Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Erzincan, Türkiye

** System Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Yazışma adresi: Tunay KİREMİTLİ

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,

Erzincan

e-mail: tkiremitli@hotmail.com

Öz

Giriş: Uterin leiomyomlar, kadınlarda genitoüriner sistemin en sık görülen tümörüdür ve önemli bir morbidite sebebidir. Hastalığın moleküler nedenleri açık değildir. Ailesel ve epidemiyolojik çalışmalar, genetik değişikliklerin leiomyom gelişiminde önemli bir rol oynadığına dair güçlü kanıtlar sunmaktadır. Bu çalışmada, leiomyomlarda ve normal myometriumda bazı gen ekspresyonlarını (MİR200a, MİR-21, LET-7a, MEST, CD24, DUSP1) inceleyerek farklılıklarını bulmayı amaçladık.

Gereç Yöntemler: Qiagen RNeasy Mini kiti kullanılarak her örneklemde RNA izole edildi. MİR200a, MİR-21, LET-7a, MEST, CD24, DUSP1 gen ekspresyonları incelendi.

Bulgular: Yaptığımız çalışmada MİR200a, MİR-21, LET-7a genlerinin ekprese olmadığı, MEST ve CD 24 genlerinin ifadelerinde artış (up-regülasyon), DUSP1 geninin ifadesinde ise düşüş (down-regülasyon) olduğu gözlemlenmiştir.

Sonuç: Gen ekspresyonundaki farklılıkların, leiomyom dokusu ve normal myometrium dokusu arasında saptanabileceği ve bu değişikliklerin leiomyom patofizyolojisi konusunda ipucu verebileceği sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Gene ekspresyonu; leiomyom; microarrays; myometrium; myomauteri.

Abstract

Introduction: Uterine leiomyomas are the most common tumor of the genitourinary system in women and are a major cause of morbidity. The molecular causes of the disease remain unclear. Familial and epidemiological studies provide compelling evidence that genetic alterations play an important role in leiomyoma development. In this study, we aimed to examine some gene expressions (MİR200a, MİR-21, LET-7a, MEST, CD24, DUSP1) in leiomyomas and normal myometrium and to find their differences.

Material and methods: RNA was isolated from each sample using the Qiagen RNeasy Mini kit. MİR200a, MİR-21, LET-7a, MEST, CD24, DUSP1 gene expressions were examined.

Results: In our study, it was observed that MİR200a, MİR-21, LET-7a genes were not in the expression but MEST and CD24 genes were upregulated and DUSP1 gene was down-regulated.

Conclusion: We concluded that the differences in gene expression can be detected between leiomyoma tissue and normal myometrial tissue, and these changes may give clues about the pathophysiology of leiomyoma.

Keywords: Gene expression; leiomyoma; microarrays; myometrium; myomauteri.

Geliş Tarihi: 25/10/2021

Kabul Tarihi: 30/11/2021

Giriş

Uterin leiomyomlar, kadınlarda genitoüriner sistemin en sık görülen tümörüdür ve önemli bir morbidite sebebidir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde histerektomilerin % 30 kadarı leiomyom nedeniyle yapılmaktadır. Üreme çağındaki kadınlarda leiomyomlar çok yaygındır ve bazı tahminler üreme çağındaki kadınların % 75'inden fazlasının en az bir fibroidi olduğunu desteklemektedir (2). Uterin leiomyomların gelişimde östrojen ve progesteron önemli gözükmetedir. Menarştan önce fibroidler nadiren görülür ve menopoz sonrası sıklıkla küçülürler. Gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri ile tedavi edilebilirler (3).

Literatürde yapılan birkaç çalışmada leiomyomların klonal doğası gösterilmiştir (4-7). Myomlar için kalıtsal bir bileşenin olduğu ve tümörlerin % 40 ila % 50'sinde tanımlanabilir karyotipik anormalliklerin varlığı bildirilmiştir (8,9). Uterin leiomyomlarında en sık görülen translokasyon, anormal karyotiplerin % 20'sini oluşturan bir t(12; 14) yeniden düzenlemesidir (10).

Oldukça nadir bir fenomen olsa da myomlar bazen malign bir fenotipe dönüşebilmektedir. Malign transformasyonun genellikle birkaç genin ekspresyonundaki değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülür ve gen ekspresyonundaki bu değişikliğin habis fenotipin gelişimi için kritik olduğuna inanılmaktadır. Birçok durumda, malign transformasyona ilerleyiş, çoklu mutasyonların ardışık olması ile ilişkilidir. Leiomyomların biyolojisini daha iyi anlamak için, çalışmamızda **MİR200a, MİR-21, LET-7a, MEST, CD24, DUSP1 genlerinin** ifadesini belirledik. Gen ekspresyonundaki farklılıkların saptanmasının leiomyomların kategorize edilmesine, patofizyolojilerinin anlaşılmasına ve tedavi için potansiyel hedefleri belirlemesine yardımcı olabileceğini düşündük.

Gereç Yöntemler

Çalışmanın etik kurul onayı Erzincan Üniversitesi Rektörlüğü Etik Kurulu tarafından 03.06.2014 tarih ve 3/9 kararında alınmıştır.

Doku Örnekleri

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD'da çeşitli sebeplerle opere olan hastalardan 24 uterin leiomyom örneği (hasta yaşı 26-87 yıl, medyan yaşı 55 yıl), 24 normal myometriyal örnek (27-84 yaşları, medyan yaşı 52) elde edildi. Örnekler Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Etik kurulu tarafından onaylanan protokollere uygun olarak elde edildi. Tümör ve normal numuneler, hastadan alındıktan sonra 30 dakika içinde sıvı azot içinde tanımlandı, diseke edildi ve ekstrüde edildi. Her bir numunenin doku kesitleri dondurulmadan önce hazırlandı ve numunenin patolojik yapısını doğrulamak için hematoksilin ve eozin boyamasından sonra ışık mikroskobu altında incelendi. Numunelerin hiçbirisi nekrotik değildi. Histopatolojik doğrulamadan sonra, taze dondurulmuş doku örnekleri leiomyom ve eşleştirilmiş normal myometriyal dokuları tespit edildi, 0.5 cm kalınlığında diseke edildi, 5 hacimde RNAlatere doku depolanması / RNA stabilizasyon solüsyonuna (Ambion, ABD) yerleştirildi ve kişisel tanımlayıcılar olmadan Genmar Teşhis Ürünleri AR-GE Laboratuvarlarına aktarıldı (Bornova/Türkiye).

Gen ekspresyonu Analizi

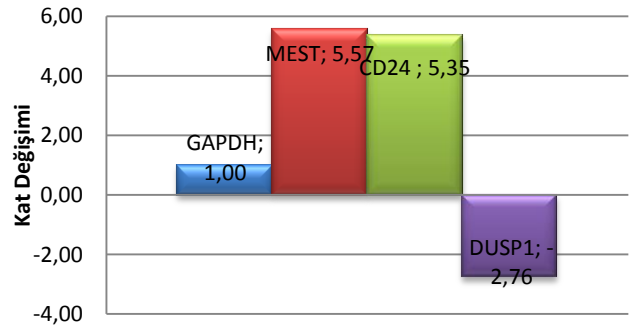
Qiagen RNeasy Mini kiti kullanılarak her örneklemden RNA izole edildi. (Qiagen, Inc., ABD). Numune hazırlama, hibridizasyon ve dizi yıkama prosedürü, Affymetrix tarafından sağlanan standart protokolde tarif edildiği gibi yapıldı. Kısaca, her bir örnekten 10 mg toplam RNA, Superscript Choice System (Invitrogen) ile çift sarmal cDNA sentezlemek için kullanıldı. cDNA, in vitro transkripsiyon reaksiyonu ile biyotinlenmiş cRNA oluşturmak için bir şablon olarak kullanıldı. RNA kalitesi, Affymetrix Test 3 chips üzerinde insan aktin ve gliseraldehid-3-fosfat dehidrogenaz (GAPDH) oligonükleotidleri için 30:50 oranlarının analizi ile kontrol edildi. Her bir örnekten onbeş mikrogram cRNA, U133A dizisine eklenmiştir. Hibridizasyon , Affymetrix Hibridizasyon Fırında 16 saat 45 ° C'de gerçekleştirildi. Numune hibridizasyonundan sonra, mikroarrayler yıkanmış ve bir steptavidin-konjuge floresan boyası ve ardından Affymetrix Fluidics Station 400 üzerinde antikor amplifikasyonu ile boyanmıştır. Her bir mikrodizi üç kez tarandı. İlk tarama, steptavidin-konjuge floresan boyamadan sonra gerçekleştirildi ve veriler, RNA'nın ekspresyon seviyelerini analiz etmek için kullanıldı. Dizi tüm yıkama ve boyama prosedürü tamamlandıktan sonra tekrar tarandı.

Genlerin ekspresyon seviyeleri, GeneChip yazılım versiyonu 4.01 kullanılarak ölçüldü. Fold-change analizi (ilgili gen fragmanlarının ekspresyon yoğunluklarının geometrik araçlarının oranının hesaplandığı ve oranın "kat değişimi" (yukarı veya aşağı) olarak rapor edildiği) yapıldı. Kat değişimindeki güven aralıkları ve p değerleri de iki taraflı Welch modifiye iki örneklem t testi kullanılarak hesaplandı. 0.05 veya daha düşük p değerleri anlamlı kabul edildi. Gen ekspresyonu, kümedeki örneklerin en az % 75'inin, genin arka plandan daha büyük bir seviyede eksprese etmemesi hali genin yokluğu olarak tanımlandı.

Bulgular

Yaptığımız çalışmada MİR200a, MİR-21, LET-7a genlerinin ekprese olmadığı, MEST ve CD 24 genlerinin ifadelerinde artış (up-regülasyon), DUSP1 geninin ifadesinde ise düşüş (down-regülasyon) olduğu gözlemlenmiştir.

Bulgular şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. GAPDH, MEST, CD24 ve DUSP1 gen ifadeleri (up-regülasyon/down-regülasyon).

Tartışma

Leiomyom hücreleri, hücre farklılaşmasında büyük değişiklikler ile karakterize edilir. CD24 yaygın olarak lenfoid hücreler, nöroblastlar, belirli kanser hücreleri tarafından eksprese edilir ve aynı zamanda kas rejenerasyonu ve hücre farklılaşmasının zayıf bir durumu ile ilişkilendirilmiştir. CD24 ve onun sinyal transdüserinin (CD24ST) uterin leiomyomda up-regüle olduğu bildirilmiştir. (11,12). Yaptığımız çalışmada myom dokusunda CD24'ün 5.35 kat daha fazla eksprese olduğu saptanmıştır. CD24 aşırı ekspresyonunun, leiomyom hücre farklılaşmasında temel bir değişikliğin önemli bir göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (13). Bizde çalışmamızda benzer sonuçlara ulaştık.

Mitojen ile aktive olan protein (MAP) kinazlar, bir dizi uyarıcı tarafından aktive edilen sinyal transdüksiyon yollarında önemli rol oynar ve hücre fonksiyonunda bir dizi fizyolojik ve patolojik değişikliklere aracılık eder. MAP kinaz aktivasyonu, kinaz alt alan VIII'in aktivasyon döngüsü içinde yer alan bir treonin ve tirozin kalıntısında fosforilasyon gerektirir. Bu süreç, aktive edici uyarıcıların devamlı varlığında bile tersine çevrilebilir, bu da protein fosfatazlarının MAP kinaz kontrolü için önemli bir mekanizma sağladığını gösterir. Daul spesifik fosfatazlar (DUSP), protein tirozin fosfataz (PTP) gen süper ailesinin gelişmekte olan bir alt sınıfıdır ve MAP kinazlar içinde kritik fosfotreonin ve fosfotirozin kalıntıların fosforilasyonu için seçici gibi görünmektedir. Bazı DUSP'lar farklı hücre içi bölümlere lokalize edilir ve ayrıca bazı aile üyeleri farklı MAP kinaz izoformlarını inaktive etmek için oldukça seçici görünürler. Bu enzimatik özgüllük kısmen amino terminalinin hedef MAP kinazına sıkı bağlanmasından sonra DSP fosfatazın güçlü katalitik aktivasyonundan kaynaklanır.

DSP gen ekspresyonu, seçilmiş MAP kinaz aktivitelerinin hedeflenen inaktivasyonu için sofistike bir transkripsiyon mekanizması sağlayan çeşitli büyüme faktörleri ve / veya hücre stresleri tarafından güçlü bir şekilde indüklenir (14). Sunulan bu çalışmada DUSP1 seviyesi myomlu dokularda - 2.76 kat daha az bulunmuştur ve bu bilgi literatürü destekler niteliktedir.

MEST (mezoderm spesifik transkript), normal ve partenogenetik murin embriyolarından cDNA arasındaki subtraksiyon hibridizasyonunu kullanarak sistematik ekran ile tanımlanan bir genomik imprinting genidir. Bununla birlikte, biyolojik rolü henüz iyi bilinmemektedir (15,16) Birçok kanser türünde ekspresyon kaybı rapor edilmiştir ve bir tümör süpresör geninin inaktivasyonu veya büyüme büyüme etkisinin aktifleştirilmesi yoluyla yaptığı bildirilmiştir (17-20). Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak MEST geni myomlu dokularda 5.57 kat daha fazla bulunmuştur.

Çalışmamızın en önemli kısıtlaması hasta sayısının az olmasıdır. Daha fazla numune sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak; Myomların başlangıcı ve ilerlemesinin ortak moleküler yollarını anlamak, bu ortak durumun tedavisi ve önlenmesi için yeni stratejilerin geliştirilmesi için kritik öneme sahiptir. Devam eden ve gelecekteki araştırmalar, gen ekspresyonunda yaygın olarak gözlemlenen değişikliklerin uterus leiomyomlarındaki protein değişikliklerine karşılık gelip gelmediğini açıklığa kavuşturacaktır.

Kaynaklar

1. Vollenhoven BJ, Lawrence AS, Healy DL. Uterine fibroids: a clinical review. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:285-98.
2. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990;94:435-8.
3. Gustavsson I, Englund K, Faxen M, Sjoblom P, Lindblom B, Blanck A. Tissue differences but limited sex steroid responsiveness of c-fos and c-jun in human fibroids and myometrium. *Mol Hum Reprod* 2000;6:55-9.
4. Mashal RD, Fejzo ML, Friedman AJ, Mitchner N, Nowak RA, Rein MS, et al. Analysis of androgen receptor DNA reveals the independent clonal origins of uterine leiomyomata and the secondary nature of cytogenetic aberrations in the development of leiomyomata. *Genes Chromosomes Cancer* 1994;11:1-6.
5. Hashimoto K, Azuma C, Kamiura S, Kimura T, Nobunaga T, Kanai T, et al. Clonal determination of uterine leiomyomas by analyzing differential inactivation of the X-chromosome-linked phosphoglycerokinase gene. *Gynecol Obstet Invest* 1995;40:204-8.
6. Linder D, Gartler SM. Glucose-6-phosphate dehydrogenase mosaicism: utilization as a cell marker in the study of leiomyomas. *Science* 1965;150:67-9.
7. Townsend DE, Sparkes RS, Baluda MC, McClelland G. Unicellular histogenesis of uterine leiomyomas as determined by electrophoresis by glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Am J Obstet Gynecol* 1970;107:1168-73.
8. Rein MS, Friedman AJ, Barbieri RL, Pavelka K, Fletcher JA, Morton CC. Cytogenetic abnormalities in uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 1991;77:923-6.
9. Nilbert M, Heim S, Mandahl N, Floderus UM, Willen H, Mitelman F. Characteristic chromosome abnormalities, including rearrangements of 6p, del(7q), 12, and t(12;14), in 44 uterine leiomyomas. *Hum Genet* 1990;85:605-11.
10. Meloni AM, Surti U, Contento AM, Davare J, Sandberg AA. Uterine leiomyomas: cytogenetic and histologic profile. *Obstet Gynecol* 1992;80:209-17.
11. Weston G, Trajstman AC, Gargett CE, Manuelpillai U, Vollenhoven BJ and Rogers PA (2003). Fibroids display an anti-angiogenic gene expression profile when compared with adjacent myometrium. *Mol Hum Reprod*. 9,541-549.
12. Skubitz KM and Skubitz AP (2003) Differential gene expression in uterine leiomyoma. *J Lab Clin Med* 141,297-308.
13. Catherino W, Salama A, Potlog-Nahari C, Leppert P, Tsibris J and Segars J (2004a) Gene expression studies in leiomyomata: new directions for research. *Semin Reprod Med* 22,83-90.
14. Camps, M., Nichols, A., Arkinstall, S. Dual specificity phosphatases: a gene family for control of MAP kinase function.
15. Kaneko-Ishino T, Kuroiwa Y, Miyoshi N, Kohda T, Suzuki R, Yokoyama M, Viville S, Barton SC, Ishino F, Surani MA: Peg1/Mest imprinted gene on chromosome 6 identified by cDNA subtraction hybridization. *Nat Genet* 1995;11:52-59.
16. Kobayashi S, Kohda T, Miyoshi N, Kuroiwa Y, Aisaka K, Tsutsumi O, Kaneko-Ishino T, Ishino F: Human PEG1/MEST, an imprinted gene on chromosome 7. *Hum Mol Genet* 1997;6:781-786.
17. Sasaki J, Konishi F, Kawamura YJ, Kai T, Takata O, Tsukamoto T: Clinicopathological characteristics of colorectal cancers with loss of imprinting of insulin-like growth factor 2. *Int J Cancer* 2006;119:80-83.
18. Wu MS, Wang HP, Lin CC, Sheu JC, Shun CT, Lee WJ, Lin JT: Loss of imprinting and over expression of IGF2 gene in gastric adenocarcinoma. *Cancer Lett* 1997;120:9-14.
19. Chen CL, Ip SM, Cheng D, Wong LC, Ngan HY: Loss of imprinting of the IGF-II and H19 genes in epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6:474-479.
20. Falls JG, Pulford DJ, Wylie AA, Jirtle RL: Genomic imprinting: implications for human disease. *Am J Pathol* 1999;154:635-647.

Duodenal Ülser Perforasyonlarında Uygulanacak Cerrahi Seçimi Ve Mortalite Etkenleri

Surgery Selection and Mortality Factors in Duodenal Ulcer Perforations

Selda GÜCEK HACİYANLI* 0000-0002-5956-8421

Nihan ACAR* 0000-0003-0720-3794

Feyyaz GÜNGÖR* 0000-0002-4066-6072

Hüda GENÇ* 0000-0001-5806-9105

Mehmet HACİYANLI* 0000-0002-0512-1405

*İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir

Yazışma Adresi: Selda GÜCEK HACİYANLI

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir

E-mail: msgucek@hotmail.com

Öz

Giriş: Peptik ülser ve ülser perforasyon insidansının azalmasına karşın, perforasyonlara bağlı ölüm oranlarında benzer azalma sağlanamamıştır. Mortalite oranları %8-25 arasında değişmektedir. Perforasyon geliştiğinde halen en etkili tedavi yöntemi cerrahidir. Seçilecek cerrahi yöntem ise günümüzde tartışmalıdır. Bu çalışmada duodenal ülser perforasyonlu (DÜP) hastalarda uygulanacak cerrahi yöntemi belirlemede etkili olan ve mortalite ile ilişkili faktörleri irdelenmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizde beş yıllık sürede, DÜP nedeniyle opere edilen 88 hasta, arşiv kayıtlarından retrospektif olarak incelendi. Hastalarda tercih edilen cerrahi, primer suture ve definitif cerrahi olarak ikiye ayrıldı. Cerrahi tedavi seçimine etki eden faktörler, perforasyon etiyojisi, mortalite ile ilişkili olabilecek faktörler ve morbidite oranları ve hastane kalış süreleri değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 67'sine (%76,1) primer suture, 21'ine (%23,9) definitif ülser cerrahisi uygulandı. Hastaların %93,2'si erkek, %6,8'i kadın olup, yaş ortalaması 43,7 ($\pm 13,5$) idi. Seçilen cerrahi prosedürü belirlemede jeneralize peritonitin varlığının en önemli etken olduğu saptandı ($p < 0,05$). Hastane mortalitesi primer suture grubunda üç (%4,5), definitif cerrahi grubunda bir (%4,8) hastada gözlenirken gruplar arasında fark saptanmadı ($p > 0,05$). Hastane kalış süreleri her iki grupta da benzerdi ($p > 0,05$). Her iki grupta da yaş (>60), yandaş hastalığın varlığı ve hastaneye başvuruda gecikme, mortalite ile ilişkili saptandı.

Sonuç: Hastaneye 24 saatten geç başvuru, yaşı 60'tan büyük olması ve yandaş hastalığın varlığı mortalite ile ilişkili faktörler olarak bulundu.

Anahtar Kelimeler: Duodenal ülser perforasyonu; mortalite; primer suture

Abstract

Introduction: Although the incidence of peptic ulcer and ulcer perforation decreased, a similar reduction in mortality rates due to perforations was not achieved. Mortality rates vary between 8-25%. Surgery is still the most effective treatment method when perforation develops. The surgical method to be chosen is controversial today. In this study, it was aimed to examine the factors that are effective in determining the surgical method to be applied in patients with duodenal ulcer perforation (DUP) and factors related to mortality.

Geliş Tarihi: 10/10/2021

Kabul Tarihi: 29/11/2021

Material and Methods: 88 patients who were operated for DUP in our hospital over a five-year period were retrospectively analyzed from archive records. The preferred surgery in patients was divided into primary suture and definitive surgery. Factors affecting the choice of surgical treatment, perforation etiology, factors that may be associated with mortality, and morbidity rates and hospital stay were evaluated.

Results: Primary suture surgery was performed in 67 (76.1%) patients, and definitive ulcer surgery was performed in 21 (23.9%) patients. 93.2% of the patients were male and 6.8% were female, and the mean age was 43.7 (± 13.5). The presence of generalized peritonitis was found to be the most important factor in determining the chosen surgical procedure ($p < 0.05$). While hospital mortality was observed in three (4.5%) patients in the primary suture group and in one (4.8%) patient in the definitive surgery group, no difference was found between the groups ($p > 0.05$). Length of hospital stay was similar in both groups ($p > 0.05$). Age (> 60), presence of co-morbid disease and delay in admission to hospital were found to be associated with mortality in both groups.

Conclusion: Admission to the hospital after 24 hours, being older than 60 years, and the presence of co-morbidity are factors associated with mortality.

Keywords: Duodenal ulcer perforation; mortality; primary suture

Giriş

Duodenal ülser perforasyonu (DÜP), peptik ülser hastalığının en tehlikeli komplikasyonlarından biridir ve peptik ülserli hastaların yaklaşık %2-10'unda ortaya çıkmaktadır (1). Aynı zamanda, peptik ülser hastalığına bağlı görülen mortalitenin %70'inden sorumlu olduğu düşünülmektedir (2). Son otuz yıllık süreçte peptik ülser hastalığında *Helicobacter pylori*'nin rolünün tanımlanması, eradike edilmesini sağlayan tedavi seçeneklerinin bulunması ve proton pompa inhibitörlerinin yaygın kullanımı sonucu peptik ülser insidansında düşüş görülmeye rağmen; hastalık seyrinde ortaya çıkabilen üst gastrointestinal kanama ve DÜP gibi komplikasyonlarında öngörülen azalma görülmemiştir (3). Buna bağlı olarak, elektif peptik ülser cerrahisindeki azalmaya rağmen, komplikasyonlara bağlı acil cerrahi girişim sayısında belirgin değişim görülmemiştir (4). DÜP nedeniyle yapılan acil cerrahi girişimlerin mortalite oranının halen %30'lara ulaştığı bildirilmektedir (3, 5).

Duodenal ülserde perforasyon geliştiğinde en etkili tedavi yöntemi halen cerrahi girişimdir (3-5). DÜP'te uygulanacak cerrahi girişim, cerrahin deneyimine, hastanın hemodinamisine, perforasyonun yerleşimine ve büyüklüğüne göre belirlenmektedir. Primer tamir, omental yama ile primer tamir, primer tamir ve omentoplasti gibi sınırlı girişimlerin yanında; vagotomi ve drenaj, gastrik rezeksiyon gibi definitif operasyonlar uygulanabilmektedir (4). Peptik ülserin kontrolünde medikal tedavi seçeneklerinin çeşitlenmesi sonucu nüks ülser riskinin azalması sayesinde acil definitif ülser cerrahisinin gerekliliği belirgin bir biçimde azalmıştır (4).

Bu çalışmada, DÜP tanısı alan hastalarda uygulanacak cerrahi yöntemi belirlemede etkili olan faktörleri ve mortalite ile ilişkili faktörleri irdelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Genel Cerrahi Kliniği'nde Ocak 1998-Aralık 2002 arasında DÜP nedeni ile ameliyat edilen 88 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastalar seçilen operasyon tipine göre iki gruba ayrıldı: Perforasyonun primer suture ve omentoplasti ile onarımı yapılan grup (Grup 1) ile definitif cerrahi yapılan grup (Grup 2). Definitif cerrahide yapılan işlemler bilateral trunkal vagotomi+drenaj prosedürü idi. Drenaj yöntemi olarak Heineke Miculicz piloroplasti, anterior seromyotomi ya da gastrojejunostomi+Braun anastomoz seçildi. Sözü edilen sürede kliniğimizde DÜP hastalarına antrektomi uygulanmadı.

Her iki grupta yer alan hastalarda ülser ile ilişkili olabilecek sigara, alkol, nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanımı, kronik ülser öyküsü gibi risk faktörleri incelendi. Ancak acil şartlarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonu için üreaz testi hastanemizde rutin olarak bakılmadığından bu parametre çalışılmadı. Kronik ülser öyküsü gastroskopi ya da özefagus-mide-duodenum grafisi ile tanısı konulmuş ülser ya da ülser perforasyonuna bağlı geçirilmiş operasyon olarak tanımlandı.

Cerrahi sonrası sağ kalan hastalar, iki ay H2-reseptör blokörü veya proton pompa inhibitörü ve 15 gün Klaritromisin+amoksisilin ile *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisi sonrası ikinci ayda gastroskopi kontrolü önerisi ile taburcu edildi. Ancak hastaların kontrol ve uzun dönem sonuçlarına erişilemedi.

Her iki grupta yer alan hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet) değerlendirildi. Her iki grubun mortalite ve morbidite oranları, başvuru anında lökosit sayısı, operasyon anında jeneralize peritonitin varlığı, hastane kalış süreleri karşılaştırıldı. Gruplarda hastaların mortalite-perforasyonla hastanın hastaneye başvurusuna dek geçen süre, mortalite-yaş, yandaş hastalıkların varlığı-mortalite ilişkileri irdelendi. Karşılaşılan postoperatif morbiditeler, sıklık sırasına göre incelendi.

Bu çalışma için etik kurul onayı İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Karar tarihi: 21/09/2021, Karar no: 401).

İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analizler Microsoft SPSS programı kullanılarak yapıldı. Veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ve gruplardaki ortalama olarak ifade edildi. Gruplardaki oranların karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve gerektiğinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p < 0,5$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 88 hasta dahil edildi. Hastaların 67'sine (%76,1) primer sütür, 21'ine (%23,9) definitif ülser cerrahisi uygulandı. Hastaların %93,2'si (n=82) erkek, %6,8'i (n=6) kadın olup, yaş ortalaması 43,7 ($\pm 13,5$) idi. Primer sütür grubunda 14 (%20,9) hastada, definitif cerrahi grubunda ise 6 (%28,6) hastada en az bir yandaş hastalık mevcuttu. Perforasyona neden olabilecek risk faktörleri incelendiğinde, 71 (%80,7) hastada en az bir risk faktörü (*Helicobacter pylori* hariç) olduğu görüldü. Sigara her iki grupta da en sık etiyolojik faktör olarak saptandı. Kronik ülser öyküsü ise 20 (%22,7) hastada mevcuttu. Anamnezde, uygun tedaviye rağmen (proton pompa inhibitörü ve *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisi) perfore olan ya da rekürrensi olan 11 hastanın yedisine definitif cerrahi uygulandı. Diğer dört hastada ise geç hastane başvurusu, jeneralize peritonit varlığı ve / veya çoklu yandaş hastalık nedeniyle primer sütür uygulandı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, hastaneye başvuru anındaki lökosit sayıları ve hastane yatış süreleri her iki grupta da benzerdi ($p>0,05$) (**Tablo 1**).

Operasyon sırasında tespit edilen jeneralize peritonitli 24 hastanın 22'sinde (%91,7) primer sütür tercih edilmiş, dolayısıyla primer sütür grubunda jeneralize peritonit oranı daha sık olup ($p<0,05$), operasyon yönteminin seçilmesinde etkili olmuş ve definitif cerrahi için bir kontraendikasyon kabul edilmiştir. Ancak iki olguda perforasyona eşlik eden pilor obstrüksiyonu olduğundan sütür sonrası bilateral trunkal vagatomi+gastrojejunostomi+Braun anastomoz tercih edilmiştir. Hastane mortalitesi primer sütür grubunda üç (%4,5), definitif cerrahi grubunda bir (%4,8) hastada gözlenirken gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). Morbidite, primer sütür grubunda 14 (%20,9) hastada, definitif cerrahi grubunda ise 5 (%23,9) hastada görüldü ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 1**).

Morbiditeler değerlendirildiğinde, her iki grupta da pulmoner komplikasyonlar ve yara yeri enfeksiyonları en sık karşılaşılan komplikasyonlar olarak gözlemlendi (**Tablo 2**). Her iki grupta da birer hasta reoperasyona alındı. Primer sütür kaçağı saptanan olguda tekrar sütürasyon uygulanırken, postoperatif bride bağlı mekanik barsak obstrüksiyonu gelişen olguya bridektomi yapıldı. Her iki olgu da sorunsuz taburcu edildi.

Mortaliteyi etkileyen faktörler araştırıldığında, her iki grupta da ileri yaş (>60), yandaş hastalık varlığı ve hastaneye başvuruda gecikme mortalite ile ilişkili faktörler olarak bulundu (**Tablo 3**).

Tablo 1: Grupların demografik ve klinik bulgularına göre karşılaştırılması

		Primer Sütür (n=67)	Definitif Cerrahi (n=21)	Toplam (n=88)	p
Yaş		43 $\pm$ 15	46 $\pm$ 15	43,7 $\pm$ 13,5	>0,05
Cinsiyet					>0,05
	Erkek	63 (%94)	19 (%90,5)	82 (%93,2)	
	Kadın	4 (%6)	2 (%9,5)	6 (%6,8)	
Yandaş Hastalık ¹					-
	Yok	53 (%79,1)	15 (%71,4)	68 (%77,3)	
	DM	5 (%7,5)	2 (%9,5)	7 (%7,9)	
	KOAH	4 (%6)	3 (%14,3)	7 (%7,9)	
	KAH/KKY	4 (%6)	1 (%4,8)	5 (%5,7)	
	HT	4 (%6)	3 (%14,3)	7 (%7,9)	
	Malignite	2 (%3)	-	2 (%2,3)	
Risk Faktörleri ²					-
	Yok	12 (%17,9)	5 (%23,9)	17 (%19,3)	
	Sigara	47 (%70,1)	12 (%57,1)	59 (%67)	
	NSAİD	21 (%31,3)	6 (%28,6)	27 (%30,6)	
	Alkol	5 (%7,5)	2 (%9,5)	7 (%7,9)	
	Kronik ülser	10 (%14,9)	10 (%47,6)	20 (%22,7)	
Lökosit Sayısı		13500 $\pm$ 3500	13300 $\pm$ 3300	13452 $\pm$ 3454	>0,05
Jeneralize Peritonit					<0,05
	Var	22 (%32,8)	2 (%9,5)	24 (%27,3)	
	Yok	45 (%67,2)	19 (%90,5)	64 (%72,7)	
Hastanede Yatış Süresi (gün)		9 $\pm$ 5,3	8,6 $\pm$ 3,1	8,9 $\pm$ 4,4	>0,05
Mortalite					>0,05
	Var	3 (%4,5)	1 (%4,8)	4 (%4,6)	
	Yok	64 (%95,5)	20 (%95,2)	84 (%95,4)	
Morbidite					>0,05
	Var	14 (%20,9)	5 (%23,9)	19 (%21,6)	
	Yok	53 (%79,1)	16 (%76,1)	69 (%78,4)	

NSAİD: Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, DM: Diabetes mellitus, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KAH: Koroner arter hastalığı, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, HT: Hipertansiyon.

¹Bazı hastalarda birden fazla yandaş hastalık bulunmaktaydı.

²Bazı hastalarda birden fazla risk faktörü bulunmaktaydı.

Ve Mortalite Etkenleri

Tablo 2: Gruplardaki hastalarda görülen morbiditeler*

	Primer Sütür (n=14)	Definitif Cerrahi (n=5)	Toplam (n=19)
Pulmoner komplikasyonlar	5	3	8
Yara yeri enfeksiyonu	9	3	12
Mide atonisi	1	-	1
İdrar yolu enfeksiyonu	2	1	3
Postoperatif diare	1	2	3
Reoperasyon	1	1	2

*Bazı hastalarda birden fazla morbidite görüldü.

Tablo 3: Mortaliteye etki eden faktörlerin değerlendirilmesi

		Primer Sütür (n=67)		Definitif Cerrahi (n=21)	
		n (%)	Mortalite (n)	n (%)	Mortalite (n)
Yaş					
	<60	54 (%80,6)	-	19 (%90,5)	-
	≥60	13 (%19,4)	3	2 (%9,5)	1
Yandaş hastalık					
	Var	14 (%20,9)	3	6 (%28,6)	1
	Yok	53 (%79,1)	0	15 (%71,4)	0
Perforasyonla hastaneye başvuru arasında geçen süre (saat)					
	≤6	17 (%25,4)	-	17 (%80,9)	-
	6-12	25 (%37,3)	-	3 (%14,3)	-
	12-24	16 (%23,9)	-	1 (%4,8)	1
	>24	9 (%13,4)	3	-	-

Tartışma

Peptik ülser hastalığında perforasyon insidansı %2-10 arasındadır ve gastrointestinal kanamanın ardından ikinci en sık görülen peptik ülser komplikasyonudur. Ani başlayan epigastrik ağrı, taşikardi ve abdominal rijiditeden oluşan klasik triad, DÜP hastalarının büyük kısmında görülmektedir (3). Kısa sürede gelişen hemodinamik instabilite veya septik şok kliniğinin eşlik ettiği şiddetli karın ağrısı ile prezente olabilir (6). Perforasyonun en sık görüldüğü alan duodenumdur ve çeşitli serilerde %60-68 oranında saptandığı bildirilmektedir (4, 7). Çalışmamızda, en sık etkilenen alan olan duodenumda ülser perforasyonu olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Peptik ülser tedavisinde H2 reseptör blokörleri ve proton pompa inhibitörlerinin kullanılmaya başlanmasıyla, peptik ülserlerin elektif cerrahisi azalmıştır; ancak buna karşın peptik ülser perforasyon insidansı ve mortalitesi çok az değişiklik göstermiştir (3, 4). Duodenal ülser perforasyonlarının tedavisinde primer sütür, özellikle proton pompa inhibitörlerinin kullanılmaya başlanması, Helicobacter pylorinin rolünün iyi anlaşılması ve eradikasyonu ile yeniden güncellik kazanmış bir yöntemdir (4).

Pürülan peritonit ve eşlik eden ağır yandaş hastalığın varlığı definitif cerrahi için kontrendikasyon kabul edilmektedir. Bizim serimizde de pürülan peritoniti olan olgularda primer sütür ile onarımın tercih edilen operasyon yöntemi olduğu görüldü. Cerrahi tedavide laparotomi geleneksel yaklaşım olmasına rağmen, son yıllarda minimal invaziv tedavi seçenekleri de denenmiştir. Laparoskopinin laparotomiye kıyasla daha düşük morbidite ve mortaliteye neden olması, maliyet etkinliği, daha kısa hospitalizasyon gerektirmesi, daha hızlı işe dönüş ve daha kısa sürede günlük aktivitelere dönüş sağlaması gibi önemli avantajları olduğu bildirilmiştir (3, 8, 9). Ancak laparoskopik onarımda intraabdominal irrigasyon ve aspirasyonun etkinliği tartışmalıdır (4). Yakın dönemde doğal açıklıklar yoluyla endoskopik perforasyon onarımları tanımlanmıştır (10, 11). Literatürde farklı yöntemler tanımlanmasına rağmen, DÜP için tercih edilmesi gereken öncelikli yaklaşım konusunda literatürde henüz bir fikir birliği yoktur (3, 8). Genel anestezi riski yüksek olan ve perforasyonun üzerinden 24 saatten fazla zaman geçmiş olan hastalarda (radyolojik tetkiklere göre), nazogastrik drenaj, intravenöz hidrasyon, geniş spektrumlu antibiyotikler, asit supresyon ve perkütan drenaj ile tedavi bir diğer seçenek olarak önerilmiştir (12, 13). Duodenal ülserlerin niçin perfore olduğu bilinmemekle birlikte, bu perforasyonu kolaylaştıran sigara, alkol, NSAİ ilaç kullanımı, Helicobacter pylori enfeksiyonu gibi risk faktörleri uzun yıllardır bilinmektedir (14, 15). İleri yaş, perforasyonun ardından 24 saatten fazla geçmiş olması, başvuru anında şok varlığı, metabolik asidoz varlığı, düşük albümin konsantrasyonu, yandaş hastalık varlığı, renal yetmezlik, karaciğer sirozu, immunsupresyon gibi durumlar ise artmış mortalite riski ile ilişkili olarak bulunmuştur (16). Çalışmamızda primer sütür grubunda hastaların %19,4'ü definitif cerrahi grubunda ise %9,5'i 60 yaş üstünde olup her iki gruptaki mortaliteler de bu yaş grubunda görülmüştü. Genç, sağlıklı ve hastaneye erken başvuran hastalarda prognoz iyi seyrederken, yaşlı, komorbid hastalığı olan ve geç başvuran hastalarda kötü seyretilmişti. Serimizde hastaların %38,7'si erken dönemde hastaneye başvurmuştur. 24 saatten geç perforasyonlarda definitif cerrahi uygulanmamış, 12-24 saat arasında başvuran iki hastaya definitif cerrahi uygulanmış ancak birisi mortalite ile sonuçlanmıştır. Yandaş hastalık bulunması mortaliteyi etkileyen bir diğer faktördür (16). Hastalarımızın %22,7'sinde yandaş hastalık mevcut olup, her iki grupta da mortal seyreden olguların yandaş hastalığı var idi. Hasta grubumuzda yandaş hastalıkların göreceli olarak düşük olmasının, mortalite oranının düşüklüğüne katkı sağlamış olabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın geriye dönük tasarlanmış olması, çalışma grubunda hasta sayısının az olması ve tek merkezde gerçekleştirilmiş olması gibi bazı kısıtlılıkları vardır.

Sonuç

Hastaneye 24 saatten geç başvuru, yaştan 60'tan büyük olması ve yandaş hastalığın varlığı DÜP hastalarında mortalite riskini artıran faktörlerdir. Hastaların acil servise başvurusunda bu faktörlerin sorgulanması mortalite riskini öngörmeye yardımcı olabilir.

Kaynaklar

1. Byrge N, Barton RG, Enniss TM, Nirula R. Laparoscopic versus open repair of perforated gastroduodenal ulcer: a National Surgical Quality Improvement Program analysis. *Am J Surg* 2013;206(6):957-963.
2. Søreide K, Thorsen K, Søreide A. Strategies to improve the outcome of emergency surgery for perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 2014;101(1):e51-64.
3. Søreide K, Thorsen K, Harrison EM, Bingener J, Møller MH, Ohene-Yeboah M et al. Perforated peptic ulcer. *Lancet* 2015;386(10000):1288-98.
4. Sarı E, Saçlı A, Oymacı E, et al. Peptik Ülser Perforasyonlarında Tedavi Seçeneklerimiz. *İzmir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2014;18(2)5-11.
5. Thorsen K, Soreide JA, Soreide K. What is the best predictor of mortality in perforated peptic ulcer disease? A population-based, multivariable regression analysis including three clinical scoring systems. *J Gastrointest Surg* 2014;18(7):1261-1268.
6. Behrman SW. Management of complicated peptic ulcer disease. *Arch Surg* 2005;140:201-208.
7. Yıldırım M, Engin O, İlhan E, Coskun A. Risk factors and Mannheim Peritonitis Index for the prediction of morbidity and mortality in patients with peptic ulcer perforation. *Nobel Med* 2009;5: 74-81.
8. Mandrioli M, Inaba K, Piccinini A, et al. Advances in laparoscopy for acute care surgery and trauma. *World J Gastroenterol* 2016;22(2):668-80.
9. Katar MK, Başer M, Ersoy PE. Peptik Ülser Perforasyon Onarımında Laparoskopinin Yeri Nedir? *Bozok Tıp Derg* 2020;10(4):84-90
10. Moran EA, Gostout CJ, McConico AL, et al. Assessing the invasiveness of NOTES perforated viscus repair: a comparative study of NOTES and laparoscopy. *Surg Endosc* 2012; 26: 103-9.
11. Bonin EA, Moran E, Gostout CJ, McConico AL, Zielinski M, Bingener J. Natural orifice transluminal endoscopic surgery for patients with perforated peptic ulcer. *Surg Endosc* 2012; 26: 1534-8.
12. Oida T, Kano H, Mimatsu K, Kawasaki A, Kuboi Y, Fukino N, et al. Percutaneous drainage in conservative therapy for perforated gastroduodenal ulcers. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 168-70.
13. Saber A, Gad MA, Ellabban GM. Perforated duodenal ulcer in high risk patients: is percutaneous drainage justified? *N Am J Med Sci* 2012; 4: 35-9.
14. Svanes C. Trends in perforated peptic ulcer: incidence, etiology, treatment and prognosis. *World J Surg* 2000;24:277-83
15. Doherty GM, Way LW. Stomach and duodenum. In: Doherty GM, Way LW. Eds. *Current surgical diagnosis and treatment*. 11th ed. New York: McGraw-Hill Co.2003. pp:533-64.
16. Lau JY, Sung J, Hill C, Henderson C, Howden CW, Metz DC. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion* 2011;84 (2):102-113.

Mehmet Ferdi KINCI* 0000-0003-0487-1201

Özge ŞEHİRLİ KINCI* 0000-0001-6439-0798

Kazım Emre KARAŞAHİN** 0000-0003-1436-6049

* Muğla Sıtkı Koçman University Education and
Research Hospital, Obstetrics and Gynecology
Department, Muğla, Turkey

** Gulhane Education and Research
Hospital, Obstetrics and Gynecology
Department, Ankara, Turkey

Correspondence: Mehmet Ferdi KINCI

Muğla Sıtkı Koçman University Education and
Research Hospital, Obstetrics and Gynecology
Department, Muğla, Turkey

E-Mail: drferdikinci@gmail.com

The Effect of Bishop Score and Posterior Cervical Angle on the Success of Birth Induction Due to Over 41 Weeks Pregnancy

Bishop Skoru ve Posterior Serviks Açısının 41 Hafta Üzerindeki Gebeliklerde İndüksiyon Başarısını Değerlendirmedeki Yeri

Abstract

Introduction: To determine the predictive value of posterior cervical angle (PCA) on successful labor induction in pregnancies with low Bishop scores, which lasts longer than the 41st gestational week.

Method: A total of 116 pregnant women with a low Bishop score who were admitted to our hospital between January 2018 and July 2018 were studied prospectively. The groups that responded to induction and did not respond to vaginal deliveries and delivered cesarean were compared. P value was taken as <0.05 for statistical significance level between results.

Results: 79 births of 116 were delivered by vaginal birth, 37 births by cesarean section. The mean cervical length (CL) of women who gave vaginal birth was 28.18±9.01 mm while the length of cervix who had cesarean section was 33.27±11.17 mm (p:0.006). PCA of vaginal delivery women were 108.54±20.73 degrees and mean PCA of women who delivered with cesarean section was 98.37±32.27 degrees (p:0.012). PPD was 79.45%, NPD was 51.16%, sensitivity was 73.41%, and specificity was 59.45%, when angle cut-off was taken as 97.5°.

Conclusion: Statistically significant data on the usefulness of predicting the birth style with the PCA and the CL assessed by transvaginal ultrasonography were found in postdate pregnancies.

Keywords: Postdate Pregnancy, Labor Induction, Posterior Cervical Angle, Bishop Score, Cervical Length

Öz

Giriş: Düşük Bishop skoru olan, 41. gebelik haftasının üzerindeki gebeliklerde posterior serviks açısının (PSA) doğum indüksiyonu başarısı açısından prediktif değerini belirlemek.

Method: Ocak 2018 – Temmuz 2018 tarihleri arasında hastanemize başvurup düşük Bishop skoru olan 116 gebe prospektif olarak değerlendirildi. İndüksiyona yanıt vererek vajinal doğumu gerçekleştiren ve çeşitli nedenler ile sezaryen ile doğumu gerçekleştiren gruplar karşılaştırıldı. Sonuçlar için istatistiksel anlamlılık düzeyi için p değeri <0.05 olarak alındı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 116 miad aşımı gebenin 79'unun doğumu vajinal yolla, 37'si sezaryen ile gerçekleşmiştir. Vajinal yolla doğum yapan gebelerin ortalama servikal uzunlukları (CL) 28.18±9.01 mm iken, sezaryen ile doğum yapanların 33.27±11.17 mm (p:0.006) olarak saptanmıştır. Vajinal yolla doğum yapan hastaların PSA 108.54±20.73 derece iken sezaryen ile doğum yapan hastaların 98.37±32.27 derece saptanmıştır (p:0.012). PSA 97.5° olarak alındığında PPD 79.45%, NPD 51.16%, sensitivite 73.41% ve spesifisite 59.45% olarak saptanmıştır.

Geliş Tarihi: 01/09/2021

Kabul Tarihi: 30/11/2021

Sonuç: Miad aşımı gebeliklerde transvajinal ultrasonografi ile yapılan değerlendirmede, PSA ve CL ile doğum şeklinin tahmin edilmesi konusunda istatistiksel olarak anlamlı verilere ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Miad Aşımı Gebelik, Doğum İndüksiyonu, Posterior Serviks Açısı, Bishop Skor, Serviks Uzunluğu

Introduction

Overdue pregnancies lasting beyond 287 days (41 weeks) up to 293 days (41 weeks+6 days) as of the first day of last menstrual period (LMP) are called "late-term pregnancy" and pregnancies further prolonged to last beyond 294 days (42 weeks) are called as "post-maturity or post-term pregnancy"[1]. The risk of antepartum fetal death (APFD) as specified by large-scale studies conducted in the United Kingdom (UK) is 1.2-1.7/1000 during the period between the gestational week 41 and 42, followed by 1.3-1.9/1000, and 1.58-6.3/1000 between week 42 and 43, and after week 43, respectively[2].

In the event of overdue pregnancies, the risk of APFD is apparently increased. There is, on the other hand, an ongoing debate on their incidence, pathophysiology as well as the relevant follow-up, due date and type of delivery. One of the most important controversies is around the time of labor, with discussions tending to focus on when to carry out an intervention for the purpose of labor induction, at week 41 or at week 42[3, 4]. Labor induction is defined as the stimulation of uterine contractions through the use of a mechanical procedure or with the help of a pharmacological agent, without waiting for the spontaneous labor. In UK, induction of labor is required in about 20% of all pregnancies[5].

Bishop has developed a scoring system to predict the success of such an induction[6]. This scoring system evaluates a number of factors including position, consistency, dilatation, and effacement of cervix and the station of presentation[7]. Another means of predicting the likelihood of a successful labor induction is transvaginal ultrasonography (TV USG). Measurement of cervical length (CL) is the most common method in addition to the assessment of cervical funneling and measurement of posterior cervical angle (PCA) which also serve for the prediction of induction success (8). In expectant mothers with unfavorable cervixes, it is often difficult and taking long to initiate delivery, resulting in elevated rates of intervention and cesarean section which, in turn, give rise to a higher risk of neonatal mortality and morbidity. Induction of labor is recommended where continuing pregnancy would pose a risk for the mother and fetus or delivery is considered to be more beneficial for the mother or fetus (9). As mentioned above, gestational age of ≥ 41 weeks is associated to a higher risk of APFD. In our department, we inform the pregnant women and their spouses and suggest induction of labor upon completion of week 41.

Our aim in this study is to investigate the effect of parameters such as Bishop score, CL and PCA as detected through TV USG on the success of induction of labor in overdue pregnant women who have completed gestational week 41.

Material and Method

Patients who were followed during their pregnancies at Gülhane Education and Research Hospital and completed gestational age of 41 weeks (287 days) were included in to this study. Inclusion criteria were: gestational age of ≥ 41 weeks (287 days) as confirmed by USG exam performed primarily at the first trimester and then by follow-up exams; singleton gestation where live fetus is in vertex presentation with occiput anterior position; Bishop score of ≤ 6 ; a reactive non-stress test (NST); no spontaneous uterine contractions; and intact amniotic membranes. Active phase defined by cervical dilation of 6 cm or more.

Patients were first informed verbally, then their written consents were obtained. Baseline evaluation was performed after which patient demographics and Bishop score prior to the induction were saved. Obstetric USG and TV USG (Voluson 730 Pro, GENERAL ELECTRIC®) was used to make scans. Fetal biometry values gathered through the obstetric USG, and the CL, PCAs detected through TV USG. USG scans and the pelvic examination for the purpose of Bishop scoring was performed by the same person (M.F.K.) in order to minimize inter-observer variability. The patients also underwent NST and fetal biophysical profiling (BPP) as a part of evaluation of fetal well-being.

Measurement of CL by TV USG was taken ensuring that internal os, external os, cervical canal, and endocervical mucosa could be viewed altogether and the image is enlarged to occupy 3/4th of the display. Each pregnant woman assessed thrice, and the shortest distance with the best image quality should be taken into account (Figure 1).



Figure 1: Measurement of CL by TV USG

PCA is the angle measured along the triangle between the posterior uterine segment and the cervical canal. To this end, a straight line was drawn along the cervical canal starting from internal os reaching to external os. A second line was drawn within the posterior uterine segment until the internal os. The angle between these two straight lines was accepted as the PCA. The most appropriate manner of measurement for PCA is depicted in Figure 2A-B.



Figure 2-A: Measurement of PSA by TV USG

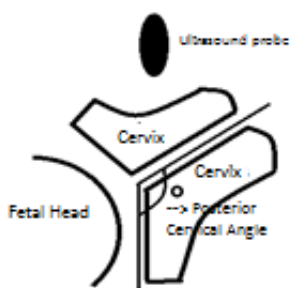


Figure 2-B: Measurement of PSA by TV USG

Throughout the follow-up of the trajectory, duration of latent phase and active phase was calculated in minutes. Latent phase of labor was defined as the time from administration of Dinoprostone vaginal pessary until the start of active labor. Duration of the active phase was counted during when the labor has become established until the delivery of the baby.

Prostaglandin E2 analog Dinoprostone (Propess® pessary, each 10 mg, Ferring Controlled Therapeutics Ltd., East Kilbride, Glasgow, G74 5PB, England) was administered transversely to the posterior fornix through vaginal route, for the purpose of labor induction. Once >3 contraction within 10 minutes in achieved along with the cervical dilatation (at least 4 cm of dilatation in combination with regular contractions), labor is considered to progress into the active phase and Dinoprostone pessary was retracted out of the vagina with the help of the string on it. All patient with cervical dilatation of 3-4 cm and effacement of 70-80% underwent artificial amniotomy. External cardiotacography was used to monitor and record fetal hearth rate once in every 30 minutes at stage 1 of labor and once in 20 minutes during stage 2 of labor, and in the event of high-risk pregnancies, once in 20 minutes during stage 1 and continuously afterwards. Patients with no change in cervical dilatation for 1-2 hours despite regular contractions during the active phase of labor were considered for cesarean section. Patients eligible for vaginal delivery were supported with oxytocin. Non-responders to 12-hour Dinoprostone administration were inserted a new dose, after the former one is retracted. Following 24-hour of Dinoprostone administration, pregnant women without regular contractions who failed to progress into the active phase and had no change in cervical score were deemed to have an unsuccessful procedure, and thus Dinoprostone administration was discontinued. One hour after the discontinuation, intravenous oxytocin was given according to the low-dose oxytocin protocol. Oxytocin was prepared by adding 5 units (Postuitrin-n® 5IU ampoule, 1 ampoule, İbrahim Etem Ulagay İlaç Sanayi Türk A.Ş.) into 500 cc Ringer Lactate (RL) solution. Initial dose was delivered as 15 cc/hour (0.15 U/hour). Oxytocin infusion was increased hourly by 5 drops until an effective contraction is achieved. Patients still unresponsive to the induction after 6 hours were considered as failure of induction and delivery was carried out through cesarean section. Following the delivery, another 20 units of oxytocin in 1000 cc RL was administered to the mothers over 2 hours. Patients at risk of atonia were given intramuscular methyl ergonovine maleate (Metiler® 0.2mg, 3 ampoules, Adeka İlaç ve Kimyasal Ürünler San. Ve Tic. A.Ş.) provided that they have no contraindication. The reason for undergoing cesarean section, if applied, was recorded. Newborn birth weight as well as 1- and 5-minute APGAR scores were recorded.

Statistical Analysis:

Statistical analysis was done using IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0. Comparison of independent groups was done using Mann-Whitney U test, in case of continuous variables and using Chi-square test in order to determine the relationship between categorical variables. In addition, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and analysis receiver-operating characteristics (ROC) curves were applied as a methodological research model. ROC curve analysis was used to determine the ability of the CL and PCA to predict on the Success of Birth Induction. The area under the ROC curve (AUC) was used to determine the accuracy of these biomarkers. Higher AUC values indicate better test performance. A biomarker with AUC value is equal to 1 discriminates individuals perfectly as successful or not successful. Multiple logistic regression analysis was used for multivariate analysis. The sample size and power calculations were carried out using the G*Power software version 3.1 (Düsseldorf University, Germany). The effect size was determined as 0.85 and sample size as 72 by using data of a previous study. The level of significance was set to $p<0.05$. Ethical approval was obtained (Date:19/12/2017, Decision No:17/8-6) and the study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration. The dates of the research was between January 2018 and July 2018.

Results

A total of 116 overdue pregnancies were included in this study. Among them, 79 (68.1%) women gave birth through vaginal delivery and 37 (31.89%) through cesarean section. In the cesarean section group 32.43% (n:12) had a cesarean section for failed induction, 40.54% (n:15) for failure to progress and 27.02% (n:10) had an emergency cesarean section for fetal distress. Types of delivery were compared based on the age of pregnant women showing that the mean age of mothers who delivered vaginally was 29.39 ± 5.34 years and the mean age of mothers who underwent cesarean section was 30.27 ± 5.52 years. There was no significant difference by age between the two groups of delivery type ($p:0.469$)(Table 1).

Table 1:Demogracih characteristics of the study groups

	Cesarean Section (n=37) $\bar{X} \pm SD$	Vaginal Delivery (n=79) $\bar{X} \pm SD$	p
Age (year)	30,27±5,52	29,39±5,34	0,469
Gravidity (n)	1,43±0,72	1,65±0,9	0,202
Parity (n)	0,37±0,68	0,65±0,88	0,093
Abortion (n)	0,12±0,41	0,13±0,42	0,838
BMI (kg/m²)	24,58±3,53	25,05±3,44	0,710

Mean Bishop score of was 2.17 ± 1.79 and 1.70 ± 1.79 among women who gave birth through vaginal delivery and cesarean section, respectively. Accordingly, there was no difference between the two groups based on their Bishop scores ($p:0.386$).Distribution by Bishop score of the childbirths through vaginal delivery and cesarean section is given in the Table 2.

Table 2:The incidence of vaginal delivery and cesarean section in women with the same Bishop Score

		Cesarean Section(n=37) (%)	Vaginal Delivery (n=79) (%)
Bishop Score	0	15 (40,5)	22 (27,8)
	1	3(8,1)	11(13,9)
	2	8(21,6)	8(10,1)
	3	5(13,5)	16(20,3)
	4	2(5,4)	16(20,3)
	5	3 (8,1)	3(3,8)
	6	1 (2,7)	3(3,8)

*There is no relationship between the variables.

Mean CL was 28.18 ± 9.01 mm and 33.27 ± 11.17 mm among women who gave birth through vaginal delivery and cesarean section, respectively. Accordingly, two groups were significantly different based on their CLs ($p:0.006$). CLs of women grouped by their delivery type are presented in Table 3.

Table 3: Comparison of Cervical Length, Posterior Cervical Angle in women who had a vaginal delivery and cesarean section.

	Cesarean Section (n=37) $\bar{X} \pm SD$	Vaginal Delivery (n=79) $\bar{X} \pm SD$	P
Cervical Length (mm)	33,27±11,17	28,18±9,01	0,006
Posterior Cervical Angle (°)	98,37±32,27	108,54±20,74	0,012

In the group of childbirth through vaginal delivery, mean PCA as measured by TV USG was 108.54±20.74 degrees while in the group of cesarean section it was 98.37±32.27 degrees. Accordingly, two groups were significantly different based on their CLs (p:0,012). PCAs of women grouped by their delivery type are presented in Table 4. PCA explains 64.4% of the relationship between labor induction and vagina delivery. Area under the curve (EAA) in ROC analysis was 0.644. PCA in the relationship between labor induction and vaginal delivery presented in Figure 3, Table 4.

Table 4: The induction intervention in estimating vaginal delivery with PCA measurement

	Positive Predictive Value (%)	Negative Predictive Value (%)	Sensitivity (%)	Spesifity (%)	Area Under the Curve
PCA&VD	79,45	51,16	73,41	59,45	0,644
SE: Standart Error, CI: Confidence Interval					
PCA: Posterior Cervical Angle, VD: Vaginal Delivery					
CI: Accepted as %95.					
PCA: Taken as 97,5.					

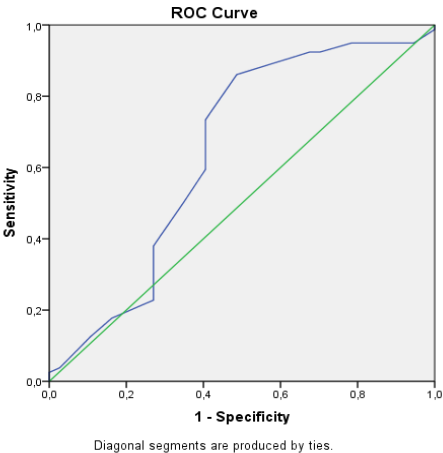


Figure 3: Posterior cervical angle in the relationship between labor induction and vaginal delivery (ROC analysis)

Mean birth weight of the neonates who were born through vaginal delivery was 3609±337 gr and through cesarean section was 3599±345 gr. By birth weight, there was no significantly different between two groups (p:0.582).

Mean APGAR score at first-minute after birth through vaginal delivery vs cesarean section was 7.77±0.91 and 7.78±0.71, respectively. Two groups were not statistically different in terms of their first-minute APGAR scores (p:0.672). Mean APGAR score at fifth-minute in vaginally delivered newborns and in newborns who were born by cesarean section was 8.35±1.05 and 8.11±0.97, respectively. Likewise, two groups were not statistically different in terms of their fifth-minute APGAR scores (p:0.248).

Evaluation of Nulliparous Patients:

In the present study, nulliparous patients were evaluated within themselves. 72 nulliparous postdate pregnancies were included in this evaluation. Of the patients, 45 (62.5%) delivered vaginally and 27 (27.5%) delivered by cesarean section. When the age distribution of the pregnant women was evaluated, the mean age of the group delivered by vaginal route was 27.08±3.88, while the mean age of the group delivered by cesarean section was 28.44±4.28. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age distribution (p:0.171).

While the mean Bishop score of nulliparous patients with normal delivery was 2.11±1.69, the mean Bishop score of nulliparous patients who delivered by cesarean section was 1.81±1.84. There was no statistically significant difference between the mean Bishop scores of the two groups (p:0.386).

While the mean CL of nulliparous patients with normal delivery was 24.98±8.58 mm in the TV USG measurement, the mean CL of nulliparous patients who delivered by cesarean section was found to be 33.07±12.07 mm. There was no statistically significant difference between the CL of the two groups (p:0.002).

While the mean PCA was 108.22±21.10 in the TV USG measurement of nulliparous patients with normal delivery, the mean CL of nulliparous patients delivered by cesarean section was 97.59±26.50. There was no statistically significant difference between the PCA values of the two groups (p:0.054). Regarding the PCA, 63.6% of the relationship between induction and vaginal delivery could be explained. The area under the curve (AUC) in the ROC analysis was 0.636.

While the average baby birth weight of women who had normal delivery was 3601.62±355.12 gr, the average baby birth weight of women who gave birth by cesarean section was 3462.69±387.87 gr. There was no statistically significant difference between the birth weights of the two groups (p:0.091).

While the mean of first-minute APGAR scores was 7.82 ± 1.02 in those who had normal delivery, it was 7.78 ± 0.69 in those who delivered by cesarean section. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of fifth-minute APGAR scores ($p: 0.420$). The mean of the fifth-minute APGAR scores was 8.36 ± 1.18 in those who had normal delivery, while it was 8.15 ± 0.96 in those who delivered by cesarean section. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of fifth minute APGAR scores ($p: 0.248$).

Discussion

Although there have been different views on the definitions in literature, pregnancies continuing between 41 weeks and 41 weeks+6 days as of LMP are called late-term pregnancy and pregnancies further prolonged to last beyond 42 weeks are called as post-term pregnancy (1). Calculations of gestational age based on LMP imply incidence of overdue pregnancies is 7%. But when gestational age is calculated in correlation with USG scan, particularly at the early weeks, above-mentioned figure drops remarkably (10). Overdue pregnancies are exposed to various maternal and fetal risks. Of note, maternal risks include increased anxiety and increased rate of cesarean section[11]. The fetal risks, on the other hand, are main cause of concern for the obstetricians and include fetal macrosomia, dysmaturity and, most critically, a higher fetal mortality. Gestational age of older 41 weeks poses a significantly increased risk intrauterine loss of fetus.^[2] For that reason, the decision of labor is of utmost importance to reduce the perinatal mortality. Timing of labor is a topic of ongoing discussion[12,13]. In our practice, we prefer to resort labor induction in pregnancies prolonged to week 41, after patients are informed and their consents are obtained.

Numerous studies suggest an elevated rate of cesarean section in overdue pregnancies[14]. Furthermore, there is an overall increasing rate of cesarean sections across the world, Turkey at the first place[15], which is believed to be a major potential public health challenge for the upcoming years. Our goal in this study was to decide the appropriate delivery type in overdue pregnancies thus avoiding unnecessary induction of labor. To this end, we aimed to predict the delivery type in pregnant women with low Bishop scores with the help of CL and PCA determined through TV USG.

In our cohort, there was no statistically significant difference in the parameters of: women's age, gravidity, parity, BMI, and newborns' birth weight and first and fifth minute APGAR scores. Yeast JD *et al.* have identified cesarean rate of approximately 20% in their study of women for whom labor induction was performed due to various obstetric reasons[16]. In the study by Alexander JM. *et al.*, proportion of cesarean sections among overdue pregnancies after application of labor induction was 19%[11]. In their patient cohort, most common indication for cesarean section was failure to progress in labor. Uzun I. *et al.* have conducted a study on nulliparous women with prolonged pregnancies, of whom 40% experienced cesarean section[14]. In our study proportion of the cesarean deliveries was 31.89%.

Bishop scoring system is the most convenient and frequent method to predict type of delivery (6). Various studies have set a number of different Bishop scores as their cut-off values. Vrouwenraets FPJM *et al.* have ended up with a cesarean section rate of 25% in nulliparous pregnant women with Bishop score <5 [7]. Although their study was similar to ours, their cesarean rate was lower than our study. In another study performed by Elly M. *et al.*, pregnant women with a Bishop score <3 were enrolled and cesarean rate was 34% and 23% in nulliparous and multiparous women, respectively[17]. We have included patient with Bishop scores less than 7 in to our study. The rate of cesarean delivery of our study was 31.89%.

As USG became a modality of higher availability, measurement of CL gained an important role in daily obstetrics practice where Bishop score is not supportive for labor induction. Use of CL is applicable in early miscarriages, and to predict success of preterm labor and induction[18]. We have detected a statistically significant difference in mean CLs as measured by TV USG between the group of vaginal delivery and cesarean section.

Uzun *et al.* have conducted a study in 90 overdue nulliparous women of whom CLs was measured by TV USG and mean values of 25.88 ± 2.74 mm vs. 33.03 ± 5.62 mm was measured in vaginal delivery vs. cesarean delivery subgroups, respectively ($p: 0.0001$)[14]. In our study, mean CL values was 28.18 ± 9.01 mm and 33.27 ± 11.17 mm among women who gave birth through vaginal delivery and cesarean section, respectively. Their results are highly similar to our results. Based on the results of clinical studies, the role of Bishop score as well as the CL measurement in predicting the type of delivery has become controversial[14]. Common use of USG has brought the concept of funneling and PCA to our daily clinical setting. Recently, this concept is widely used in prediction of preterm labor and labor induction. In this study we investigated the value of PCA in prediction of labor induction.

Keepanasseril A.*et al.* have detected sensitivity was 65% and specificity was 72% in their cohort of nulliparous women when PCA cut-off value taken as 100° [19]. Uzun *et al.* have measured PCA in 90 nulliparous overdue women, and determined PPD was 83.8%, NPD was 90.6%, sensitivity was 86.11%, and specificity was 88.89%, when angle cut-off was taken as 98° [14]. In their study, although the cut-off level was comparable, PPD, NPD, sensitivity, and specificity were higher compared to our study. Rane *et al.* stated the likelihood of vaginal delivery gets lower when PCA is over 120° based on their results with 604 nulliparous women[20]. In our study, PPD was 79.45%, NPD was 51.16%, sensitivity was 73.41%, and specificity was 59.45%, when angle cut-off was taken as 97.5° .

We believe PCA is indicative for the cervical effacement. Particularly in nulliparous women, first effacement then dilatation of cervix takes place during the progress of labor. In multiparous women, on the other hand, cervical effacement and dilatation occurs at the same time, but effacement is still important in prediction of vaginal delivery. Therefore, we would like to stress the place of PCA measurement which allows for the evaluation of cervical effacement which will help us in deciding on delivery type.

Limitations

Since the present study was conducted only in the Turkish population and in a single hospital, it is considered that the results obtained should be supported by other similar studies in order to be accepted for wider populations.

Conclusion

Each study group in our study includes sufficient number of subjects who were demographically homogeneous subsequent to the recruitment based on exclusion criteria. Also, as recommended by the existing literature and to minimize any misinterpretation of the findings, USG scans were carried out in a standard manner by a single operator, adding strength to our study.

Moreover, measurements of CL and PCA mentioned so far in the studies are in close proximity to our results. Therefore, our results are corroborating with the existing literature and creates awareness about our study. Nevertheless, our study was conducted only in Turkish population and restricted to a single-center. Therefore, our results need to be supported by similar studies and larger sample size to be accepted as valid for larger populations. In conclusion; our results indicate measurement of PCA by TV USG is useful to predict vaginal delivery in overdue pregnancies. Our study on this measurement may guide future studies to employ TV USG, which is highly available among the clinics, as a tool to predict vaginal delivery in case of pregnancies or settings where Bishop score is not favorable for any reason.

References

- 1.Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG Committee Opinion No 579: definition of term pregnancy. Obstet Gynecol. 2013;122(5):1139-40.
- 2.Myers ER BR, Christian AL, et al. Management of prolonged pregnancy. Agency for Healthcare Research and Quality2002-53.
- 3.Delaney M, Roggensack A, Leduc DC, Ballermann C, Biringer A, Dontigny L, et al. Guidelines for the management of pregnancy at 41+ 0 to 42+ 0 weeks. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2008;30(9):800-10.
- 4.Elden H, Hagberg H, Wessberg A, Sengpiel V, Herbst A, Bullarbo M, et al. Study protocol of SWEPIs a Swedish multicentre register based randomised controlled trial to compare induction of labour at 41 completed gestational weeks versus expectant management and induction at 42 completed gestational weeks. BMC pregnancy and childbirth. 2016;16(1):49.
- 5.McCarthy FP, Kenny LC. Induction of labour. Obstetrics, Gynaecology& Reproductive Medicine. 2014;24(1):9-15.
- 6.Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. Obstetrics & Gynecology. 1964;24(2):266-8.
- 7.Vrouenraets FP, Roumen FJ, Dehing CJ, van den Akker ES, Aarts MJ, Scheve EJ. Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women. Obstetrics & Gynecology. 2005;105(4):690-7.
- 8.Saccone G., Simonetti B., &Berghella, V. (2016). Transvaginal ultrasound cervical length for prediction of spontaneous labour at term: a systematic review and meta-analysis. BJOG: An International Journal of Obstetrics &Gynaecology, 123(1), 16-22.
- 9.Rayburn WF, Zhang J. Rising rates of labor induction: present concerns and future strategies. Obstetrics & Gynecology. 2002;100(1):164-7.
- 10.Spelaccy WN SJ, Disaia PJ, Hammond CB, JB. Postdate Pregnancy. . 7th Edition ed. Philedelphia: Lippincott Company; 1994.
- 11.Mandrizzato G, Alfirevic Z, Chervenak F, Gruenebaum A, Heimstad R, Heinonen S, et al. Guidelines for the management of postterm pregnancy. Journal of Perinatal Medicine. 2010;38(2):111-9.
- 12.Obstetricians ACo, Gynecologists. Practice bulletin no. 146: Management of late-term and postterm pregnancies. Obstetrics and gynecology. 2014;124(2 Pt 1):390.
- 13.Crowley P. Interventions for preventing or improving the outcome of delivery at or beyond term. The Cochrane database of systematic reviews. 2000(2):CD000170-CD.
- 14.Uzun I, Sık A, Şevket O, Aygün M, Karahasanoglu A, Yazıcıoglu HF. Bishop score versus ultrasound of the cervix before induction of labor for prolonged pregnancy: which one is better for prediction of cesarean delivery. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2013;26(14):1450-4.
- 15.Ulubay M, Öztürk M, Fidan U, Keskin U, Fıratlıgil FB, Kıncı MF, et al. Skin incision lengths in caesarean section. Cukurova Medical Journal. 2016;41(1):82-6.
- 16.Yeast JD, Jones A, Poskin M. Induction of labor and the relationship to cesarean delivery: a review of 7001 consecutive inductions. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1999;180(3):628-33.
- 17.Xenakis EM-J, Piper JM, Conway DL, Langer O. Induction of labor in the nineties: conquering the unfavorable cervix. Obstetrics & Gynecology. 1997;90(2):235-9.
- 18.Kushnir O, Vigil DA, Izquierdo L, Schiff M, Curet LB. Vaginal ultrasonographic assessment of cervical length changes during normal pregnancy. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 1990;162(4):991-3.
- 19.Keepanasseril A, Suri V, Bagga R, Aggarwal N. Pre-induction sonographic assessment of the cervix in the prediction of successful induction of labour in nulliparous women. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2007;47(5):389-93.
- 20.Rane S, Pandis G, Guirgis R, Higgins B, Nicolaides K. Preinduction sonographic measurement of cervical length in prolonged pregnancy: The effect of parity in the prediction of induction-to-delivery interval. Obstetrical & gynecological survey. 2004;59(1):17-9.

A Rare Pathology: Cystic Lymphangioma of the Adrenal Gland

Nadir Bir Patoloji: Adrenal Bezin Kistik Lenfanjiyomu

Emine Özlem GÜR* 0000-0003-2749-2220

Serkan KARAIŞLI* 0000-0001-8876-0191

Turan ACAR* 0000-0003-4261-2673

Selda GÜCEK HACİYANLI*0000-0002-5956-8421

Demet ARIKAN ETİT** 0000-0002-6282-0173

Mehmet HACİYANLI* 0000-0002-0512-1405

*Department of General Surgery, İzmir Kâtip Celebi University Ataturk Training and Research Hospital, İzmir-Turkey.

**Department of Pathology, İzmir Kâtip Celebi University Ataturk Training and Research Hospital, İzmir-Turkey.

Corresponding author: Serkan KARAIŞLI

Department of General Surgery, İzmir Kâtip Celebi University Ataturk Training and Research Hospital, İzmir-Turkey

E-Mail: skaraisli@hotmail.com

Abstract

Adrenal cystic masses are rare lesions. Lymphangiomas occur mostly in childhood and adrenal localization is very rare. It may reach large dimensions asymptotically, while it may be symptomatic depending on size and localization. Treatment is controversial. Some authors recommend surgical resection, while some authors advocate the aspiration of non-functioning and asymptomatic cysts with little suspicion of malignancy. A 34-year-old female patient was referred to our clinic due to a rapidly growing cystic mass in the left adrenal gland. The hormonal activity was not detected. A transperitoneal laparoscopic left adrenalectomy was achieved and during operation, cyst integrity was preserved. Immunohistochemistry revealed an adrenal lymphangioma. The patient completed the 4-year disease-free follow-up period. Adrenal cystic lymphangiomas should be kept in mind especially in rapidly growing cystic adrenal masses, and laparoscopy should be chosen as the first step for resection.

Keywords: Adrenal cyst, adrenal lymphangioma, laparoscopic adrenalectomy

Öz

Adrenal kistik kitleler nadir lezyonlardır. Lenfanjiyomlar çoğunlukla çocuklukta görülür ve adrenal lokalizasyon çok nadirdir. Asemptomatik olarak büyük boyutlara erişebilirken, boyut ve lokalizasyona bağlı olarak semptomatik de olabilir. Optimal tedavi tartışmalıdır. Bazı yazarlar cerrahi rezeksiyon önermekte iken, bazı yazarlar ise az miktarda malignite şüphesi nedeniyle, işlevsel olmayan ve asemptomatik kistlerin aspirasyonunu savunmaktadır. 34 yaşında kadın hasta, sol adrenal bezde hızlı büyüyen kistik kitle nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hormonal aktivite tespit edilmedi. Transperitoneal laparoskopik sol adrenalectomi kist bütünlüğü korunarak yapıldı. Patolojik inceleme sonucu adrenal lenfanjiyom tanısı kondu. Hasta 4 yıllık takip süresini sorunsuz tamamladı. Özellikle hızlı büyüyen kistik adrenal kitlelerde adrenal kistik lenfanjiom akılda tutulmalı ve rezeksiyon için ilk adım olarak laparoskopi seçilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Adrenal kist, adrenal lenfanjiyom, laparoskopik adrenalectomi

Introduction

Adrenal cysts are rare lesions (1). Malignancy potential is thought to be in 7% of all adrenal cystic lesions (2). Adrenal cysts are classified as endothelial cysts (45%), pseudocysts (39%), epithelial cysts (9%) and parasitic cysts (7%). Endothelial cysts include hemangiomas, hamartomas and lymphangiomas. Lymphangiomas are benign vascular malformations, usually seen in childhood period (1). Neck, axillary region and mediastinum are the most common sites lymphangiomas occur (95%) and only 5% of them occur in the abdominal cavity. They are usually unilateral, well-demarcated, and have a pure cystic internal structure (3). In this article, we aim to present an adrenal cystic lymphangioma (ACL) incidentally diagnosed and successfully treated with laparoscopic left adrenalectomy.

Case Presentation

A 34-year-old female patient was referred to our hospital due to detection of a cystic mass 4 cm in diameter with a solid wall structure in the left adrenal gland on magnetic resonance imaging (MRI) which was applied after a retroperitoneal cyst had revealed on ultrasonography (USG) during routine screening in another hospital. Her history included total thyroidectomy and radioactive iodine therapy due to metastatic thyroid papillary carcinoma. Physical examination was unremarkable. Screening for hormonal activity was negative. Abdominal computed tomography (CT) for control screening showed the mass had reached approximately 6 cm in diameter within 2 months (Figure 1). A decision for surgical resection was made because of tumor size, rapid growth pattern and positive history of malignancy. Transperitoneal laparoscopic adrenalectomy was planned. A laparoscopic left adrenalectomy was achieved with a preserved cyst integrity (Figure 2). The operation time was 88 minutes and total blood loss was 50 ml. Patient was given food on the first postoperative day and she tolerated. Drain at the surgical site was removed on post operative day 2. No complication was occurred in early postoperative period and the patient was discharged on the post operative day 4 with uneventful postoperative course.

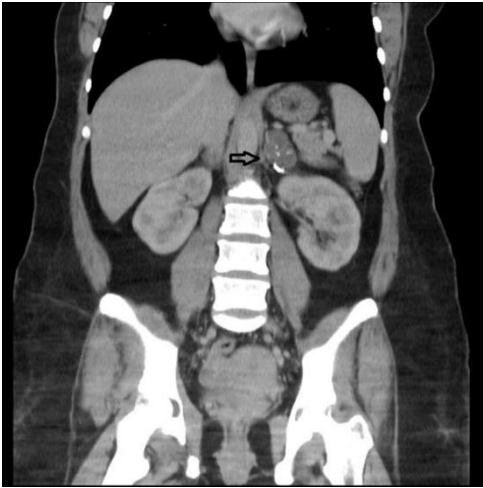


Figure 1: Calcific cystic mass (arrow) localized in left adrenal seen on coronal sections of computed tomography.



Figure 2: Left adrenal gland containing calcific cystic lymphangioma with preserved cyst structural integrity after laparoscopic resection.

In pathological examination, the left adrenal gland was calcific, 31 gr in weight, and 6x4x3.5 cm in size. Immunohistochemistry revealed final diagnosis of ACL with positive staining of D2-40 (Figure 3). The patient has remained disease-free and asymptomatic for 4 years. Written informed consent was obtained from the patient who participated in this study.

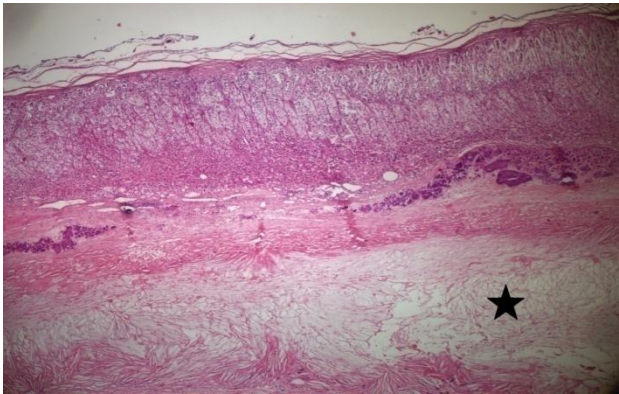


Figure 3a: Cystic lesion pushing adrenal tissue (asterisk). (Haematoxylin & Eosin x20).

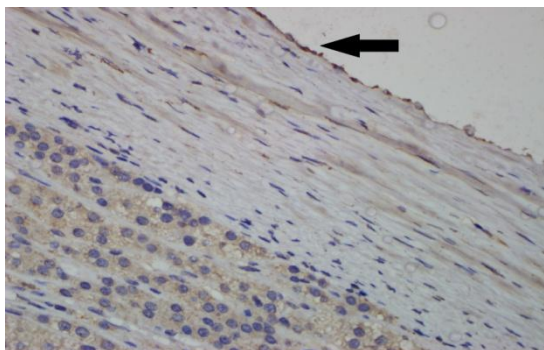


Figure 3b: Positive expression of D2-40 staining (X20). D2-40 stained lymphatic epithelium is seen in brown colour (arrow).

Discussion

Majority of intra-abdominal cystic lymphangiomas are occurred in the mesentery, while adrenal localization is rare (4). ACL may develop in both adrenal glands, but right adrenal gland is mostly affected. It occurs more common in females than males (3,5). It may occur at any age, but the incidence increases between the third and sixth decades. It may reach large dimensions asymptotically, while it sometimes present with fever, abdominal pain, gastrointestinal disorder or palpable mass depending on size and localization (3). The pathogenesis is unclear and it is controversial whether cystic lymphangioma is a true neoplasm. It was thought that cystic lymphangiomas had arisen due to lymphatic drainage blockage in consequence of benign proliferation, proximal dilatation of the lymphatic system, or trauma. On the other hand, cystic lymphangioma should not be confused with lymphangiomatous adenomatoid tumor that has a different embryonic origin (3). Differential diagnosis includes retroperitoneal lesions such as primary and metastatic adrenal tumors and angiosarcomas (1). Any diagnostic marker in laboratory tests is unavailable. Hormone activity is rarely positive. When hormone activity of adrenal gland is positive; most commonly catecholamine, cortisol, aldosterone and iodocholesterol are secreted (5). The presenting case was referred from a district hospital to our department with a diagnosis of adrenal incidentaloma detected during routine controls and hormone activity was not obtained in laboratory tests. Approximately 30% of ACLs are discovered incidentally on USG, CT and MRI. At present, incidental adrenal cysts and masses can often be detected with increased use of CT and MRI (5). ACL can be demonstrated as an anechoic lesion in the suprarenal area on USG. In the presence of calcification, USG may show acoustic shadowing and internal echo (3,6). USG can be selected as the first step imaging method for diagnosis (4). However, CT and MRI are more sensitive in detecting adrenal masses. ACL is seen as well-circumscribed, thin-walled (<3.5 mm), low-density, and non-contrast enhancing masses on CT.

In MRI, ACLs are typically homogeneous and hypointense on T1-weighted images, but hyperintense and non-contrast enhancing on T2-weighted images. MRI is more sensitive for the detection of intracystic haemorrhage and complicated cysts with high signal intensity on both T1- and T2-weighted images. Although CT and MRI have high sensitivity in detecting adrenal cystic lesions, large-sized cysts are usually confused with cysts of kidney, liver, spleen, and pancreas according to localization and it causes a diagnostic dilemma (7).

Pathologic examination is essential for the diagnosis of ACL. Macroscopic and microscopic examination may reveal multicystic structure, milky lymph fluid and dilate lymphatic ducts. The definitive diagnosis is made by immunohistochemistry. Unlike markers such as CD31 and CD34 which are located in both the vascular and lymphatic endothelium, D2-40 only immunoreacts with lymphatic endothelium. For this reason, it is a unique marker to prove lymphatic origin (3). In the presented case, a final diagnosis of ACL was made with D2-40 immunoreactivity.

Treatment is controversial. Due to the absence of malignant degeneration, clinical and radiological follow-up of asymptomatic small-sized cysts detected incidentally was reported (4). For symptomatic or large-sized cysts, some authors recommend surgical resection for diagnosis and treatment, while some authors advocate the aspiration of non-functioning and asymptomatic cysts with little suspicion of malignancy (1,4). However, due to high recurrence potential of collection after aspiration, Longo et al. (6) suggested that aspiration should be applied only in patients with high surgical risk. Aspiration and sclerosing bleomycin injection do not change recurrence rate (4). In a review of the literature, adrenalectomy was the most frequently chosen method in the treatment of ACL, and laparoscopic adrenalectomy was performed for a limited number of cases (5).

Partial adrenalectomy is another option for adrenal cysts as well as small hormone-productive masses and bilateral masses (8). However, it is not a feasible option in non-functional adrenal masses, because the surgical indication is mostly established due to the large size or aggressive growth pattern of the mass which is considered suspicion of malignancy. Total adrenalectomy should be considered for these cases (9). No recurrence has been reported and prognosis is considered to be quite good (3). In the presented case, laparoscopic adrenalectomy was performed for a 6 cm ACL with an aggressive growth pattern and no recurrence was observed during 4 years follow-up period.

Conclusion

ACL is rare and can be diagnosed by pathological examination. ACL should be kept in mind especially in rapidly growing cystic adrenal masses, even in patients with a history of malignancy. Laparoscopic approach should be applied firstly for definitive diagnosis and treatment.

References

1. Ates LE, Kapran Y, Erbil Y, Barbaros U, Dizdaroglu F. Cystic lymphangioma of the right adrenal gland. *Pathol Oncol Res* 2005;11:242–244.
2. Neri LM, Nance FC. Management of adrenal cyst. *Am Surg* 1999;65:151-163.
3. Ellis CL, Banerjee P, Carney E, Sharma R, Netto GJ. Adrenal lymphangioma: clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of a rare lesion. *Hum Pathol* 2011;42:1013-1018.
4. Makni A, Chebbi F, Fetirich F, Ksantini R, Bedioui H, Jouini M, et al. Surgical Management of Intra-Abdominal Cystic Lymphangioma. Report of 20 cases. *World J Surg* 2012;36:1037–1043.
5. Michalopoulos N, Laskou S, Karayannopoulou G, Pavlidis L, Kanellos I. Adrenal Gland Lymphangiomas. *Indian J Surg* 2015;77(Suppl 3):1334–1342.
6. Longo JM, Jafri SZ, Bis KB. Adrenal lymphangi-oma: a case report. *Clin Imaging* 2000;24:104-106.
7. Guo YK, Yang ZG, Li Y, Deng YP, Ma ES, Min PQ, et al. Uncommon adrenal masses: CT and MRI features with histopathologic correlation. *Eur J Radiol* 2007;62:359–370.
8. Otto M, Dzwonkowski J. Adrenal-preserving surgery of adrenal tumours. *Endokrynol Pol* 2015;66(1):80-96.
9. Uludağ M, Aygün N, İşgör A. Surgical Indications and Techniques for Adrenalectomy. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul* 2020; 54(1): 8-22.