



EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ

MEDICAL JOURNAL OF AEGEAN CLINICS

Cilt /No: 60

Sayı/No: 3

Aralık / December 2022

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

KLİNİK ÇALIŞMALAR/ CLINICAL TRIALS

1. Hepatosteatoz Tanısı ile Çocuk Gastroenteroloji Kliniğinde Takip Edilen Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Selen GÜLER ve Ark.

2. The Effect of Vitamin B12 Level on Retinal Nerve Fiber Layer in Patients with Multiple Sclerosis

İlker ÖZTÜRK ve Ark.

3. Assessment of Anthropometric Measurements in Children With Type 1 Diabetes Mellitus

Aysun ATA ve Ark.

4. Çocuk Acil Servisine Göğüs Ağrısıyla Başvuran Hastalarda Troponin Testi Kullanımının Etkinliği

Özgün TER ve Ark.

5. Genel Yoğun Bakım Ünitesi'nde Takip Edilen COVID-19 Enfeksiyonu Olan Gebe Hastaların Prognozu

Recep GÖKÇE ve Ark.

6. Akne Vulgaris Hastalarında Sistemik İzotretinoinin Enflamatuvar Belirteçlere Etkisi

Müge GÖRE KARAALİ ve Ark.

7. Is Systemic Immune-Inflammation Index a Predictor For Poor Coronary Collateral Circulation in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Fatih LEVENT ve Ark.

8. Rare Complication of Subtotal Gastrectomy: Remnant Gastric Cancer

Serkan KARAIŞLI ve Ark.

9. Evaluation of Malnutrition Status in Children With Non-Leukemic Malign Diseases

Seda CEVİK ve Ark.

10. Karotis Arter Stentleme Yapılan Hastalarda ACEF Risk Skorunun Mikroemboli Gelişimini Öngördürmedeki Rolü

Ferhat S. YURDAM ve Ark.

11. Balçova İlçesinde Toplumun ve Dokuz Eylül Üniversitesi'nde Sağlık Personellerinin Sepsis Hakkındaki Farkındalık, Bilgi Düzeyleri Ve Tutumlarının Değerlendirilmesi: Bir Anket Çalışması

Ruslan GASIMOV ve Ark.

12. Covid-19 Hastalarında Uyku Apnesi ile İlgili Bulguların Prognoz Etkisi

Sedat ALAGÖZ ve Ark.

13. Investigation of Bronchiolitis Cases in the Infant Service in the Fall-Winter Period of 2021-2022 in terms of Viral Etiologies

Gülberat İNCE ve Ark.

14. İnlet Patch (Proksimal Özofagusta Heterotropik Mide Mukozası): Klinik Önemi, Histolojisi ve Endoskopik Sıklığı

İsmail TAŞKIRAN ve Ark.

15. Predictive Value Of Systemic Inflammatory Indices In Bronchopulmonary Dysplasia

Aslıhan ABBASOĞLU ve Ark.

16. Supraventriküler Taşikardi Tanısı İle İzlenen Hastaların Klinik Özellikleri

Münevver YILMAZ ve Ark.

17. Memein Paget Hastalığı: Klinik, Radyolojik ve Patolojik Bulgular

Emine YILDIRIM ve Ark.

18. COVID-19 Hastalık Süresince Yoğun Bakım Takip Gereksinimi ve Aşılama Durumu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Selin ÖZDEMİR ve Ark.

19. Safety and Efficacy of Percutaneous Patent Foramen Ovale Closure Procedure On Long Term Follow up

Mert Pehlivan Altın ve Ark.

20. Deneysel Renal, Üretral, Diseksiyon Sonrası Kimyasal Modifiye Sodyum Hiyalüranat/Karboksimetilsellüloz (seprafilm) Üniner Operasyonlar Sonrası Oluşabilecek Adezyon ve Fibrozi Engellemesine Olan Etkisi

İsmail ÖZSAN ve Ark.

OLGU SUNUMLARI / CASE REPORTS

1. İmmün Kompetan Erişkin Hastada CMV Enfeksiyonu ile İlişkili Evans Sendromu

Özge KAMA BAŞCI ve Ark.

DERLEME / REVIEW

1. Risk Factors Affecting Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery

Okay NAZLI

2. Enfeksiyon Hastalıklarında Flowsitometri Uygulamaları

Banu KARACA

EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ

THE MEDICAL JOURNAL OF AEGEAN CLINICS

Baş Editör / Editor-in-chief

Doç. Dr. Tuncay KIRIŞ

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

İngilizce Dil Editörü/ English Language Editor

Dr. Öğr. Gör. Banu KARACA

*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hst. Kliniği*

İstatistik Editörü/Statistical Editor

Doç. Dr. Mustafa Agah TEKİNDAL

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi

«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. Tuncay KIRIŞ

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. Aşkan 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. Yayımlanan 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 yayımlanan 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 sınıdığını 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

Doç. Dr. Tuncay KIRIŞ

Baş Editör

İzmir Hastanelerine Yardım ve Bilimsel

Araştırmaları Teşvik Derneği

Yeşilyurt/ İZMİR

Tel: 0507 311 46 07

e-mail. idhdergi@yahoo.com

MAKALE GÖNDERİM KURALLARIMIZ

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

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



EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ TELİF HAKLARI DEVİR FORMU

Yazının Başlığı:

Sorumlu Yazarlar:

Yazarların sorumlulukları:

- Yazı(lar) (sözlü veya poster sunum şekilleri hariç) başka hiçbir yerde yayınlanmamış ve şu anda başka bir dergi veya herhangi bir yayıncıda değerlendirme altında olmamalıdır.
- Makalenin 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

**

Yazışma Adresi: Ali BİGE

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

Gsm: 0532 000000

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

Doç. Dr. Tuncay KIRIŞ

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 Böbreğinde 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 000000

e-mail adresi: alibige@gmail.com

KLİNİK ÇALIŞMALAR/ CLINICAL TRIALS

1. Hepatosteatoz Tanısı ile Çocuk Gastroenteroloji Kliniğinde Takip Edilen Hastaların.....	161
<i>Retrospektif Değerlendirilmesi</i>	
<i>Retrospective Evaluation of Patients Followed Up in Pediatric Gastroenterology</i>	
<i>Clinic with a Diagnosis of Hepatosteatoz</i>	
Selen GÜLER, Betül AKSOY, Şenay O. KARABAĞ, Sinem K. ÇELİK, Yeliz Ç. APPAK, Maşallah BARAN	
2. The Effect of Vitamin B12 Level on Retinal Nerve Fiber Layer in Patients with Multiple Sclerosis.....	166
<i>Multipl Sklerozlu Hastalarında Vitamin B12 Düzeyinin Retina Sinir Lif Tabakasına Etkisi</i>	
İlker ÖZTÜRK, Aygül TANTİK PAK, Yıldızhan ŞENGÜL	
3. Assesment of Anthropometric Measurements in Children With Type 1 Diabetes Mellitus.....	172
<i>Tip 1 Diyabet Mellitus Tanısı Olan Çocuk Hastalarda Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi</i>	
Aysun ATA, Didem GÜLCÜ TAŞKIN	
4. Çocuk Acil Servisine Göğüs Ağrısıyla Başvuran Hastalarda Troponin Testi Kullanımının Etkinliği.....	177
<i>Efficacy of Using Troponin Test İn Patients Presenting to The Pediatric Emergency Department with Chest Pain</i>	
Özgün TER, Özlem ÜZÜM, Barış GÜVEN	
5. Genel Yoğun Bakım Ünitesi'nde Takip Edilen COVID-19 Enfeksiyonu Olan Gebe Hastaların Prognozu.....	183
<i>Prognosis of Pregnant Patients with COVID-19 Infection Followed in General Intensive Care Unit</i>	
Recep GÖKÇE, Deniz ŞANLI, Murat KÜÇÜK	
6.Akne Vulgaris Hastalarında Sistemik İzotretinoinin Enflamatuvar Belirteçlere Etkisi.....	191
<i>The Effect of Systemic Isotretinoin on Inflammatory Markers in Patients with Acne Vulgaris</i>	
Müge GÖRE KARAALİ, Şevki ÖZDEMİR	
7. Is Systemic Immune-Inflammation Index a Predictor For Poor Coronary Collateral Circulation inPatients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction	197
<i>Sistemik İmmün İnflamasyon indeksi Akut ST Eleve Miyokard İnfarktusünde Kötü Koroner Kollateral Dolaşım İçin Bir Prediktör mü?</i>	
Fatih LEVENT, Mustafa KUZEYTEMİZ	
8. Rare Complication of Subtotal Gastrectomy: Remnant Gastric Cancer.....	207
<i>Subtotal Gastrektominin Nadir Komplikasyonu: Remnant Mide Kanseri</i>	
Serkan KARAİSLİ, Selda GÜCEK HACIYANLI, Cagri AKÇAY, Emine Ozlem GÜR, Arif ATAY, Osman Nuri DİLEK	
9. Evaluation of Malnutrition Status In Children With Non-Leukemic Malign Diseases.....	212
<i>Çocukluk Çağında Görülen Lösemi Dışı Malign Hastalıklarda Malnütrisyon Durumunun Değerlendirilmesi</i>	
Seda CEVİK, Hilal SUSAM SEN, Nimet Pınar YILMAZBAS	
10. Karotis Arter Stentleme Yapılan Hastalarda ACEF Risk Skorunun Mikroemboli Gelişimini ÖngördürmedekiThe role of ACEF Risk Score in Predicting the Development of Microembolism in Patients Undergoing Carotid Artery Stenting.	219
Ferhat S. YURDAM, Oktay ŞENÖZ, Samet SEVİNÇ	
11. Balçova İlçesinde Toplumun ve Dokuz Eylül Üniversitesinde Sağlık PersonellerininSepsis Hakkındaki Farkındalık, Bilgi Düzeyleri Ve Tutumlarının Değerlendirilmesi: Bir Anket Çalışması	225
<i>Evaluation of the Awareness, Knowledge Levels and Attitudes of the Society in the District of Balçova and the Health Personnel at Dokuz Eylül University about Sepsis: A Survey Study</i>	
Ruslan GASIMOV, Uğur KOCA, Volkan HANCI	
12. Covid-19 Hastalarında Uyku Apnesi ile İlgili Bulguların Prognozu Etkisi.....	232
<i>The Effect of Findings Related to Sleep Apnea on Prognosis in Covid-19 Patients</i>	
Sedat ALAGÖZ, Talih ÖZDAŞ, Vedat DELİBAŞ, Furkan Fatih ŞENOĞUL, Gonca UĞURLUGÜLBÜKEN, Kemal Koray BAL, Gökhan KURAN, Orhan GÖRGÜLÜ	
13. Investigation of Bronchiolitis Cases in the Infant Service in the Fall-Winter Periodof 2021-2022 in terms of Viral Etiologies	237
<i>2021-2022 Sonbahar-Kış Döneminde Süt Çocuğu Servisinde Yatan Bronşiolit Olgularının Viral Etiyolojiler Açısından İncelenmesi</i>	
Gülberat İNCE, Özlem ÜZÜM	
14. İnlet Patch (Proksimal Özofagusta Heterotropik Mide Mukozası): Klinik Önemi, Histolojisi ve Endoskopik Sıklığı.....	242
<i>Inlet Patch (Heterotropic Gastric Mucosa in Proximal Esophagus): Clinical Significance, Histology and Endoscopic Frequency</i>	
İsmail TAŞKIRAN , Adil COŞKUN, Altay KANDEMİR, Hakan YILDIZ, Deniz Armağan DENİZ, İbrahim METEOĞLU , Mehmet Hadi YAŞA	

KLİNİK ÇALIŞMALAR/ CLINICAL TRIALS

- 15. Predictive Value Of Systemic Inflammatory Indices In Bronchopulmonary Dysplasia.....247**
Bronkopulmoner Displazi Tanısında Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin Rolü
Aslıhan ABBASOĞLU, Mustafa Ağâh TEKİNDAL
- 16. Supraventriküler Taşikardi Tanısı İle İzlenen Hastaların Klinik Özellikleri.....253**
Clinical Characteristics of Patients Followed with Supraventricular Tachycardia
Münevver YILMAZ, Dolunay GÜRSES, Merve OĞUZ, Fatma Gül ÖK, Zeynephan YURTSEV, Azize Refianur KIRLI, Mert BOZDEMİR
- 17. Memenin Paget Hastalığı: Klinik, Radyolojik ve Patolojik Bulgular.....259**
Paget's Disease of the Breast: Clinical, Radiological and Pathological Findings
Emine YILDIRIM, Zeynep Deniz ŞAHİN, Ahenk KARAGÜLLE, Emir Mehmet YÜNLÜEL, Neşe UÇAR, Sibel Bektaş
- 18. COVID-19 Hastalık Süresince Yoğun Bakım Takip Gerekisini ve Aşılama Durumu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....268**
Evaluation of the Relationship between the Need for Intensive Care Unit and Vaccination Status during the COVID-19 Disease
Selin ÖZDEMİR, Gülhan SAMSA, Sema AKTOLGA
- 19. Safety and Efficacy of Percutaneous Patent Foramen Ovale Closure Procedure On Long Term Follow up.....273**
Perkutan Patent Foramen Ovale Kapama Uygulanan Hastaların Uzun Dönem Takiplerinde İşlemin Güvenlik ve Etkinliği
Mert Pehlivan ALTIN, Emre ÖZDEMİR, Nihan KAHYA EREN, Cem NAZLI
- 20. Deneyisel Renal, Üretral, Diseksiyon Sonrası Kimyasal Modifiye Sodyum Hiyalüranat/Karboksimetilsellüloz.....281**
(seprafilm) Üniner Operasyonlar Sonrası Oluşabilecek Adezyon ve Fibrozisi Engellemesine Olan Etkisi
The Effect of Experimental Renal, Urethral, Post- Dissection Chemically Modified Sodium yaluranate/Carboxymethylcellulose (seprafilm) On The Prevention of Adhesion and Fibrosis That May Occur After Unilateral Operations
İsmail ÖZSAN, Hasan KAPLAN, Sait ŞEN

OLGU SUNUMLARI / CASE REPORTS

- 1. İmmün Kompetan Erişkin Hastada CMV Enfeksiyonu ile İlişkili Evans Sendromu.....286**
Evans Syndrome Related to CMV Infection in Immunocompetent Adult Patient
Özge KAMA BAŞCI, Mine MİSKİOĞLU, Ayşe KAYA, Kutay KIRDÖK, Çiğdem Banu ÇETİN, İsmet AYDOĞDU

DERLEME / REVIEW

- 1. Risk Factors Affecting Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery.....290**
Kolorektal Cerrahide Anastomotik Kaçayı Etkileyen Risk Faktörleri
Okay NAZLI
- 2. Enfeksiyon Hastalıklarında Flowsitometri Uygulamaları.....299**
The applications of Flowcytometry in Infectious Diseases
Banu KARACA

Hepatosteatoz Tanısı ile Çocuk Gastroenteroloji Kliniğinde Takip Edilen Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Patients Followed Up in Pediatric Gastroenterology Clinic with a Diagnosis of Hepatosteatoz

Selen GÜLER* 0000-0002-1758-1759

Betül AKSOY* 0000-0002-7657-8007

Şenay O. KARABAĞ* 0000-0002-8949-710X

Sinem KAHVECİ* 0000-0001-8561-4041

Yeliz Ç. APPAK* 0000-0002-4330-9281

Maşallah BARAN*0000-0003-3827-2039

*Katip Çelebi Üniversitesi & Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenterolojisi, Hepatoloji ve Beslenme Kliniği, İzmir

Yazışma Adresi: Selen GÜLER

SBÜ, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Kliniği, İzmir

E-Mail: drselenguler@gmail.com

Geliş Tarihi: 19/04/2022

Kabul Tarihi: 02/07/2022

Öz

Amaç: Son yıllarda yaşam tarzının etkileri ile çocukluk çağında obezitenin artması ile birlikte çocukluk çağı yaş grubunda hepatosteatoz da sık görülmektedir. Hastalığın tipik klinik semptomlarının olmaması tanı sırasında karşılaşılan zorluklardan biridir. Genellikle hastalara görüntüleme yöntemleri teşhisi konur. Bu çalışmada yağlı karaciğer tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: 2014-2020 yılları arasında Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Kliniğinde hepatosteatoz tanısı ile değerlendirilen 129 çocuğun tıbbi verilerinin retrospektif olarak taranması ile gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Başvuran hastaların şikayetleri %53,5 kilo fazlalığı, %20,9 tesadüfen saptanan transaminaz yüksekliği, %14,7 tesadüfen saptanan ultrasonografik bulgular, %7,8 karın ağrısı, %3,1 diğer şikayetler olarak saptandı. Ultrasonografik bulgular %48 grade-1, %38 grade-2, %13,2 grade-3 ve %0,8 grade-4 hepatosteatoz olarak saptandı. Altı hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı ve patoloji sonucu bir hastada nonalkolik steatohepatit olarak rapor edildi.

Sonuç: Bu çalışmada en sık görülen şikayetler kilo fazlalığı ve karın ağrısıdır. Karın ağrısı ile başvuran kilolu çocuklarda hepatosteatozun buna neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Vücut kompozisyonuna bakıldığında hastaların %86'sının fazla kilolu ve obez olduğu görülmektedir. Bu nedenle, çocuklarda muayene sırasında vücut kitle indeksi kontrol edilmelidir. Obez çocuklar hepatosteatoz açısından araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hepatosteatoz, Obezite, Çocukluk Çağı, Karın ağrısı

Abstract

Aim: Hepatosteatoz is also common in the childhood age group with the increase of obesity in childhood with the effects of lifestyle in recent years. The absence of typical clinical symptoms of the disease is one of the difficulties encountered during diagnosis.

Often, patients are diagnosed with imaging methods. In this study, we aimed to examine the clinical and laboratory features of patients diagnosed with fatty liver.

Methods: Conducted by retrospectively screening the medical data of 129 children who were evaluated with the diagnosis of hepatosteatoz at the Pediatric Gastroenterology Clinic of Tepecik Training and Research Hospital between 2014-2020.

Results: The presenting complaints were 53.5% overweight, 20.9% increased transaminases incidentally, 14.7% incidentally detected ultrasonographic findings, 7.8% abdominal pain, 3.1% other complaints. Ultrasonographic findings were reported as 48% grade-1, 38.0% grade-2, 13.2% grade-3, and 0.8% grade-4 hepatosteatoz. Liver biopsy was performed in 6 patients and the pathology result was reported as nonalcoholic steatohepatitis in one patient.

Conclusion: The most common complaints in this study are overweight and abdominal pain. It should be kept in mind that hepatosteatoz may cause this in overweight children presenting with abdominal pain. When looking at the body composition, it is seen that 86% of the patients are overweight and obese. Therefore, body mass index should be checked during the examination in children. Obese children should be investigated for hepatosteatoz.

Keywords: Hepatosteatoz, Obesity, Childhood, Abdominal pain

Giriş ve Amaç

Hepatosteatoz klinikte sık rastlanan karaciğer hastalıklarından biridir (1,2). Obezitenin hepatosteatoz için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Son yıllarda yaşam biçiminin etkileriyle ve çocukluklarda da obezitenin artması ile birlikte hepatosteatoz çocukluk yaş grubunda sık görülmektedir (3). Toplumdan topluma sıklıkta farklılık (%10-70) görülmektedir (4-6). Hepatosteatoz genellikle iyi seyirli bir hastalıktır. Ancak hastalığa zamanında müdahale edilmediği zaman karaciğer yağlanması yerini nonalkolik steatohepatite (NASH) bırakır ve bu süreç uzadıkça siroza kadar ilerler. Hastalığın zamanında tedavisi ile bulgular geriler. Bu nedenle toplum sağlığı açısından günümüzde, özellikle çocukluk yaş grubunda dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Çocukluk yaş grubunda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanımı birçok klinik durumu açıklamadığı için karaciğer yağlanmasının diğer nedenleri ile ilgili tanımlamalar için de, etiyojiye göre "Virus associated steatohepatitis" (VASH), "Chemotherapy associated steatohepatitis" (CASH), "metabolic associated steatohepatitis" (MASH) gibi yeni kavram ve sınıflamalar kullanılmaktadır (7-10). Farklı nedenlerle oluşabilen karaciğer yağlanmasının tek ve basit bir patogeneze açıklanması olanaklı değildir. Hastalığın patogenezi ile ilgili birçok hipotez öne sürülmektedir; insülin direnci, sitokin regülasyonundaki anormallikler, oksidatif stres, mitokondrial disfonksiyon gibi faktörlerin hastalığın gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (11).

Hastalığın tipik klinik belirtilerinin olmaması tanı sırasında yaşanan güçlüklerden birisidir. Çocukluk yaş grubunda obezite dışında diğer genetik ve metabolik nedenler de karaciğer yağlanmasına neden olabileceğinden tanıya yönelik olarak bu nedenlerin de araştırılması gerekmektedir. Hepatosteatoz kesin tanısı için altın standart olan karaciğer biyopsisi, invaziv bir yöntem olması nedeni ile günümüzde az başvurulan bir yöntemdir. Sıklıkla hastalar görüntüleme yöntemleri ile tanı almaktadır. Bu çalışmamızda karaciğer yağlanması tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ve etiyojilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde 2014-2020 yılları arasında hepatosteatoz tanısı ile takip edilen 129 çocuk hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların başvuru anındaki demografik verileri, antropometrik ölçümleri, başvuru şikayetleri, fizik muayene bulguları; laboratuvar analizlerinden transaminaz düzeyleri, albumin, total ve direkt bilirubin, alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), açlık kan şekeri, lipit profili, insülin düzeyleri, glikozile hemoglobin (HbA1c), Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) değerleri kaydedildi. Açlık kan şekeri seviyesi >100mg/dl, AST >60 U/L, ALT >45 U/L yüksek olarak kabul edildi. Radyolojik olarak ultrasonografi, manyetik rezonans (MR), manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) ve bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme bulguları kaydedildi. Beden kitle indeksi (BKİ) vücut ağırlığı/boy² formülüne göre hesaplandı. Obezite tanımı Dünya Sağlık Örgütü tanıma göre BKİ z-skoru 1,00 üstü olanlar fazla kilolu, 2,00 üstü olanlar obez, -2,00 ve +1,00 arası normal, -2,00'ın altında olanlar zayıf olarak kabul edildi (12). Başvuru şikayetlerinde ikter, karın ağrısı, kilo fazlalığı, şişkinlik, bulantı-kusma, yorgunluk, ishal, karında rahatsızlık hissi sorgulandı. Hastaların karaciğer yağlanması tanısı için kullanılan ultrasonografi ve varsa biyopsi kayıtları incelendi. Ultrasonografi ile tanısında yağlanma bulgusu, karaciğer ekojenitesindeki artışla değerlendirildi. Posterior akustik zayıflama, vasküler yapıların duvar ekolarındaki silinme gibi ek bulgular da bu tanıya yardımcı olarak kullanıldı. Steatoz grade I-IV arasında derecelendirilerek ifade edildi (13). Metabolik Sendrom tanımı Modifiye Uluslararası Diyabet Federasyonu kriterlerine göre belirlendiğinden, 11 yaş ve üzeri çocuklar çalışmaya dahil edildi. HOMA-IR: açlık insülin konsantrasyonu (µU/ml) x açlık kan şekeri konsantrasyonu (mg/ml)/22,5 formülü ile hesaplandı. İnsülin direnci olarak 11 yaş üstündeki çocuklarda dört ve üstü değeri kabul edildi (14). Çalışma için etik kurul onayı alındı (Etik kurul karar numarası: 2021/02-58).

İstatistik

Veriler SPSS 20 (SPSS Statistics for Windows, Version 20.0., 2011, Armonk, NY: IBM Corp.) programına kaydedildi. Veriler tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde dağılımı, ortalama, standart sapma) kullanılarak değerlendirildi. Normallik varsayımı Shapiro-Wilk testi ile test edildi. Verilerin dağılımına göre iki grup arasındaki farklılıkları karşılaştırmak için Student-T testi, Mann-Whitney U veya Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Sonuçlarda p<0,05 ise anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 129 hasta dahil edildi; %58,9'u (n=76) erkekti. Hastaların ortalama başvuru yaşı 12,3±3,39 (1-17 yıl) idi. Cinsiyete göre başvuru yaşları arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 1).

Hastaların başvuru şikayetlerine bakıldığında sırasıyla; %53,5 kilo fazlalığı, %20,9 tesadüfen saptanan transaminaz yüksekliği, %14,7 tesadüfen saptanan ultrasonografi bulgusu, %7,8 karın ağrısı idi. Hastaların bir tanesi sarılık şikayeti ile, iki tanesi ailesinde hepatit B virüsü enfeksiyonu öyküsü olması ve bir tanesi de kardeşinde Wilson hastalığı öyküsü olması nedeni ile polikliniğimize getirilmişti.

Ultrasonografide karaciğer yağlanması saptanan hastaların etiyolojik dağılımına bakıldığında %65,1'i (n=84) obeziteye bağlı iken; %3,1'inde (n=4) kistik fibrozis, %2,3'ünde (n=3) kronik HBV, %2,3'ünde (n=3) kronik hepatit, %1,6'sında (n=2) Wilson Hastalığı ve %0,8'inde (n=1) alfa-1 antitripsin eksikliği saptandı. Ayrıca 1 hastada koinsidental Gilbert Sendromu tanısı mevcuttu.

Hastaların antropometrik verilerine bakıldığında, ortalama vücut ağırlığı 71,02±25,9 kg; ağırlık z-skoru 2,18±1,35; boyu 155,06±20,91 cm; boy z-skoru 0,38±1,33; boya göre ağırlığı yüzde 129±22,25, BKİ 27,83±5,53; BKİ z-skoru 2,08±1,00 idi. Hastaların %65,1'i (n=84) obez, %20,9'u (n=27) fazla kilolu, %14'ü (n=18) normal kilolu saptandı. Hastaların antropometrik ölçümlerinin cinsiyetlere göre karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların BKİ z-skorumları ile hepatosteatoz dereceleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,13).

Tablo 1. Hastaların antropometrik ölçümlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Kız	Erkek	P
Başvuru yaşı	11,6±3,64	12,86±3,14	0,05
Ağırlık z-skoru	2,41±1,59	2,02±1,13	0,10
Boy z-skoru	0,47±1,34	0,32±1,33	0,51
Boya göre ağırlık	129,86±23,00	129,75±21,86	0,97
BKİ	27,00±5,78	28,41±5,31	0,15
BKİ z-skoru	2,19±1,08	2,01±0,95	0,32

BKİ, Beden Kitle İndeksi

Hastaların fizik muayene bulgularına bakıldığında, 14 hastada (%10,9) akantozis nigrikans mevcuttu, beş hastada (%3,9) hepatomegali, bir hastada (%0,8) hepatosplenomegali, bir hastada (%0,8) ikter ve bir hastada (%0,8) hepatomegali ile birlikte asit mevcuttu.

Hastaların laboratuvar bulgularında 11 hastada (%8,5) açlık kan şekeri yüksekliği, 51 hastada (%39,5) AST yüksekliği, 56 hastada (%43,4) ALT yüksekliği mevcuttu. Hastaların laboratuvar değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastaların AST değerleri ile hepatosteatoz dereceleri arasında anlamlı ilişki bulunmaz iken ALT değerleri ile hepatosteatoz dereceleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (sırasıyla p=0,067, p=0,039).

Tablo 2. Hastaların laboratuvar değerleri

	N	Min.	Maks.	Ort.	Std. Sapma
Açlık kan şekeri	128	60,00	204	89,31	15,55
AST	129	8,00	459	49,69	52,33
ALT	129	9,00	734	67,60	87,05
ALP	80	10,00	497	244,48	114,66
GGT	107	9,00	378	39,11	51,19
Albumin	99	2,10	5,40	4,56	0,42
Total bilirubin	85	0,10	2,34	0,64	0,30
Direkt bilirubin	85	0,01	0,70	0,11	0,07
Trigliserid	120	28,00	671	136,25	82,22
Total kolesterol	121	84,00	302	176,68	37,12
LDL	120	33,00	400	106,25	40,96
HDL	121	12,00	122	44,58	12,48
HbA1c	24	4,60	12	6,06	1,88
PZ	38	11,20	19	13,44	1,56
APTT	38	21,60	48,10	28,00	5,66
INR	38	0,92	1,62	1,12	0,13

AST, Aspartat Aminotransferaz; ALT, Alanin Aminotransferaz; ALP, Alkalen Fosfataz; GGT, Gamaglutamil Transferaz; LDL, Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL, Yüksek yoğunluklu lipoprotein; HbA1c, Glikozile Hemoglobin; PZ, Protrombin zamanı; APTT, Aktive parsiyel tromboplastin zamanı; INR, Uluslararası normalleştirilmiş oran

Yaşları 11 üstü olan 98 hastanın 65 tanesinin açlık insülin düzeyleri ve HOMA-IR indeksleri hesaplandı, 36 hastada (%27,9) insülin direnci saptandı. Hastaların açlık insülin ve HOMA-IR değerleri Tablo 3'te verilmiştir. Hastaların HOMA-IR değerleri ile hepatosteatoz dereceleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,13).

Tablo 3. Yaşı 11'in üstündeki hastaların açlık insülin ve HOMA-IR değerleri

	N	Min.	Maks.	Ort.	Std. Sapma
Açlık İnsülin	65	1,54	102,00	24,74	17,84
HOMA-IR	63	0,37	28,46	5,53	4,48

HOMA-IR, Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance

Ultrasonografi bulguları %48 grade-1, %38 grade-2, %13,2 grade-3, %0,8 grade-4 hepatosteatoz olarak raporlanmış, 18 hastada hepatomegali, iki hastada ise karaciğerde kist saptanmıştı. Hastaların beş tanesine MR görüntüleme yapılmış olup, iki hastada hepatosteatoz saptanmış, bir hastada hepatosteatoza eşlik eden karaciğerde kist gözlenmişti. Bir hastaya MRCP yapılmış, hepatosteatoz saptanmıştı. Hastaların hiçbirine BT görüntüleme yapılmamıştı. Karaciğer biyopsisi 6 hastaya yapılmış ve patoloji sonucu bir hastada NASH raporlanmış, bir hastada siroz ve intrahepatik kolestaz raporlanmış ve hasta kronik hepatit ve aplastik anemi tanısı almış, iki hastada kronik hepatit B raporlanmış ve hastalar kronik HBV hepatit tanısı almış, bir hastada kronik aktif hepatit raporlanmış ve hasta otoimmün hepatit tanısı almış, bir hasta inkomplet siroz olarak raporlanmış ve bir hasta Wilson Hastalığı tanısı almıştı. Karaciğer biyopsisi yapılan 6 hastanın 3'ünün (%50) normal kilolu olduğu görülmüştür. Normal kilolu olan 18 hasta değerlendirildiğinde, 9'unda (%50) AST ve ALT yüksekliği mevcuttu. Kronik karaciğer hastalığı açısından ileri tetkik yapıldığında bu hastaların 4'ünde (%22,2) kistik fibrozis, 2'sinde (%11,1) Wilson hastalığı, 2'sinde (%11,1) kronik hepatit, 1'inde (%5,6) alfa-1 antitripsin eksikliği ve 1'inde (%5,6) otoimmün hepatit saptandı.

Tartışma ve Sonuç

Kliniğimizde hepatosteatoz tanısı konulan hastaların demografik özellikleri değerlendirildiğinde en sık başvuru şikayetinin kilo fazlalığı olduğu ve BKİ sınıflandırılmasına bakıldığında tüm hastaların %86,0'nın fazla kilolu ve obez olduğu görülmektedir. Obezite ve metabolik sendrom 21. yüzyılda modern yaşamın temel sağlık sorunlarıdır. Bu sorunlar beraberinde diyabet, kardiyovasküler problemler, hiperlipidemi, uyku apnesi, hepatosteatoz, gastroözofageal reflü hastalığı, osteoartrit, sedef hastalığı, romatoid artrit ve kısırlık gibi birçok yaşamı olumsuz etkileyen ek hastalıkları beraberinde getirir (15). Çalışmamızda ortalama başvuru yaşı 12,3 olması bu sorunlarla çocukların hayatlarının erken yaşlarında karşılaşacaklarını göstermektedir. Gastroenterolojik açıdan bakıldığında, nonalkolik yağlı karaciğer, basit hepatosteatozdan fibrozisin hakim olduğu NASH'e kadar değişen geniş bir tabloyu içerir. Kliniğimizde sık karşılaştığımız hepatosteatoz tablosu NASH sendromuna ön ayak olmaktadır. Nonalkolik steatohepatitin patogenezi tam olarak anlaşılabilmiş değildir; beslenme faktörleri ve endokrin faktörler patogeneze öne sürülmüştür. İnsülin direnci, oksidatif stres ve obeziteye bağlı olarak yağ asidi sentezinin artıp serbest yağ asidi oksidasyonun azalması patogeneze ileri sürülen faktörlerdir (16).

Hepatosteatozdan NASH ve ilerlemiş fibrozise gidiş arasındaki ilişki için farklı yazarların görüşleri mevcuttur. Dixon ve arkadaşları sistemik hipertansiyon, ALT'nin 40 U/L'den yüksek olması ve insülin rezistans indeksinin 5'ten yüksek olması şartlarından 2 ya da 3'nün olmasını fibrozise gidiş ile ilişkilendirmiştir (17). Ratzü ve arkadaşlarına göre ise BKİ'nin 28 kg/m²'den büyük olması, 50 yaşının üstünde olmak, ALT 'nin normalin iki katından yüksek olması ve trigliserid seviyesinin 150,4 mg/dL'den yüksek olması şartlarından iki ve daha fazlasının bulunması fibrozis ve siroz ile ilişkili bulunmuştur (18). Çalışmamızda hastalarda ortalama BKİ, trigliserit değeri, ALT değeri, HOMA-IR yüksek saptanmış, bir hastamızda siroz tespit edilmiştir. Ancak BKİ z-skoru ve HOMA-IR değeri ile hepatosteatoz derecesi arasında anlamlı ilişki saptanmamış, ALT değeri ile hepatosteatoz derecesi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu da literatür ile uyumlu olarak ALT değerinin takipte kullanılabilecek önemli bir laboratuvar parametresi olduğunu göstermektedir. Karaciğer biyopsisi, NASH tanısı için kesin tanı aracıdır ancak pratikte tanı için ultrasonografi kullanılmaktadır. Bazı çalışmalarda ultrasonografik bulgular histolojik sonuçlarla karşılaştırılmış ve ultrasonografinin hepatosteatoz tanısında sensitivitesi %80-95, spesifitesi %90-95 saptanmıştır (19). Biyopsinin gerekliliği tartışmalıdır. Karaciğer biyopsisi alınmasını destekleyen klinisyenlere göre endikasyonlar; diğer karaciğer hastalığı nedenlerini dışlamak, fibrozis varlığını ve derecesini belirlemek; bu bulgularla hastalığın seyrini tahmin etmektir. Aynı zamanda fibrozisin ilerlemesini de zaman içinde saptamaktır. Karaciğer biyopsisi karşıtı görüşlere göre de olumsuz yanlar; nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının prognozunu genellikle iyi olması, efektif tedavi yokluğu ve biyopsi ile ilişkili risk ve yüksek maliyet olarak sayılabilir (20). Çalışmamızdaki hastalardan 6 hastaya karaciğer biyopsisi yapılmış ve beş tanesinde etiolojiye yönelik neden saptanmış, bir tanesinde obeziteye bağlı NASH saptanmıştı. Hastalığın prognozu selim gözükmeyle birlikte, yetişkin hastalarda yapılan bir çalışmada hepatosteatoz saptanan hastalarda sağkalımı genel popülasyon için beklenen sağkalımdan düşük bulmuş ve karaciğerle ilgili ölüm, mutlak risk düşük olmasına rağmen, ölümlerin önde gelen nedeni olarak saptanmıştır (21). Obezitenin dünyada ve ülkemizde hızla artması, gelecekte hepatosteatozun ve obezite ile ilişkili diğer hastalıkların, toplumumuzda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olacağını göstermektedir. Bu nedenle hepatosteatoz tablosu mümkün olduğunca erken tanınmalı, obezite dışı karaciğer hastalığı nedenleri saptanmalı, özellikle obez hastalara bu açıdan dikkat edilmelidir. Yaşam tarzı değişiklikleri ve müdahaleleri yoluyla hem genel hem de abdominal obezitenin tedavisi, bunlara bağlı ölüm ve hastalıkların önlenmesi için muhtemelen tek temel çözüm olacaktır. Bununla birlikte hepatosteatozun kronik karaciğer hastalığının bir bulgusu olabileceği unutulmamalı, özellikle normal kilolu hastalarda kronik karaciğer hastalığı açısından ileri inceleme yapılmalıdır. Sonuç olarak hepatosteatozu olan çocuklar çocuk gastroenteroloji, çocuk endokrinoloji ve diyetisyenden oluşan bir ekiple yönetilmelidir. Tedavi ve izlem ile ilgili bu alanda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. [Basyigit S](#), [Uzman M](#), Kefeli A, et al. Absence of non-alcoholic fatty liver disease in the presence of insulin resistance is a strong predictor for colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Oct 15;8(10):18601-10.
2. Samarasinghe D, Tasman Jones C. The elinical association with hepatic steatosis a retrospective study. *NZ Med J*, 1992; 105: 57-58.
3. [Dursun F](#), [Gerenli N](#), [Dur SMS](#), [Kirmizibekmez H](#). The relationship between vitamin D level and hepatosteatosi in obese children. [North Clin Istanb](#). 2019; 6(1): 28–32.
4. Fusamoto H, Suzuki K, Hayashi N. et al. Obesity and Liver Disease. Evaluation of Fatty Infiltration of the Liver Using Ultrasonic Attenuation. *Nutr. Sci Vitaminol* 1991; 37: 71-77
5. Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25:883–9.
6. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004; 40:1387–1395.
7. Tannapfel A, Reinacher-Schick A. Chemotherapy associated hepatotoxicity in the treatment of advanced colorectal cancer (CRC). *Z Gastroenterol* 2008; 46: 435-40.
8. McCullough AJ. The epidemiology and risk factors of NASH. Fatty Liver Disease. In: Farrell GC, George J, Hall PM, McCullough AJ (ed). *NASH and Related Disorders*. 2005: 23-37.
9. Fan JG, Zhu J, Li XJ, et al. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China. *Journal of Hepatology* 2005; 43: 508-14
10. [Kuchay MS](#), [Choudhary NS](#), [Mishra SK](#). Pathophysiological mechanisms underlying MAFLD. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Sep 24;14(6):1875-1887.
11. [Anty R](#), [Gua P](#). Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Presse Med* 2019 Dec;48(12):1468-1483.
12. <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>
13. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745-50.
14. Kurtoğlu, S., Hatipoğlu, N., Mazicioğlu, M., Kendirici, M., Keskin, M., Kondolot. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2(3),100-106. doi: 10.4274/jcrpe.v2i3.100.
15. [Pohl D](#), [Bloomenthal A](#). Diabetes, Obesity, and Other Medical Diseases - Is Surgery the Answer? *R I Med J* (2013). 2017 Mar 1;100(2):15-17.
16. Bacon BR- Farahvash MJ,Janney CG, et al. (1994). Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology* 107: 1 103-9
17. Dixon JB. Bhathal PS, O ' Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese.*Gastroenterology*. 2001:121:91-109
18. Ratzu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterolgy*. 200(); 1 18: 1 1 17-1123
19. Joseph AE, Savarymattu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1 991; 43: 26-31
20. Sorbi D, Mc Gill DB, Thistle JL, et al. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. *Hepatology*. 1999; 30
21. Adams LA, [Lymp JF](#), [Sauer JS](#), et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005 Jul;129(1):113-21

The Effect of Vitamin B12 Level on Retinal Nerve Fiber Layer in Patients with Multiple Sclerosis

Multipl Sklerozlu Hastalarında Vitamin B12 Düzeyinin Retina Sinir Lif Tabakasına Etkisi

İlker ÖZTÜRK* 0000-0002-2333-9360

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

Yıldızhan ŞENGÜL ** 0000-0002-5087-9944

* Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,
Nöroloji Kliniği, Adana

**Gaziosmanpaşa Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,
Nöroloji Kliniği, İstanbul

Yazışma Adresi: Aygül TANTİK PAK

Gaziosmanpaşa Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,
Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

e-mail adresi: aa.aygultantik@hotmail.com

Geliş Tarihi:11/05/2022

Kabul Tarihi: 03/07/2022

Abstract

Aim: In this study, we aimed to investigate the potential relationship between retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness and vitamin B12 in patients with MS hence neurodegeneration in the brain.

Methods: Fifty-seven patients without history of previous optic neuritis who were diagnosed with MS were included in this study. Sociodemographic and disease characteristics, expanded disability status scale (EDSS) in patients were recorded. Optical coherence tomography (OCT) and blood samples for vitamin B12 levels were performed for all patients, RNFL thicknesses for each quadrant in both eyes were recorded. The patients were divided into two groups based on the plasma vitamin B12 levels (patients with lower levels [n=9] and normal [n=48] levels). RNFL thicknesses of the two groups were compared.

Results: The patients mean age was 38.84±9.73, and 77% (n=44) of them were female. The mean plasma vitamin B12 of all patients was 234±110pg/ml, and the mean RNFL was 97.29±11.86µm. No significant difference was determined in comparing RNFL values of patients with lower plasma vitamin B12 levels and patients with normal vitamin B12 levels (96.33 vs. 96.48; p>0.05). A negative correlation was found between the mean RNFL values and the duration of the disease (r=-0.27, p=0.04) as well as the EDSS score (r=-0.27, p=0.05).

Conclusions: Although our study demonstrated a correlation between neurodegeneration and RNFL, consistent with previous studies, no significant difference was found between the RNFL thickness of patients with vitamin B12 deficiency and patients with normal vitamin B12 levels.

Keywords: Vitamin B12 - Multiple sclerosis – Neurodegeneration - Optical coherence tomography - Retinal nerve fiber layer

Öz

Amaç: Multiple skleroz (MS) tanılı hastalarda nörodejenerasyon gelişebileceği için çalışmamızda retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı ile vitamin B12 arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Metod: Bu çalışmaya daha önce optik nörit öyküsü olmayan ve MS tanısı almış 57 hasta dahil edildi. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri, genişletilmiş özürölülük durum ölçeği (EDSS) kaydedildi. Tüm hastalardan B12 vitamini düzeyleri için kan örnekleri alındı ve optik koherens tomografi (OCT)'leri çekildi, her iki gözde her kadran için RSLT kalınlıkları kaydedildi. Hastalar plazma vitamin B12 düzeylerine göre iki gruba ayrıldı (düşük düzeyleri [n=9] ve normal [n=48] düzeyleri olan hastalar). İki grubun RSLT kalınlıkları karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 38,84±9,73 olup, %77'si (n=44) kadındı. Tüm hastaların ortalama plazma B12 vitamini 234±110pg/ml ve ortalama RSLT 97,29±11,86µm idi. Plazma vitamin B12 düzeyleri düşük olan hastalar ile vitamin B12 düzeyleri normal olan hastaların RSLT değerlerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptanmadı (96,33; 96,48: p>0.05). Ortalama RSLT değerleri ile hastalık süresi (r=-0.27, p=0.04) ve EDSS skoru (r=-.27, p=0.05) arasında negatif korelasyon bulundu.

Sonuç: Çalışmamız, önceki çalışmalarla uyumlu olarak nörodejenerasyon ile RSLT arasında bir ilişki olduğunu gösterse de, B12 vitamini eksikliği olan hastaların RSLT kalınlıkları ile vitamin B12 düzeyleri normal olan hastaların RSLT kalınlıkları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Vitamin B12 - Multipl skleroz - Nörodejenerasyon - Optik koherens tomografi - Retina sinir lifi tabakası

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, inflammatory, demyelinating, neurodegenerative disease of the central nervous system (1). MS affects more than two million young people worldwide and places a severe economic burden on societies (2). Demyelination and inflammation are the primary pathological characteristics of MS (3). Myelin is synthesized by mature oligodendrocytes (4). Vitamin B12 plays a crucial role in providing the methyl groups necessary for the synthesis of myelin (5). Vitamin B12 deficiency may lead to inaccurate methylation of myelin basic protein, which is the major component of myelin (6). Recent studies suggest that vitamin B12 has important immunomodulatory and neurotrophic effects in addition to its role known as a cofactor in myelin formation (7). Various significant immuno-regulatory functions of vitamin B12 are identified, such as the modulation of cytokine TNFα activity (7). In line with these mechanisms, vitamin B12 deficiency may worsen existing MS disease by accelerating inflammatory and demyelination processes and slowing re-myelination and repair (8).

Optical coherence tomography (OCT) is a technological assessment method, which is based on the echo time delay principle of back-emitted infrared light. It utilizes an interferometer combined with a low coherence light source during the procedure. OCT is dependent on tissue density-dependent reflections of infrared light and results in good anatomical resolution. The obtained images allow exceptional differentiation of the main retinal layers, which can then be analyzed with a resolution of less than 10 µm in terms of tissue thickness and volume and up to about 3 µm with high-resolution OCT. Hence, it facilitates determining the thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL) (9). RNFL measurements of the optic nerve (10), which consist of unmyelinated ganglion cells, can be measured objectively using optical coherence tomography (OCT), which is a non-invasive and reproducible imaging technique (11). RNFL measurements in patients with MS have been studied with OCT, and it has been revealed by cross-sectional and longitudinal studies that it is one of the objective biomarkers of degeneration (12,13).

On the other hand, to our knowledge, comparative studies of vitamin B12 levels with RNFL measurements in the optic nerve in patients with MS have not been performed so far. We hypothesized that vitamin B12 deficiency would decrease RNFL thickness in patients with MS by increasing neurodegeneration. Detection of possible association may be crucial in relatively reducing ongoing neurodegeneration. In this study, we aimed to investigate the effects of vitamin B12 level maybe on RNFL thickness in patients with MS.

Methods

Our study was designed as a prospective, observational cross-sectional study. This study was conducted in compliance with the ethical principles stated in the "Declaration of Helsinki" and was approved by the Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital Ethics Committee. Informed written consent was obtained from the participants, following the nature of the procedures was fully explained. Fifty-seven patients aged between 18-65 years who were diagnosed with MS according to the 2017 revised McDonald criteria (14) at our hospital's MS outpatient clinic were included in this study. Ophthalmological examinations of the patients were performed in the ophthalmology outpatient clinic and best-corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure, slit-lamp biomicroscopy, and eye dilated fundus examination were performed. Patients with normal eye examinations were included in this study. The exclusion criteria were having optic neuritis, retinopathy, corneal pathology, glaucoma, eye trauma, or another neurodegenerative disease. Demographic and clinical data of the patients were recorded. Expanded Disability Status Scale (EDSS) (15) scores were used and recorded to assess MS disability. OCT imaging was performed by a single technician. RNFL thicknesses were recorded according to the OCT results. Plasma vitamin B12 cut-off value was 126 pg/ml based on the reference of our laboratory. The patients were divided into two groups as patients with a vitamin B12 level 126 pg/ml and below 126 pg/ml (Group I, n=9) and patients above 126 pg/ml (Group II, n=48), and the RNFL thickness between the two groups was compared. Measurements of the peri papillary RNFL thickness were obtained by using spectral-domain Topcon 3D-OCT 2000. The imaging was performed by a single expert trained on this subject. During the imaging, patients focused on a bright spot determined by the OCT. The OCT examination consisted of three circular scans of 3.4 mm diameter centered on the optical disc. The software was activated to automatically measure the thickness data of each dial. In the assessment of both eyes, RNFL superior (RNFLs; 46-135°), inferior (RNFLi; 226-315°), nasal (RNFLn; 136-225°), and temporal (RNFLt; 316-45°) quadrant thickness was obtained, and these values were saved as µm. RNFL mean values (RNFLa) were obtained by considering the average of four calculated quadrants. As few studies have suggested that there may be asymmetry in OCT measurements, both patients' eyes were examined with OCT. [16-18] The OCT result of one of our patients is shown in figure 1.

Table 1. Sociodemographic and clinical data of all patients

Age	38,84±9,73
Sex	
Female	%77 (n:44)
Male	%22 (n:13)
Duration of MS diagnosis	4.9±4.6
EDSS	1,3±0,9
Mean vitamin B12 value (pg/ml)	234±110
Mean RNFL value (µm)	97,29±11,86

EDSS: Expanded Disability Status Scale, RNFL: Retinal nerve fiber layer

Table 2. Comparison of RNFL thickness of two eyes

	ight Eye	eft Eye	* value
RNFLt (µm)	7.8±13.8	6.7±12.5	.685
RNFLn (µm)	5±13.5	4.7±22.1	.360
RNFLs (µm)	13.5±15.9	13.1±21.3	.976
RNFLi (µm)	20.4±20.8	19.1±17.9	.717
RNFLa (µm)	7.6±13.3	6.2±12.9	.900

RNFL: Retinal nerve fiber layer, RNFLT: Temporal, RNFLn: Nasal, RNFLs: Superior, RNFLi: Inferior, RNFLa: Mean * Mann-Whitney U test

Patients were divided into two groups according to plasma vitamin B12 levels (Group I and Group II). The vitamin B12 values (Group I=113 ± 3.29; Group II=272 ± 103.96; p=0.001) was significantly different between groups. The age, sex, duration of MS diagnosis, and EDSS score were similar between groups. When the RNFL values in four quadrants and the mean values were compared between the two groups, no significant difference was found (p>0.05) [Table 3].

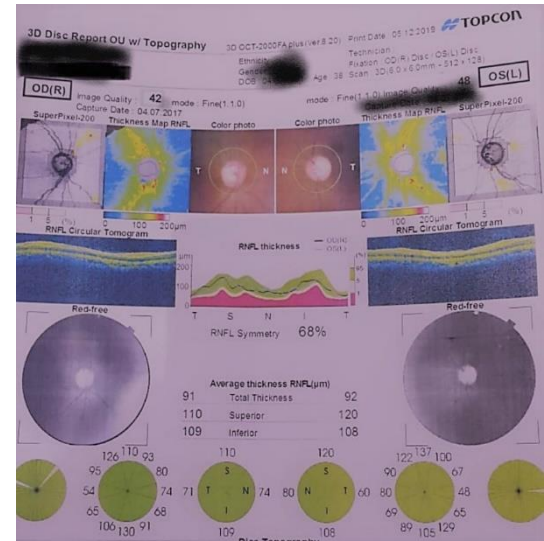


Figure 1. Optical coherence tomography sample of one of our patients

Statistical analysis: All statistical analyzes were performed using a commercially available SPSS release 20.0 software package (IBM Corp., New York, NY; formerly SPSS Inc., Chicago, IL). The results were presented as mean ± standard deviation. A Chi-square test was used to compare groups. Kolmogorov-Smirnov test was used to assess the normality of the distribution. Chi-square test was used to examine the differences between categorical variables and Mann-Whitney U test was used to compare whether there was a difference in the dependent variable (RNFL thickness, B 12 levels) for two independent groups (Group I and Group II). Partial correlation was used to evaluate all correlations between duration of diagnosis, EDSS, and RNFL controlling for age and gender. The results were considered statistically significant at p<0.05.

Results

The mean age of all patients (n=57) was 38.84 ± 9.73 years, and 77% (n:44) of the patients were female, and 22% (n:13) were male. The findings obtained in this study showed that the MS diagnosis duration of all patients was 4.9 ± 4.6 (range from 1 to 19) years, the mean EDSS score of the patients was 1.3 ± 0.9 points, while the mean vitamin B12 level was 234 ± 110 pg/ml, and the mean RNFL was 97.29 ± 11.86 µm [Table 1]. When the RNFL thicknesses of the two eyes were compared, no asymmetry was detected [Table 2].

Table 3. Comparison of the sociodemographic and clinical data of the two groups

	pg/ml Plasma vitamin B12<126 (n=9)	pg/ml Plasma vitamin B12>126 (n=46)	p
Age (year)	40.4±10.6	38.1±9.5	0.539*
Sex			
Female	%55.5 (n=5)	%84.8 (n=39)	0.189**
Male	%45,5 (n=4)	%15.2(n=7)	
Duration of the disease (year)	5±4.4	4.9±4.6	0.973*
EDSS	1.3±0.9	1.3±0.9	0.661*
R RNFLT (µm)	70.4±16.1	67.2±13.4	0.674*
R RNFLn (µm)	82.0±20.2	85.7±11.9	0.673*
R RNFLs (µm)	112.7±26.1	113.6±13.6	0.918*
R RNFLi (µm)	123.0±35.0	119.9±17.3	0.847*
R RNFLa (µm)	96.7±21.5	97.8±11.4	0.920*
L RNFLT (µm)	66.6±9.9	66.8±13.0	0.793*
L RNFLn (µm)	78.1±12.6	85.9±23.4	0.269*
L RNFLs (µm)	120.1±20.5	111.7±21.5	0.617*
L RNFLi (µm)	117.4±14.9	119.4±18.6	0.690*
L RNFLa (µm)	96.0±10.9	96.3±13.3	0.688*

R: Right, L: Left, RNFL: Retinal nerve fiber layer, RNFLT: Temporal, RNFLn: Nasal, RNFLs: Superior, RNFLi: Inferior, RNFLa: Mean * Mann-Whitney U test, ** Chi-square tests

When the correlation between plasma vitamin B12 and RNFL thickness in all areas of both eyes was analyzed by partial correlation analysis, no significant correlation was found ($p > 0.05$). When the correlation between EDSS score and RNFL is assessed by partial correlation analysis, a negative correlation was determined between EDSS and left temporal RNFL ($r = -0.380$, $p = 0.005$). When the correlation between disease duration and RNFL was assessed by partial correlation analysis, a negative correlation was found between the duration of the disease and temporal area ($r = -0.316$, $p = 0.023$), inferior area ($r = -0.287$, $p = 0.037$) and mean RNFL value ($r = -0.287$, $p = 0.035$) of the right, while in the left eye a negative correlation was found between the duration of the illness and the superior area ($r = -0.398$) the temporal area ($r = -0.531$; $p < 0.001$), nasal area ($r = -0.423$; $p = 0.001$) as well as the mean RNFL value ($r = -0.411$; $p = 0.002$).

Discussion

We aimed to investigate the possible relationship between vitamin B12 level and RNFL thickness in patients with MS, given that vitamin B12 has significant roles in the production of myelin and the immune system; disease progression would increase in patients with MS, and RNFL thickness would also be thinned by the effects of neurodegeneration. Consistent with the literature, a significant correlation was determined between disease duration and EDSS score and RNFL thickness; however, contrary to our hypothesis, plasma vitamin B12 deficiency did not have an effect on RNFL thickness in patients with MS.

When the literature is reviewed, there are studies investigating RNFL thickness in patients with MS and studies investigating the effects of plasma vitamin B12 deficiency on RNFL. However, to our knowledge, there is no study in the literature comparing vitamin B12 level and RNFL in patients with MS, as in our study.

In a study comparing 45 patients with vitamin B12 deficiency and 45 control patients who were similar in age and sex, the mean plasma vitamin B12 level was 114.8 ± 34.0 pg/mL in the patient group and 405.1 ± 20.0 pg/mL in the control group. They revealed that the temporal quadrant RNFL thickness was thinner and correlated with plasma vitamin B12 levels in patients with vitamin B12 deficiency (19) In our study, unlike this study, the findings showed that vitamin B12 deficiency had no impact on RNFL thickness. Our different results might be resulting following reason: Since our study group consisted of patients with MS, the RNFL thickness might be already thin in both groups in this study. It has been revealed in a previous study that RNFL thickness in the temporal quadrant is thinner in non-glaucomatous optic neuropathies (20) Although patients without optic neuropathy were included in our study, as reported in the patient groups with MS (21,22), the temporal quadrant RNFL thicknesses were found thinner than compared to other regions.

When OCT studies in patients with MS are reviewed, it has been revealed there is a significant correlation between RNFL thickness and disability and progression (23,24). In a study, including 104 relapsing-remitting patients with MS, that there is a significant correlation between the EDSS score and RNFL thickness (24). There are studies reporting that RNFL thickness is thin even in the earliest stages of MS disease (25,26). In a multi-center study, 879 patients were included, 74 of them were clinically isolated syndrome, 664 were relapsing-remitting MS, and 141 of them were with progressive MS and of these patients, the findings showed that the EDSS score of patients with RNFL thickness below 87 μm increased significantly in the following years than the group with over 88 μm . Based on this result, the researchers suggested that monitoring RNFL thickness with OCT might be helpful for predicting the risk of disability worsening over time in MS (27). In the study of Graham et al., when 45 patients with MS were assessed during a 3-year follow-up, they revealed that RNFL significantly thinned in the temporal (28). In a 5-year longitudinal study assessing 114 eyes of 57 patients with MS, it was reported that the RNFL thickness was thinner compared to normal controls, regardless of whether the patients had an ON attack or not (29). In a longitudinal study performed for 12 months, 66 patients with MS were included in the study and determined a significant thinning in RNFL thickness than the control group (30). In another longitudinal study, the change in RNFL thickness in patients with MS during the 2-year follow-up was compared with the EDSS and Multiple Sclerosis Severity Score, and a significantly negative correlation was found between them. The findings suggested that RNFL thickness could be used as a disability marker in patients with MS (23).

In our study, a negative correlation was determined between disease duration, EDSS score and RNFL. In the virtue of our study results and previous literature, it can be suggested that RNFL thickness is thinner in OCT among patients with MS, RNFL becomes thinner over time, thinning in RNFL is significantly correlated with the increase of EDSS score, and RNFL could be used as a biomarker of progression in patients with MS.

Our study had some limitations. In our study, no correlation was made with homocysteine, urine methyl malonic acid. Conditions such as the type of disease (relapsing MS? Progressive MS?), immunomodulatory treatments used, and cigarette-alcohol use may also affect RNLF levels in MS patients. However, we did not evaluate these variables in our study. Since all of our patients had MS, RNFL might be already lower in all patients as shown in previous studies. If it was designed as a longitudinal study, more significant results could be obtained by comparing the change in RNFL between the two groups. Despite all these limitations, our study was valuable insights as there were no similar studies in the literature. To our knowledge, this is the first study investigating the effects of vitamin B12 on the neurodegeneration of patients with MS in the literature.

Conclusion

In conclusion, in patients with MS, RNFL thickness becomes thinner as a sign of neurodegeneration. OCT, which is a non-invasive technique, can be utilized to assess the progression of MS disease. Our study is remarkable, as it would inspire further studies on this issue, although the effects of vitamin B12 deficiency on RNFL thickness in patients with MS were not detected in our study.

References

1. Pak AT, Gürkan ZM, Mutlu M, Toksoy CK, Öztürk İ, & Yuksel C. (2020). The Possible Effect Of Residence Area And Vitamin D Levels On Progression Of Multiple Sclerosis. *Ege Klinikleri Tıp Dergisi*, 2020;58(1):1-6.
2. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*. 2017;16(11):877-97.
3. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*. 2020;133(12):1380-1390.e2.
4. Barres BA, Hart IK, Coles HSR, Burne JF, Voyvodic JT, Richardson WD, et al. Cell death and control of cell survival in the oligodendrocyte lineage. *Cell*. 1992;70(1):31-46.
5. Fahmy EM, Elfayoumy NM, Abdelalim AM, Sharaf SA-A, Ismail RS, Elshehawey H. Relation of serum levels of homocysteine, vitamin B12 and folate to cognitive functions in multiple sclerosis patients. *Int J Neurosci*. 2018;128(9):835-41.
6. Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B₁₂) and folate deficiency. *FASEB J*. 1993;7(14):1344-53.
7. Miller JW. Vitamin B12 deficiency, tumor necrosis factor- α , and epidermal growth factor: a novel function for vitamin B12? *Nutr Rev*. 2002;60(5 Pt 1):142-4.
8. Miller A, Korem M, Almog R, Galboiz Y. Vitamin B12, demyelination, remyelination and repair in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2005;233(1):93-7.
9. Toussaint D, Périer O, Verstaappen A, Bervoets S. Clinicopathological study of the visual pathways, eyes, and cerebral hemispheres in 32 cases of disseminated sclerosis. *J Clin Neuroophthalmol*. 1983;3(3):211-20.
10. Perry VH, Lund RD. Evidence that the lamina cribrosa prevents intraretinal myelination of retinal ganglion cell axons. *J Neurocytol*. 1990;19(2):265-72.
11. Syc SB, Saidha S, Newsome SD, Ratchford JN, Levy M, Ford E, et al. Optical coherence tomography segmentation reveals ganglion cell layer pathology after optic neuritis. *Brain*. 2012;135(2):521-33.
12. A R, Oc M, Kc F, J B, E G-L, Jn R, et al. Retinal measurements predict 10-year disability in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(2):222-32.
13. Cennamo G, Romano MR, Vecchio EC, Minervino C, Della Guardia C, Velotti N, et al. Anatomical and functional retinal changes in multiple sclerosis. *Eye Lond Engl*. 2016;30(3):456-62.
14. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-73.
15. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
16. Fidancı H, Öksüz N, Özal Ş, Adigüzel U, Kaleağası Ş, Doğu O. Retinal nerve fiber layer thickness in patients with essential tremor and Parkinson's disease. *J Surg Med [Internet]*. 2019 Dec 29 [cited 2021 Feb 7]; Available from: <https://dergipark.org.tr/en/doi/10.28982/josam.661757>
17. Shrier EM, Adam CR, Spund B, Glazman S, Bodis-Wollner I. Interocular asymmetry of foveal thickness in Parkinson disease. *J Ophthalmol*. 2012;2012:728457.
18. Tak AZA, Şengül Y, Karadağ AS. Evaluation of thickness of retinal nerve fiber layer, ganglion cell layer, and choroidal thickness in essential tremor: can eyes be a clue for neurodegeneration? *Acta Neurol Belg*. 2018;118(2):235-41.
19. Türkylmaz K, Öner V, Türkylmaz AK, Kırbaş A, Kırbaş S, Şekeryapan B. Evaluation of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in patients with vitamin B12 deficiency using spectral domain optical coherence tomography. *Curr Eye Res*. 2013;38(6):680-4.
20. Pasol J. Neuro-ophthalmic disease and optical coherence tomography: glaucoma look-alikes. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011;22(2):124-32.
21. Bock M, Brandt AU, Dörr J, Kraft H, Weinges-Evers N, Gaede G, et al. Patterns of retinal nerve fiber layer loss in multiple sclerosis patients with or without optic neuritis and glaucoma patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(8):647-52.
22. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, Vermersch P, Kardon R, Green A, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010;9(9):921-32.
23. Bitirgen G, Akpınar Z, Uca AU, Ozkagnici A, Petropoulos IN, Malik RA. Progressive Loss of Corneal and Retinal Nerve Fibers in Patients With Multiple Sclerosis: A 2-Year Follow-up Study. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9(13):37.
24. Behbehani R, Al-Hassan AA, Al-Khars A, Sriraman D, Alroughani R. Retinal nerve fiber layer thickness and neurologic disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2015;359(1-2):305-8.
25. Knier B, Berthele A, Buck D, Schmidt P, Zimmer C, Mühlau M, et al. Optical coherence tomography indicates disease activity prior to clinical onset of central nervous system demyelination. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2016;22(7):893-900.
26. Maghzi A-H, Graves J, Revirajan N, Spain R, Liu S, McCulloch CE, et al. Retinal axonal loss in very early stages of multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2015;22(7):1138-41.
27. Martinez-Lapiscina EH, Arnov S, Wilson JA, Saidha S, Preiningerova JL, Oberwahrenbrock T, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2016;15(6):574-84.
28. Graham EC, You Y, Yiannikas C, Garrick R, Parratt J, Barnett MH, et al. Progressive Loss of Retinal Ganglion Cells and Axons in Nonoptic Neuritis Eyes in Multiple Sclerosis: A Longitudinal Optical Coherence Tomography Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(4):2311-7.
29. Abalo-Lojo JM, Treus A, Arias M, Gómez-Ulla F, Gonzalez F. Longitudinal study of retinal nerve fiber layer thickness changes in a multiple sclerosis patients cohort: A long term 5 year follow-up. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;19:124-8.
30. Frau J, Fenu G, Signori A, Coghe G, Lorefice L, Barracciu MA, et al. A cross-sectional and longitudinal study evaluating brain volumes, RNFL, and cognitive functions in MS patients and healthy controls. *BMC Neurol*. 2018;18(1):67.

Assesment of Anthropometric Measurements in Children With Type 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 Diyabet Mellitus Tanısı Olan Çocuk Hastalarda Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi

Aysun ATA* 0000-0002-6987-0923

Didem GÜLCÜ TAŞKIN**0000-0002-2746-3799

* Adana City Training and Research Hospital Pediatric Endocrinology, Adana, Turkey

** Adana City Training and Research Hospital Pediatric Gastroenterology, Adana, Turkey

Correspondence: Aysun ATA

Adana City Training and Research Hospital
Pediatric Endocrinology, Adana, Turkey
Email: draysunkaya@gmail.com

Abstract

Obesity is a growing health concern as a result of changing eating habits and an increase in sedentary lifestyles. Obesity is also becoming more common in children with type 1 diabetes mellitus (T1DM). The aim of our study was to assess the obesity prevalence, height velocity and height in children who had been diagnosed with T1DM. The data of 161 children who were followed up and treated in the Adana City Training and Research Hospital Pediatric Endocrinology Clinic with the diagnosis of T1DM were reviewed retrospectively.

Those having additional diseases that would impair their growth and development were removed from the study. The program <https://www.ceddcozum.com> was used to calculate anthropometric measurements and compare with Turkish children. Patients with a body mass index (BMI) percentile ≥ 95 were considered obese, while those with a BMI percentile of 85 to 95 were considered overweight.

The study included 161 patients; 77 (47.8%) female and 84 (52.2%) male. The mean age was 12.48 ± 3.72 years and diabetes duration was 4.0 ± 2.9 years. The mean HbA1c level at diagnosis was $12.0 \pm 2.5\%$, and the mean HbA1c level throughout follow-up was $9.4 \pm 2.2\%$. At admission, the mean BMI standard deviation score (BMI SDS) was -0.11 ± 1.08 , and the final control BMI SDS was -0.16 ± 1.1 ($p: 0.494$). The number of obese patients was 4 (2.6%), and the number of overweight patients was 23 (14.8%) at admission and the number of obese patients was 4 at last control. There was no relationship between HbA1c values at diagnosis and BMI SDS ($r: -0.187$, $p: 0.130$). The height SDS and height velocity at admission and at the last control were similar. When the association with metabolic control was examined, as HbA1c increased, the height SDS decreased ($r: -0.171$, $p: 0.045$).

In conclusion, while we did not find any increase in obesity prevalence in pediatric T1DM patients, we found that the patients' height was negatively associated with their metabolic control. In order to elaborate the relationship with height, there is a need for studies that consider many factors affecting height in diabetic children.

Keywords: Anthropometric data, HbA1c, obesity, pediatric type 1 diabetes mellitus

Öz

Obezite, beslenme alışkanlığının değişmesi, sedenter yaşam nedeniyle gittikçe artan bir sağlık sorunudur. Tip 1 diyabet mellitus (T1DM) hasta grubunda da obezite insidansı artmaktadır. Çalışmamızda T1DM tanısıyla izlenen çocuklarda obezite sıklığı, uzama hızı ve boy ölçümlerinin değerlendirilmesini amaçladık.

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniğinde T1DM tanısı ile takip ve tedavi edilen toplam 161 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Büyüme ve gelişmesini etkileyecek ek hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Antropometrik ölçümler <https://www.ceddcozum.com> programı ile sağlıklı Türk çocukları verileri ile karşılaştırıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ) persentili ≥ 95 olanlar obez, VKİ persentili 85 ile 95 arasında olan hastalar fazla kilolu olarak tanımlandı.

Çalışmaya dahil edilen 161 hastanın 77'si (%47,8) kız, 84'ü (%52,2) erkek cinsiyetindeydi. Yaş ortalaması $12,48 \pm 3,72$, diyabet süreleri $4,0 \pm 2,9$ yılı. Tanıda ortalama HbA1c düzeyi $12,0 \pm 2,5$, izlemde ortalama HbA1c $9,4 \pm 2,2$ saptandı. Başvuruda ortalama VKİ standart deviasyon skoru (VKİ SDS): $-0,11 \pm 1,08$, son kontrol VKİ SDS değeri $-0,16 \pm 1,1$ ile benzerdi (p: 0,494). Başvuruda obez hasta sayısı 4 (%2,6), fazla kilolu hasta sayısı 23 (%14,8) iken son kontrolde obez hasta sayısı 4'tü. Olguların tanı anı HbA1c düzeyiyle VKİ SDS değerleri arasında ilişki yoktu (r: -0,187, p: 0,130). Boy ve yıllık büyüme hızı değerlendirildiğinde; başvuru ve kontroldeki değerler benzerdi. İzlem sürecince ortalama HbA1c değeri ile son boy SDS negatif ilişkili saptandı (r: -0,171, p: 0,045).

Sonuç olarak T1DM olan çocuklarda obezite sıklığında artış saptamasa da, hastaların boylarının metabolik kontrolleri ile ters orantılı olduğunu saptadık. Bu hasta grubunda boy uzaması ile olan ilişkinin ayrıntılı irdelenebilmesi için boy uzamasına etki eden birçok faktörün göz önüne alındığı ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Antropometrik veriler, HbA1c, obezite, pediatrik tip 1 diyabetes mellitus

Introduction

Obesity is often regarded as the day's crisis, posing a serious threat to public health. Because of changes in eating habits and a restriction of the range of exercise, the number of overweight and obese patients has increased in the last 40 years [1]. Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is increasing at a rate of 3-4 percent per year, and obesity in people with T1DM is increasing at the same rate as the general population [2]. Obesity is linked to increased HbA1c and insulin resistance in diabetic children. This indicates the imbalance between nutrition, insulin treatment, and exercise.

Blood glucose control is required in diabetics not just for diabetes management but also for height. The growth hormone (GH)- insulin like growth factor (IGF-1) axis has been demonstrated to be impacted in diabetic children, and pubertal height attack does not occur [3]. The aim of our study was to assess the obesity, height velocity and influencing factors in children who had been diagnosed with T1DM.

Material and Method

The study comprised 161 T1DM patients who were followed up and treated at the Adana City Training and Research Hospital Pediatric Endocrinology Clinic between January 1, 2015, and January 1, 2022. Patients with comorbidities (celiac disease, Hashimoto's thyroiditis, Down syndrome) that would affect their growth and development were excluded from the study. The study was organized according to the rules of Helsinki declaration. The data were retrospectively examined after approval of ethical committee from the Adana City Training and Research Hospital. The height was measured by Harpenden stadiometer by the same health care nurse, the body mass index (BMI) was determined using the kg/m^2 ratio. The Z score of anthropometric measurements was calculated using the <https://www.ceddcozum.com> software, which was constructed using data from healthy children in Turkey [4]. According to the European Society of Pediatric Endocrinology, obesity was defined as patients with BMI percentiles over 95 while overweight was defined as patients with BMI percentiles between 85 and 95, based on CDC (Center for Disease Control and Prevention) percentiles [5].

The data was statistically analyzed using the SPSS 23.0 package program. Continuous measurements were summarized as mean and standart deviation, while categorical measurements were summarized as numbers and percentages. To compare categorical expressions, the Chi-square and Fisher's exact tests were used. The distributions of continuous measurements were controlled when comparing groups, and the Mann-Whitney-U test was used for non-normally distributed parameters. The relationship between continuous measurement parameters was determined using Spearman's rho correlation analysis. In all tests, the statistical significance level was set at $p < 0.05$.

Results

Of 161 patients, 77 (47.8 %) were female and 84 (52.2 %) were male. The mean age of cases was 12.48 ± 3.72 (min-max: 3.04, 17.99) years, while the mean age at diagnosis was 8.1 ± 3.8 (min-max: 1.03, 15.78) years. Diabetes had been present for 4.0 ± 2.9 (min-max: 0.6-7.5) years. The mean HbA1c level at diagnosis was $12.0 \pm 2.5\%$ (min-max: 6.7, 17.6), and the mean HbA1c level throughout follow-up was $9.4 \pm 2.2\%$ (min-max: 6.1, 14.7).

At admission, the mean BMI standart deviation score (BMI SDS) was -0.11 ± 1.08 (min-max: -2.66, +3.29), and the final control BMI SDS was -0.16 ± 1.1 (min-max: -3.51, +2.83) (p: 0.494). While there were 4 (2.6%) obese patients and 23 (14.8%) overweight patients at admission, in the final control these numbers were 4 (2.6%) and 21 (13.5%), respectively.

When the BMI SDS values were compared between males and females, females were found to have higher values (0.04 ± 1.2 and -0.35 ± 1.1 , respectively, p: 0.029). There was no relationship between HbA1c at diagnosis and BMI SDS values (r: -0.187, p: 0.130). Table 1 presents the anthropometric measurements of the cases at diagnosis and final control.

Table 1: Anthropometric measurements of patients

Sex, n (%)	
Female	77 (47.8)
Male	84 (52.2)
	Mean ± SD
Weight at admission (kg)	30.2±13.6
Weight SDS	-0.13±1.1
Height at admission (cm)	129.7±22.5
Height SDS	-0.12±1.1
BMI at admission (kg/m ²)	17.1±2.9
BMI SDS	-0.11±1.08
Final weight (kg)	42.6±15.3
Final weight SDS	-0.21±1.2
Final height (cm)	147.4±20.0
Final height SDS	-0.17±1.1
Final BMI (kg/m ²)	18.9±3.3
Final BMI SDS	-0.16±1.1

SDS: standard deviation score, BMI: body mass index, HV: height velocity

The height SDS values at admission and at the last control were -0.12±1.1 (min-max: -3,45, +3,29) and -0.17±1.1 (min-max: -3,28, +3,33), respectively (p:0.449). Table-2 presents anthropometric measurements and laboratory results upon diagnosis age. When the annual height velocity (HV) data were analyzed HV SDS values were found to be similar in those diagnosed before the age of five (6.4±1.5 cm; 0.30±0.8 SDS), between the ages of 5-10 years (5.4±2.5 cm; 0.13±1.1 SDS), and after the age of 10 years (5.06±3.1 cm; 0.23±1.3 SDS) (p: 0.914). Mean Hba1c value during follow-up and final height SDS were negatively correlated (r:-0.171, p:0.045)(Table 3)

Table 2: Anthropometric measurements and laboratory data of cases based on their diagnosis ages

	Diagnosed <5 years (n = 42)	Diagnosed ≥5 years (n=118)	P
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Weight at admission	19.1±7.2	34.4±13.1	<0.001*
Weight SDS at admission	-0.01±1.02	-0.18±1.18	0.400
Height at admission	107,4±19.4	138.0±17.3	<0.001*
Height SDS at admission	-0.13±1.06	-0.12±1.16	0.940
BMI at admission	16.0±1.6	17.5±3.2	<0.001*
BMI SDS at admission	1.02±0.15	1.02±0.16	0.291
Final weight	30.9±13.1	46.8±13.8	<0.001*
Final weight SDS	-0.06±1.1	-0.27±1.2	0.222
Final height	130.6±21.9	153.4±15.5	<0.001*
Final height SDS	-0.15±1.1	-0.17±1.1	0.764
Final BMI	17.4±2.5	19.4±3.3	<0.001*
Final BMI SDS	0.03±1.1	-0.23±1.2	0.123
HV (cm)	6.4±1.5	5.4±2.5	0.022*
HV SDS	0.30±0.8	0.13±1.1	0.262
Δ height SDS	-0.01±0.56	-0.05±0.73	0.711
DM duration (years)	5.55±3.94	3.50±2.48	0.003*
HbA1c at diagnosis	10.4±2.6	12.2±2.4	0.026*
HbA1c mean	9.2±1.9	9.5±2.3	0.472

SDS: standard deviation score, BMI: body mass index, HV: height velocity, ΔheightSDS: height SDS change

Table 3: Relationship between diabetes duration, mean HbA1c, and anthropometric measurements at last visit

	Weight SDS		Height SDS		BMI SDS		HV SDS	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Diabetes duration (years)	-0.181	0.024	-0.121	0.135	-0.133	0.100	0.047	0.625
HbA1c (mean)	0.249	0.003	-0.171	0.045	0.218	0.010	-0.020	0.846

SDS: standard deviation score, BMI: body mass index, HV: height velocity

Discussion

Historically, T1DM was thought to be a disease of skinny people. With the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) proving the necessity of intensive insulin therapy in T1DM in 1993, tight diabetes control and multiple-dose insulin/pump therapies became more widely used [6]. More obese T1DM patients began to be identified as a result of both the anabolic effects of insulin and the increase in obesity, which is now recognized as an epidemic of age, in children. Obesity, along with the underlying microvascular problems of T1DM and an elevated risk of cardiovascular disease, has earned these people the title "double diabetes" [7].

The BMI values of 32936 T1DM patients were compared in the T1DM exchange registry in the United States and the Diabetes Follow-up Registry in Germany and Austria. While 20% of the patients were classified as overweight, 12% were classified as obese [8]. Only 192 patients (<1%) were classified as malnourished. A higher HbA1c level was found to be related to a higher BMI. Obesity was uncommon in our study, and it is interesting that the prevalence of obesity was only 2.4 %, despite poor diabetes control. In a study conducted in the Antalya region of Turkey, the proportion of obesity in diabetic children was found to be 1%, with a mean BMI value of 18.9±3.2 which is the same as 18.9±3.3 in our study [9]. Obesity was reported as 4.8% in T1DM patients who were diagnosed under the age of 5 and followed up in İzmir [10]. In 2010, the Turkey Nutrition and Health Survey recorded an obesity rate of 8.2 % among healthy adolescents [11]. It is worth noting that the obesity rate in healthy children is higher than the obesity rate in diabetic children. While many studies around the world state that the percentage of obese and overweight T1DM patients is as high as 25-33 %, the low rate of obesity in diabetic children in our nation may still be linked to the Mediterranean diet. In our study, the rate of overweight patients was at a substantial level with 13% (23 patients), and given the global increase in obesity, it is apparent that it is vital to take immediate actions in this regard [12][13].

Insulin promotes hepatic growth hormone (GH) receptor expression and affects post-receptor signaling, influencing IGF-1 and IGF-binding protein production [14]. Diabetic children were found to be shorter than their peers during the years when conventional insulin therapy was used [15]. Exogenous insulin treatment has been found in animal experiments to repair GH receptor loss following the onset of diabetes. As a result, while this effect on height is expected to diminish with intensive insulin therapy, the data of 22651 children with T1DM were analyzed in a study involving DPV (Diabetes patienten Verlaufsdocumentation) Germany and Austria. The adult height of diabetic children was found to be inversely related to HbA1c and diabetes duration in this study. While the individuals with a HbA1c level of 7% reached the target height, those with a high HbA1c level lost height SDS. It has been demonstrated that there is a loss of height SDS in patients with diabetes who were diagnosed smaller than 5 years age [10]. Although diabetes duration and last recorded height SDS were inversely associated in our study, we were unable to find statistical significance ($r: -0.121$, $p:0.135$). When the association with metabolic control was examined, as the HbA1c increased, the height SDS decreased ($r: -0.171$, $p:0.045$). Numerous studies have found that children with T1DM, particularly those diagnosed at an early age, grow at a slower rate than healthy children, both immediately after diagnosis and many years later. In a study conducted in India, diabetic children's annual height velocity was 5.5 cm, while their HV SDS was -0.3. HV SDS was inversely related to HbA1c, and diabetes duration. However, the fact that mixed insulin is still used in India may have influenced the results [16].

In our study, the HV was found to be 5.65 ± 2.3 cm and the HV SDS was found to be 0.18 ± 1.0 , both of which were within normal limits. When we examined the factors that influence HV SDS, the rates were identical across all groups, regardless of gender, age at diagnosis, diabetes duration or HbA1c. Because diabetes is a complex disease, insulin deficiency is not the sole factor that influences growth rate; evaluating IGF-1 together with IGF-binding levels and puberty will give more accurate results.

In conclusion, while we did not find any height SDS reduction in children with T1DM when compared to the general population, we found that the patients' height was negatively associated with their metabolic control. In order to elaborate the relationship with height, there is a need for studies that consider many factors affecting height in diabetic children. Since the obesity rate was low despite poor metabolic control, evaluating the nutritional habits of diabetic children in our country can guide other countries in terms of decreasing obesity in diabetic children.

References

1. Ellison-Barnes A, Johnson S, Gudzone K. Trends in Obesity Prevalence Among Adults Aged 18 Through 25 Years, 1976-2018. *JAMA* 2021;326:2073. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.16685>.
2. Lipman TH, Levitt Katz LE, Ratcliffe SJ, Murphy KM, Aguilar A, Rezvani I, et al. Increasing Incidence of Type 1 Diabetes in Youth. *Diabetes Care* 2013;36:1597-603. <https://doi.org/10.2337/dc12-0767>.
3. Elamin A, Hussein O, Tuvemo T. Growth, puberty, and final height in children with Type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2006;20:252-6. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2005.07.001>.
4. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7:280-93. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2183>.
5. Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2573>.
6. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
7. Merger SR, Kerner W, Stadler M, Zeyfang A, Jehle P, Müller-Korbsch M, et al. Prevalence and comorbidities of double diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;119:48-56. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.06.003>.
8. DuBose SN, Hermann JM, Tamborlane WV, Beck RW, Dost A, DiMeglio LA, et al. Obesity in Youth with Type 1 Diabetes in Germany, Austria, and the United States. *J Pediatr* 2015;167:627-632.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.05.046>.
9. Kocabas A, Aldemir Kocabas B, Karaguzel G, Akcurin S. Assessment of Anthropometric and Metabolic Follow-Up Characteristics of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Turk J Pediatr Dis* 2013;7:113-8. <https://doi.org/10.12956/tjpd.2013.3.02>.
10. Ata A, Er E, Evin F, Işıklar H, Abdullayev N, Demir G, et al. Treatment and long-term follow-up of patients diagnosed with type 1 diabetes mellitus before age 5. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2021;34:201-7. <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0205>.
11. TBSA. (2014). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 931, Ankara. n.d.
12. Minges KE, Whittemore R, Grey M. Overweight and Obesity in Youth With Type 1 Diabetes. *Annu Rev Nurs Res* 2013;31:47-69. <https://doi.org/10.1891/0739-6686.31.47>.
13. Corbin KD, Driscoll KA, Pratley RE, Smith SR, Maahs DM, Mayer-Davis EJ, et al. Obesity in Type 1 Diabetes: Pathophysiology, Clinical Impact, and Mechanisms. *Endocr Rev* 2018;39:629-63. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00191>.
14. Daughaday WH, Phillips LS, Muller MC. The Effects of Insulin and Growth Hormone on the Release of Somatomedin by the Isolated Rat Liver. *Endocrinology* 1976;98:1214-9. <https://doi.org/10.1210/endo-98-5-1214>.
15. Clarke WL, Vance ML, Rogol AD. Growth and the Child with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:101-6. <https://doi.org/10.2337/diacare.16.3.101>.
16. Parthasarathy L, Khadilkar V, Chiplonkar S, Khadilkar A. Longitudinal growth in children and adolescents with type 1 diabetes. *Indian Pediatr* 2016;53:990-2. <https://doi.org/10.1007/s13312-016-0974-1>.

Çocuk Acil Servisine Göğüs Ağrısıyla Başvuran Hastalarda Troponin Testi Kullanımının Etkinliği

Efficacy of Using Troponin Test in Patients Presenting to The Pediatric Emergency Department with Chest Pain

Özgün TER* 0000-0002-4601-2758

Özlem ÜZÜM*0000-0003-3297-7476

Barış GÜVEN** 0000-0002-4520-5574

* Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir, Türkiye

** Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi: Özlem ÜZÜM

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi - İzmir

e-mail: baspinarozlemm@hotmail.com

Geliş Tarihi: 26/05/2022

Kabul Tarihi: 15/07/2022

Öz

Amaç: Göğüs ağrısı çocuk polikliniklerine başvuruda sık görülen bir semptomdur. Acil servise başvuran çocuklarda göğüs ağrısının kardiyak kökenli olup olmadığını belirlemede troponin ile ilgili yeterince veri yoktur. Çalışmada troponinin göğüs ağrısı ile başvuran çocuk hastalarda kardiyak kökenli göğüs ağrısını belirlemedeki rolünün incelenmesi planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 01.01.2015-01.01.2019 tarihleri arasında göğüs ağrısı ile çocuk acil servisine başvurmış, troponin testi istenmiş ve çocuk kardiyoloji hekimi tarafından değerlendirilmiş 0-18 yaş arası hastalar alındı. Olguların yaş, cinsiyet, troponin değerleri, kreatin kinaz miyokard bandı, aspartat aminotransferaz değerleri, elektrokardiyografi kayıtları, ekokardiyografi raporları retrospektif olarak incelendi. Troponin değeri yüksek olan ve olmayan olguların kardiyak ve nonkardiyak patoloji sıklığı ve kardiyak patolojilerin etiolojilerinin belirlenmesi amaçlandı.

Bulgular: Hastaların 65'inde (%6,2) troponin yüksekliği tespit edildi. Troponin yüksekliği olan hastaların %40'ında elektrokardiyografide patolojik bulgu saptanırken, ekokardiyografide %43,1'inde patolojik bulgu saptandı. Troponin değerleri yüksek olan olgularda AST, CKMB değerleri, elektrokardiyografi ve ekokardiyografide patolojik bulgu saptanması anlamlı olarak yüksek bulundu.

Sonuç: Çocuklarda göğüs ağrısının kardiyak kökenli olup olmadığını incelemek için rutin bir test olmasa da, bu bulgular troponin kullanımının kardiyak kökenli göğüs ağrısı şüphesi olan olgularda ayırıcı tanıda yararlı olduğunu, çocuk kardiyoloji yönlendirmesinde yol gösterici olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Çocuk Kardiyoloji, Göğüs Ağrısı, Troponin

Abstract

Aim: Chest pain is a common symptom presenting to pediatric clinics. However, there are insufficient data on troponin to determine whether chest pain is of cardiac origin in children presenting to the emergency department. In this study, it was planned to examine the role of troponin in determining cardiac origin chest pain in pediatric patients with chest pain.

Materyal and Methods: Patients aged 0-18 years, who applied to the pediatric emergency service with chest pain between 01.01.2015 and 01.01.2019, were asked for troponin test and evaluated by a pediatric cardiologist, were included in the study. Age, gender, troponin, creatine kinase myocardial band and aspartate aminotransferase values, electrocardiography records, echocardiography reports were retrospectively analyzed. It was aimed to determine the frequency of cardiac and noncardiac pathology and etiologies of cardiac pathologies in cases with and without high troponin value.

Results: Troponin elevation was observed in 65 (6.2%) of the patients. In 40% of the patients with elevated troponin, pathological findings were detected in the electrocardiography, while in 43.1%, pathological findings were found in the echocardiography. In cases with high troponin values, AST, CKMB values, and detection of pathological findings in electrocardiography and echocardiography were found to be significantly higher.

Conclusion: Although it is not a routine test to examine whether chest pain is of cardiac origin in children, these findings have shown that the use of troponin is useful in the differential diagnosis of patients with suspected cardiac origin chest pain and guides pediatric cardiology referral.

Keywords: Child, Pediatric Cardiology, Chest Pain, Troponin

GİRİŞ

Göğüs ağrısı çocukların en sık acile başvuru nedenleri arasında yer almaktadır ve ergenlik döneminde artış göstermektedir. Acil servise göğüs ağrısı ile başvuru sıklığı bin hastada üç ile altı arasında değişmekte, göğüs ağrılarının kardiyak kökenli olma ihtimali ise çalışmalarda %5 olarak gösterilmektedir (1,2,3,4).

Göğüs ağrısıyla seyreden bir kardiyak hastalığın ani ölümüne sebep olma ihtimali ebeveynlerin bu olgularda daha endişeli olmasına sebep olmaktadır. Bu durum hekimleri maddi ve manevi olarak yük olabilecek gereksiz tetkiklere yöneltmektedir. Organik sebeplerin dışlanamadığı hastalarda kardiyak kökenli göğüs ağrısı düşünülüyorsa kan tetkikleri, elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi (EKO) ile monitörizasyon işlemleri, hatta koroner anjiyografi ve kardiyak kateterizasyon gibi girişimler gerekebilmektedir (5,6,7).

Çocuklarda göğüs ağrısı sebeplerini belirlemede anamnez, fizik muayene, telekardiyografi ve EKG’de patoloji saptanmamasının yeterli olduğu belirtilirken, bu hastalarda kreatin kinaz, kreatin kinaz miyokard bandı (CKMB), troponin I gibi kan tetkiklerinin alınması gerektiğini savunan çalışmalar da mevcuttur (7,8,9). Kardiyak biyo-belirteçlerin arasında en sık kullanılanı ve en değerli olanı troponindir, troponin yüksekliği diğer biyo-belirteçlerin aksine sağlıklı kişilerde yükselmemektedir (8,10,11). Erişkin göğüs ağrılarında troponin kullanımı rutin olmaktadır, ancak çocuk hastalarda troponinin kullanımını ve etkinliğini belirleyen bir kılavuz halen yoktur (2).

Bu çalışmanın birincil amacı göğüs ağrısı nedeniyle acil servise başvuran ve troponin yüksekliği saptanan olgularda kardiyak nedenlerin sıklığının araştırılması, troponin yüksekliğinin kardiyak,non-kardiyak patolojileri ayırmadaki rolünün değerlendirilmesidir. Çalışmamızın ikincil amacı ise saptanan kardiyak kökenli nedenlerde etiyoloji dağılımının belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 01.01.2015-01.01.2019 tarihleri arasında çocuk acil servisine göğüs ağrısı ile başvuran ve troponin-I testi istenerek, çocuk kardiyoloji hekimi tarafından değerlendirilmiş, 0-18 yaş arasındaki hastalar alındı. Konjenital kalp hastalığı olan olgular, göğüs ağrısının akciğer veya kas iskelet sistemi kaynaklı olduğu saptanan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya lokal etik kuruldan izin alındı (04.09.2020, karar No2020/11-11).

Olguların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet) kaydedildi. Laboratuvar tetkiklerinden aspartat aminotransferaz (AST), CKMB ve troponin değerleri kaydedildi. Çocuk kardiyoloji hekimi ile görüşülerek olguların EKG kayıtları değerlendirildi, EKO raporları retrospektif olarak incelendi. Olgular troponin değeri yüksek olan ve olmayan olarak gruplandırıldı. Troponinin kardiyak kökenli göğüs ağrısı ile ilişkisini değerlendirebilmek için, iki grup arasında yaş, cinsiyet, AST, CKMB değerleri ve EKG ile EKO tetkiklerinde patoloji saptanma durumu karşılaştırıldı. Olguların kardiyak ve non-kardiyak patoloji sıklığı ve kardiyak patolojilerin etiyolojileri değerlendirildi.

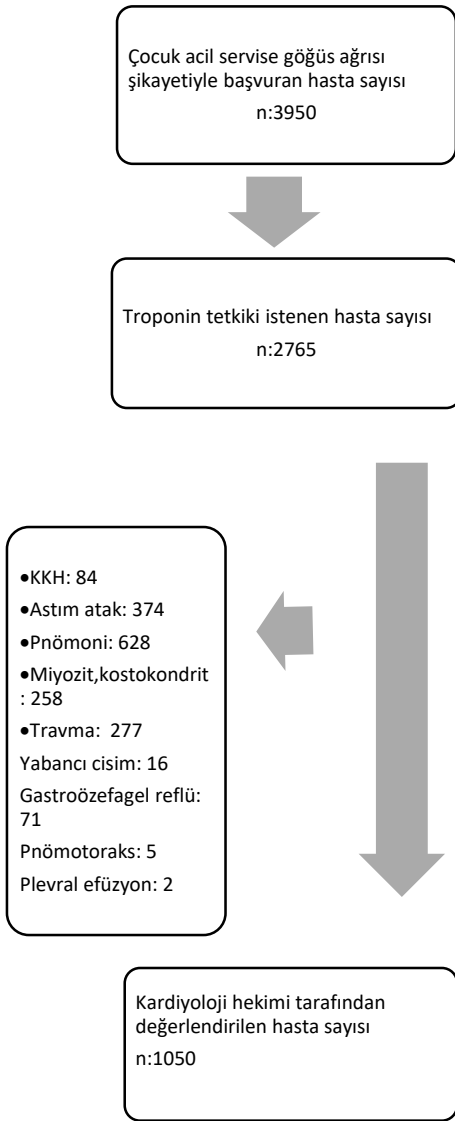
Kategorik (nitel) değişkenlere ilişkin verilerin analizinde “ki-kare testi”, sayı ve yüzde değerleri kullanıldı. Sayısal verilerde ikili karşılaştırmalar student t-testi ile gerçekleştirildi. Mevcut verilerin analizleri IBM SPSS 24 programı (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA) aracılığı ile gerçekleştirildi. Tüm istatistiksel testlerde önemlilik düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çocuk acil servisine 01.01.2015- 01.01.2019 tarihleri arasında, göğüs ağrısı nedeniyle başvuran 3950 hasta olduğu görüldü. Troponin-I tetkiki istenen 2765 (%70) hastadan 1050 (%26)’sinin çocuk kardiyoloji hekimine konsülte edildiği görüldü ve çalışmaya dahil edildi (Şekil 1).

Tablo 1. Troponin yüksek ve normal olan olgularda demografik bulgular ve laboratuvar değerleri

	Troponin normal n= 985 (%93,8)	Troponin yüksek n=65 (%6,2)	p
Yaş (ort, median)	12,08±3,67	10,4±5,04	0,590
Cinsiyet (n,%)			0,237
Kız	544 (94,61)	31 (5,39)	
Erkek	441 (92,84)	34 (7,16)	
Egzersiz (n,%)			<0,001
Var	34(68,0)	16(32,0)	
Yok	951 (95,1)	49(4,9)	
AST (n,%)			0,014
Normal değer	980(93,96)	63(6,04)	
Yüksek değer	5(71,43)	2 (28,57)	
CKMB (n,%)			<0,001
Normal değer	176(81,86)	39(18,14)	
Yüksek değer	5 (17,28)	13 (72,22)	

**Şekil 1.** Çalışmadan dışlanan ve çalışmaya dahil edilen hastalar

Olguların 575 (%54,8)'inin kız olduğu görüldü. Kız hastaların yaş ortalaması 11,98±3,78 yıl, erkek hastaların yaş ortalaması ise 11,78±3,73 yıl olarak saptandı. Erkek ve kız hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,070).

Laboratuvar tetkikleri değerlendirildiğinde troponin yüksekliği olan olgularda AST ve CKMB değeri yüksek olan olgu sayısının anlamlı düzeyde fazla olduğu görüldü. AST değerinin yüksek olduğu yedi hasta olurken, CKMB'nin 18 hastada yüksek olduğu görüldü (Tablo 1).

Toplam 733 hastanın EKG kayıtlarına ulaşıldı. Troponin yüksekliği olan hastalarda EKG'de patolojik bulgu saptama, troponin yüksekliği olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. İki grupta da en sık saptanan patolojik EKG bulgunun sinüs taşikardisi olduğu görüldü (Tablo 2). Kardiyoloji bölümüne konsülte edilen olguların tamamının ekokardiyografi ile değerlendirildiği görüldü. Hastaların ekokardiyografi bulguları incelendiğinde 977'sinin (%93,0) normal olduğu; en sık saptanan patolojinin ise mitral yetmezlik olduğu görüldü. Troponin yüksekliği olan hastalarda EKO değerlendirmesinde patolojik bulgu saptama durumunun, troponin yüksekliği olmayanlara göre istatistiksel olarak yüksek saptandığı görüldü (Tablo 2). Ayrıca izole mitral yetmezlik saptanan 15 hastanın 9'u fizyolojik, 6'sı patolojik mitral yetmezlik olarak değerlendirildi. Fizyolojik mitral yetmezlik saptanan hastaların tümünde troponin negatif saptanmış olup sonraki kontrollerinde ekokardiyografi bulguları olağan olarak raporlandı. Patolojik mitral yetmezlik saptanan 6 hastanın 4'ünde troponin düzeyi yüksek, 2'sinde troponin düzeyi normal bulundu.

Tablo 2. Troponin değeri normal ve yüksek olan olgularda EKG ve EKO bulguları

Görüntüleme yöntemi	Troponin normal n= 985 (%93,8)	Troponin yüksek n=65 (%6,2)	p
EKG			<0,001
Normal	564 (84,43)	39 (60)	
Sinüs taşikardisi	77 (11,52)	12 (18)	
SVT	9 (1,2)	4 (6,1)	
ST elevasyonu	4 (0,4)	3 (4,6)	
ST depresyonu	2 (0,2)	1 (1,5)	
Sol ventrikül hipertrofisi	2 (0,2)	1 (1,5)	
PR uzaması	2 (0,2)	1 (1,5)	
T negatifliği	1 (0,1)	0 (0)	
Wolf Parkinson White	1 (0,1)	2 (3)	
Sağ ventrikül hipertrofisi	2 (0,2)	0 (0)	
T düzleşmesi	1 (0,1)	0 (0)	
Voltaj düşüklüğü	1 (0,1)	0 (0)	
AV tam blok	1 (0,1)	0 (0)	
Ventriküler ekstra sistol	0 (0)	1 (1,5)	
Ventriküler taşikardi	0 (0)	1 (1,5)	
AVNRT	1 (0,1)	0 (0)	
EKO			<0,001
Normal	940(95,43)	37(56,92)	
Mitral yetmezlik	11(1,12)	4(6,15)	
Miyokardit	3(0,3)	11(16,92)	
Patent Foramen Ovale	9(0,91)	2(3,08)	
Mitral kapak prolapsusu	6(0,61)	3(4,62)	
Dilate kardiyomiyopati	4(0,41)	4(6,15)	
Akut romatizmal ateş	4(0,41)	0(0)	
Hipertrofik Kardiyomiyopati	3(0,3)	1(1,54)	
Sol Ventriküler Hipertrofi	3(0,3)	0(0)	
Kawasaki hastalığı	1(0,1)	1(1,54)	
Perikardit	1(0,1)	1(1,54)	
Aort yetmezliği	0(0)	1(1,54)	

Tartışma

Çalışmada troponin yüksekliği olan hastalarda EKG ve EKO değerlendirmesinde patolojik bulgu saptama durumunun, troponin yüksekliği olmayanlara göre istatistiksel olarak yüksek saptandığı görülmüştür.

Hastaların çoğunluğunu altı yaş ve üzeri olduğu, cinsiyet ve yaşa göre troponin düzeyleri arasında istatistiksel bir fark olmadığı görülmüştür. Tiryaki ve Kırılı'nın göğüs ağrısı olan 570 olgudan oluşan çalışmasında benzer şekilde hastaların çoğunluğunun 7 yaş ve üzeri popülasyondan oluştuğu ve bu popülasyonda kız ve erkek olgular arasında istatistiksel fark olmadığı belirtilmiştir (3,12). Çocuklarda dört yıl süreyle yapılan longitudinal bir kohortta 8, 10 ve 12. yaşlarında sağlıklı çocukların troponin I düzeyi çalışılmış, 8 yaşında olan çocuklarda erkeklerde istatistiksel olarak daha yüksek olduğu, fakat 10 ve 12. yaşlarda bu farkın olmadığı belirtilmiştir (13). Çalışmamızda olguların yarısının 13-18 yaş grubu hastalardan oluşması sebebi ile yaş ve cinsiyette fark bulunmadığı düşünülmüştür.

Çalışmada CKMB değeri yüksek olan hastalarda troponin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere daha yüksek bulundu. CKMB miyokardiyal hasarda yükseldiği gibi iskelet kasına bağlı hasarda da yükselmektedir (14-16). Bu sonuç bize yetişkin hastalarda olduğu gibi CKMB tetkikinin göğüs ağrısında istenebileceğini ve troponine yardımcı olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmada göğüs ağrısı olan hastaların AST ve troponin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Literatür çalışmalarında hipoksiye maruz kalmış çocuk olgularda troponin ve AST değerlerinin aynı yönlü korelasyon gösterdikleri, miyokardit tanılı çocuk hastalarda ise miyokardit tanısı için AST'nin troponin ile birlikte en duyarlı laboratuvar belirteci olduğu vurgulanmış (17,18). Erken kardiyak hasarın saptanması amacıyla çocuklarda yapılan bir çalışmada da benzer şekilde kontrol grubuna göre troponin ve AST değerleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş (19). Çalışmamızdaki sonuçlar benzer şekilde AST'nin çoklu sistem tutulumunda yükselebileceği bilinsede, göğüs ağrısı olan çocuklarda troponin ile birlikte istenebileceğini düşündürmüştür.

Çalışmada troponin yüksekliğinin elektrokardiyografi ve ekokardiyografide patolojik bulgu saptama ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Literatür çalışmalarında troponin yüksekliği olan çocukların %25'inde EKG'nin tanısız etkinlik sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca göğüs ağrısı ile başvuran, troponin düzeyi artmış ve EKG'si anormal olan 15 hastanın 13'üne (%87) kardiyak tanı konulduğu vurgulanmış, en sık da anormal Q dalgaları, ST değişiklikleri veya repolarizasyon anormallikleri gibi patolojik EKG bulguları saptanmıştır (20). Birçok çalışmada benzer şekilde troponin değeri yüksek olan olgularda, olmayanlara göre anlamlı düzeyde olacak şekilde fazla ek kardiyolojik patoloji tespit edilmiş (7,21,22).

Troponin yüksekliğinin kardiyak patolojileri göstermede en sık ve etkin laboratuvar belirteci olduğu ve EKG ile birlikte değerlendirmenin yol gösterici olacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızda ekokardiyografi incelemesinde patoloji saptanan hastaların troponin değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı ve en sık mitral yetmezlik bulgusu olduğu görüldü. Amerika Birleşik Devletleri'nde çocuk acil serviste yapılan bir çalışmada göğüs ağrısı ile başvuran 212 hastanın 37'sinde (%17) troponin seviyeleri yüksek bulunmuş ve %48'inde miyokardit veya perikardit tespit edilmiş (7). Demir M.'nin 2016 yılında Ankara Üniversitesi'nde 6-18 yaş arası göğüs ağrısı olan çocuklar ile yaptığı başka bir çalışmada çocukların %37'sine ekokardiyografi yapılmış olup bu 18 hastada patent foramen ovale, 6 hastada hafif mitral yetmezlik saptanmış (23). Yine yapılan bir çalışmada 0-18 yaş arası troponini yüksek saptanan çocuklardan %63'üne EKO tetkiki yapılmış ve troponini yüksek olan hastaların sadece %5'inde tanıya katkı sağlayan bir araç olabilmiş (24). Çalışma sonucunda pediatrik yaş grubunda, anamnez ve fizik muayene ile kardiyak kökenli göğüs ağrısının ayırt edilemediği hastalarda troponin düzeyi çalışılmasının ekokardiyografiye ulaşamayacak merkezlerde bir sevk kriteri olarak veya çocuk kardioloji hekimine yönlendirme kriterlerinden biri olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Ancak troponin pozitifliği EKO endikasyonunu belirlemede tek başına yeterli gibi görünmemektedir

Sınırlılıklar

Çalışmamız pediatrik yaş grubunda göğüs ağrısının kardiyak kökenli nedenlerini belirlemede troponinin etkinliğini değerlendiren en geniş vaka sayısına sahip araştırmalardan birisidir. Çalışmamızın temel kısıtlılıkları arasında retrospektif olması ve tek merkezli olması ve dört yıllık verileri değerlendiren bir çalışma olmasından dolayı EKG verilerinin bir bölümüne arşivden ulaşılabilmiş olması sayılabilmektedir.

Sonuç

Göğüs ağrısı çocuk yaş grubunda acil başvurularının en sık nedenlerinden birisidir ve çoğunlukla kalp dışı sebeplere bağlıdır. Çocuk kardioloji bölümüne gerek hastane içi gerekse hastane dışı sevk oranlarının azaltılarak daha kaliteli bir sağlık hizmeti sunulabilmesi, iyi bir anamnez alınması, tam sistemik fizik muayene yapılması ve troponin gibi laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile tanısal yaklaşım yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Kervancıoğlu M, Devecioğlu C, Okur N. Çocuk kardiyolojisi polikliniğine göğüs ağrısı yakınmasıyla başvuran hastaların değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi. 2005;32:196-200.
2. Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. N Engl J Med 2000;342:1187-95.
3. Tiryaki S, Kırılı U. Göğüs ağrısı ile çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran olguların epidemiyolojik, etiyolojik ve klinik özellikleri. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.12(3):205-11.
4. Doğan FO. Çocukluk çağındaki göğüs ağrılarının etiyolojik nedenlere göre değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Bursa, 2014.
5. Öztürk K, Çetin İİ, Ekici F, ve ark. Göğüs ağrısı yakınması ile başvuran çocukların etiyolojik açıdan değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2015;9(4):248-53.
6. Çiçek P, Alper A, Bilici M, ve ark. Çocuk kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların etiyolojik değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi. 2019;46(2):283-8.
7. Brown JL, Hirsh DA, Mahle WT. Use of troponin as a screen for chest pain in the pediatric emergency department. Pediatric Cardiology 2012;33(2):337-42.
8. Güvenç O. Göğüs Ağrısı olan Çocuğa Yaklaşım. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.28(1):1-10.
9. Hambrook JT, Kimball TR, Khoury P, ve ark. Disparities exist in the emergency department evaluation of pediatric chest pain. 2010;5(3):285-91.
10. Selbst SM. Approach to the child with chest pain. 2010;57(6):1221-34.
11. Tavlı V, Güleli Ş, Sarıtaş T, ve ark. Çocuklarda Göğüs Ağrısı Ayrıcı Tanısında Kardiyak Nedenler: Kardiyak Enzimlerin Rolü? İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi 2006;16(2):79-86.
12. Tiryaki S, Kırılı U. Göğüs Ağrısı ile Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine Başvuran Olguların Epidemiyolojik, Etiyolojik ve Klinik Özellikleri. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2018;12(3):205-11.
13. Koerbin G, Potter JM, Abhayaratna WP, ve ark. Longitudinal studies of cardiac troponin I in a large cohort of healthy children. Clin Chem 2012;58(12):1665-72.
14. Babuin L, Jaffe ASJC. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. CMAJ 2005;173(10):1191-202.
15. Apple F, Jesse R, Newby L, ve ark. National academy of clinical biochemistry and IFCC committee for standardization of markers of cardiac damage laboratory medicine practice guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. Circulation 2007;115(13):352-5.
16. Kurtoğlu B, Erkiliç B, Gürsel DY, ve ark. Myocardial Infarction Diagnosis And Cardiac Troponins. TMSJ 2020;7(3):159-70.
17. Han F, Gao J, Gai J. Detection of myocardial enzymes, cardiac troponin T and hepatic and renal function in the diagnosis and treatment of severe pneumonia in children. Pak J Med Sci 2018;34(5):1257-61.
18. Freedman SB, Haladyn JK, Floh A, ve ark. Pediatric myocarditis: emergency department clinical findings and diagnostic evaluation. Pediatrics. 2007;120(6): 1278 -85.
19. Vaswani N, Yadav S, Gahlaut VS, ve ark. Role of serum ferritin and troponin-i ultra in detecting cardiac injury in children with thalassemia major. International J. of Healthcare and Biomedical Research 2017;5(03):135-42.
20. Terlemez S, Tokgöz Y. Çocuklarda Troponin Yüksekliğinin Nedenleri ve Yardımcı Tanısal Değerlendirmeler. GMJ 2018;29(1): 44-7.
21. Drossner DM, Hirsh DA, Sturm JJ, ve ark. Cardiac disease in pediatric patients presenting to a pediatric ED with chest pain. Am J Emerg Med 2011;29(6):632-8.
22. Yıldırımçakar C. Çocuk Acil Polikliniğine Göğüs Ağrısı Yakınması İle Başvuran Çocuk Ve Adölesanların Değerlendirilmesi, Kocaeli Üniversitesi Araştırma Ve Uygulama Hastanesi, Uzmanlık Tezi, Kocaeli 2017.
23. Demir M. Göğüs Ağrısı İle Başvuran Çocuklarda Kardiyak Etiyolojilerin Belirlenmesi Ve Kardiyak Patolojilerin Oranının Saptanması. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık tezi, Ankara 2016.
24. Terlemez S, Tokgöz Y. Çocuklarda Troponin Yüksekliğinin Nedenleri ve Yardımcı Tanısal Değerlendirmeler. GMJ. 2018; 29: 44-7.

Genel Yoğun Bakım Ünitesi'nde Takip Edilen COVID-19 Enfeksiyonu Olan Gebe Hastaların Prognozu

Prognosis of Pregnant Patients with COVID-19 Infection Followed in General Intensive Care Unit

Recep GÖKÇE* 0000-0001-5110-9100

Deniz ŞANLI**0000-0002-0473-4330

Murat KÜÇÜK**0000-0003-1705-645X

* Batman Eğitim Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Batman, Türkiye

** Batman Eğitim Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Kliniği, Batman, Türkiye

Yazışma Adresi: Murat KÜÇÜK

Batman Eğitim Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Kliniği, Batman, Türkiye
E-mail: muratkucuk26@gmail.com

Geliş Tarihi: 07/06/2022

Kabul Tarihi: 15/08/2022

Öz

Giriş: Şiddetli akut solunum yolu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2)'nin gebe hastalarda seyri, komplikasyonları, maternal ve neonatal mortaliteleri ile ilgili kaynaklar sınırlıdır. Bu çalışmamızda yoğun bakımda takip edilen COVID 19 pnömonisi olan kritik gebe hastaların klinik seyrini ve sonuçlarını tanımlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nde takip edilen, SARS-CoV-2 ile enfekte 13 gebe olgu dahil edildi. Hastaların demografik verileri, semptomları, laboratuvar verileri, tedavileri, klinik seyri, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kalış süreleri, doğum özellikleri, mortaliteleri, yenidoğan doğum ağırlığı ve yeni doğan mortaliteleri retrospektif olarak analiz edildi.

Bulgular: Değerlendirilen 13 hastanın medyan yaşı 30 (25-33), tanı anında gebelik haftası 33 (31-35) hafta olarak saptandı. Hastaların medyan Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II skoru 19 (17-24), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skoru ise 8 (4-10) olarak belirlendi. Hastaların tamamının aşırsız olduğu ve YBÜ'ne sezeryan operasyon sonrası kabul edildiği saptandı. En sık rastlanan komplikasyon 5 hastada (38.5%) spontan gelişen Pnömotoraks/Pnömomediastinum olup, bu hastalarda mortalite 80% olarak belirlendi. Olguların 12 (92.3%)'sinde başlangıç solunum destek tedavisi olarak High-flow nasal oksijen başlandığı (HFNO) ve tamamında tedavi eskelasyonu olup, 9 (63.2%) hastanın invaziv mekanik ventilasyon (IMV) ihtiyacı olduğu saptandı. IMV ihtiyacı olan hastalarda mortalite 77.7% olarak belirlendi. HFNO tedavisinde eskelasyon olup IMV ihtiyacı olmayan hastaların, non-invaziv mekanik ventilasyon desteğinde olduğu saptanmış olup bu hastalarda mortalite saptanmadı. Genel YBÜ ve hastane mortalitesi 53.8% saptanırken yenidoğan mortalitesi saptanmadı.

Sonuç: Covid 19 enfeksiyonu olan gebe hastalarda mortalite yüksektir. Hastalığın tanısı konulduktan sonra, gebe hastalar kadın doğum uzmanları ve klinisyenlerce multidisipliner yaklaşımla izlenmeli ve erken yoğun bakım ihtiyacı ile gebelik sonlandırılması endikasyonları netleştirilmelidir. Gebe hastalarda düşük aşılama oranları göz önüne alındığında, mortaliteyi azaltan stratejiler için çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, Gebe, Yoğun Bakım, Mortalite

Abstract

Objective: Resources on the course, complications, maternal and neonatal mortality of severe acute respiratory coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in pregnant patients are limited. In this study, we aimed to describe the clinical course and outcomes of critically ill pregnant patients with COVID-19 pneumonia.

Materials and Methods: Thirteen pregnant cases infected with SARS-CoV-2, followed in the Intensive Care Unit (ICU), were included in our study. Demographic data, symptoms, laboratory data, treatments, clinical course, length of stay in ICU, newborn birth weight, newborn and maternal mortality were analyzed retrospectively.

Results: The median age of the patients was 30 (25-33), and the gestational week at the time of diagnosis was 33 (31-35) weeks. The median Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score of the patients was 19 (17-24), and the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score was 8 (4-10). It was found that all of the patients were unvaccinated and were admitted to the ICU after cesarean section. The most common complication was Spontaneous Pneumothorax/Pneumomediastinum in 5 patients (38.5%), and mortality was 80% in these patients. High-flow nasal oxygen (HFNO) was started as initial respiratory support therapy in 12 (92.3%) of the cases. 9 (63.2%) patients needed invasive mechanical ventilation (IMV). Mortality was determined as 77.7% in patients who needed IMV. Patients who were escalated in HFNO treatment but did not need IMV were under non-invasive mechanical ventilation support and no mortality was detected. While general ICU and hospital mortality was 53.8%, neonatal mortality was not found.

Conclusion: Mortality is high in pregnant patients with Covid 19 infection. After the diagnosis of the disease, pregnant patients should be followed by obstetricians and clinicians with a multidisciplinary approach. After the diagnosis of critical illness, the indications for termination of pregnancy should be clarified. Considering the low vaccination rates in pregnant patients, multicenter studies are needed for strategies to reduce mortality.

Keywords: COVID-19, Pregnant, Intensive Care, Mortality

Giriş

Çin'in Wuhan eyaletinde Aralık 2019 tarihinde pnömoni ile seyreden, insan sağlığı açısından büyük tehdit oluşturan olgular bildirilmeye başlanmıştır. Virüs SARS koronavirüsüne yakın benzerliğinden dolayı "Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)", hastalık ise "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)" olarak tanımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Çin'in dışında bir çok ülkede benzer semptomlarla hastalığın görülmesi üzerine COVID-19 hastalığını 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan etmiştir (1). COVID 19 enfeksiyon bulguları konağın immun yanıtına ve komorbid hastalıklarına göre asemptomatik olabildiği gibi, hafif, orta, ağır ya da kritik şekilde seyredebilmektedir (2). COVID-19'un klinik seyriyle ilgili asemptomatik vakalardan solunum desteği gerektiren ciddi pnömoniye kadar çok çeşitli vakalar bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda, yaşlı yetişkinlerin, hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı ve diyabet gibi komorbiditeleri olanların hastalıktan daha fazla etkilendiği bildirilmiştir (3).

COVID-19 hastalığını hafif semptomlarla veya asemptomatik geçiren kişilerin gerçek sayısı doğru tespit edilemediğinden, epidemiyolojik açıdan, hamile kadınların hamile olmayan kadınlara göre daha ağır bir hastalık geçirip geçirmediğini cevaplamak zordur. Gebelik döneminde COVID 19 vakaları tanımlandığında, hamile kadınların potansiyel olarak hastalıklara artan duyarlılığı ve gelişen ciddi akut solunum enfeksiyonlarının anneden bebeğe bulaşma olasılığı önemli endişelere sebep olmuştur (2,3). MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus) pandemisinde, hamile kadınların hastaneye yatırılma ve ölme olasılığı, normal popülasyona göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. 2009 yılında yaşanan H1N1 salgınında, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hamile kadınların mortalite oranı, tüm ölümlerin %4.3-5.7'sini oluştuyordu (4,5). Şiddetli SARS-CoV-1 salgınında ise genel nüfus ölüm oranı %10.5 olurken, hamile kadınlarında bu oran yaklaşık %25 saptanmıştır (6). Gebelikte COVID-19'un klinik seyri ile ilgili yapılan ilk çalışmalardan olan Çin'in Wuhan kentindeki 116 vakalık seride ise, genel popülasyonda mortalite %1-3 olmasına rağmen, enfekte hamile kadınlar arasında ölüm görülmemiştir (7). Son yapılan çalışmada ise önceki salgınlarla benzer şekilde gebe hastalarda mortalite oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (8).

Bu çalışmadaki amacımız YBÜ' de takip edilen COVID-19 kesin tanılı gebe hastaların klinik seyri, tedavi ve komplikasyonları ile mortalitelerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma Topluluğu

Çalışmamıza, 01 Ocak 2020 tarihinden 31 Aralık 2021 tarihleri arasında, Batman Eğitim Araştırma Hastanesi'nde YBÜ'de takip edilen, laboratuvar onaylı COVID-19 pnömonisi (herhangi bir solunum örneğinde gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile SARS-CoV-2'nin tespiti) olan kritik gebe hastalar dahil edildi. Klinik semptomları COVID-19 ile uyumlu ama PCR testi negatif olan, YBÜ yatış süresi 24 saatten kısa olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Arterial Parsiyel Oksijen Basıncı (PaO₂)> 70 mmHg, ve 2 lt /dk O₂ ile nazal kanül veya maske ile takip edilen hastalarda Oksijen Satürasyonu (SO₂)> 92 olanlar servise taburcu kriteri olarak kabul edildi. Çalışma için Sağlık Bakanlığı'nın Bilimsel Araştırma Platformuna yapılan online başvuru ile alınan gerekli çalışma izni, ve Batman Eğitim Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu 2022/04-298 nolu onayı ile başlandı. Çalışmanın retrospektif yapısı nedeniyle bilgilendirilmiş onam formundan feragat edilmiştir.

Veri toplama tıbbi kayıtlar

Hastane kayıtları ve laboratuvar verileri her hasta için incelendi ve tüm olguların yaş, Vücut Kitle İndeksi (VKİ), APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) ve SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) skorları, sigara kullanımı, gebeliğe bağlı gelişen komplikasyonlar (preeklampsi, eklampsi, gestasyonel diyabet), aşılama durumu, PCR testi pozitif olduğunda kaç haftalık gebe olduğu, COVID-19 tanısı sonrası kaçınıcı gün doğum olduğu, başlangıç semptomları, doğum eyleminin gerçekleşme şekli, doğan bebeklerin doğum ağırlığı, ikiz gebelik durumu, semptomların başlama tarihi, hastaneye ve YBÜ'ne yatma ve taburculuk, çıkış tarihleri ile çıkış şekilleri; YBÜ'ne kabulün ilk gün laboratuvar parametreleri (arter kan gazı analizi, hemogram, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, laktat dehidrojenaz (LDH), alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), d-dimer, serum kreatin (Cr), total bilirubin, ferritin, ek olarak komplikasyonlar (Septik şok, yeni gelişen aritmi, ventilasyon ilişkili pnömoni (VİP), Akut Böbrek Hasarı (ABH), Pnömotoraks-Pnömomediastinum ve hastanede yatış sırasındaki oksijen destek tedavileri olan mekanik ventilasyon (MV) İnvaziv mekanik ventilasyon (IMV), Noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV), High-flow nasal oksijen (HFNO), Konvansiyel Oksijen Tedavisi (KOT), vazopresör destek tedavisi, ilk semptom belirtisinden yoğun bakıma ünitesine kabulüne kadar geçen süre, hastane yatışı ile YBÜ kabulüne kadar geçen süre, YBÜ ve hastane yatış süreleri ile gebe ve yenidoğan mortaliteleri belirlenip kaydedildi. Hastaların kabul öncesi ve sonrası pnömoni tanısı ve izlemi düzenli olarak akciğer grafisi ile izlendiğinden bilgisayarlı tomografi verilerine ulaşılamadı.

İstatistiksel analiz

Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR) olarak ifade edildi. İstatistiksel analiz SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Version 26.0; IBM Corporation, Armonk, NY, USA) programı ile yapıldı. p değerinin 0.05'den düşük olması anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastaların özellikleri

Çalışmamızda YBÜ'ne kabul edilen COVID-19 PCR testi pozitif olan 13 kritik gebe hasta değerlendirildi. Hastaların median yaş 30 (25-33), VKİ 27.7 (22.3-30.2), APACHE II skoru 19 (17-24), yatış SOFA skoru 8 (4-10) olarak saptandı. Gebelikte ileri yaş kabul edilen 35 yaş ve üstü hasta sayısı 2 (15.4%) olarak görüldü. Hastalarımızın tamamı aşısız ve aktif sigara kullanım öyküsü yoktu. Hastaların hiçbirinde komorbidite yoktu ancak 2 (15.4%) hastada gebeliğe sekonder gelişen pre-eklampsi saptandı.

Tüm hastalarda en az iki veya daha fazla başlangıç semptomu mevcuttu, ateş 4 (30.8%), öksürük 12 (92.3%) hastada saptanırken, dispne ve miyalji tüm hastalarda mevcuttu. PCR testi pozitif saptanan hastaların gebelik haftası medyan 33 hafta (31-35), COVID 19 tanısı sonrası doğum eyleminin gerçekleşme anına kadar geçen sürenin, medyan 9 gün (4-13) olduğu saptandı. Hastalarımızın tamamında sezaryan (C/S) ile doğum eylemi gerçekleştiği saptanmış olup, sağlıklı bir şekilde doğan yenidoğanların medyan ağırlığı 1910 kg (1743-2350) saptandı ve yenidoğan mortalitesi saptanmadı. Olguların 2 (15.4%)'sinde hastada ikiz gebelik saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların Karakteristik Özellikleri

Karakteristik Özellikler	Tüm Vakalar (n = 13)	Hastalar												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Yaş, yıl	30 (25-33)	38	37	30	31	33	20	25	25	23	27	31	38	32
VKİ, kg/m ²	27.7 (22.3-30.2)	30,1	24.8	21.5	27.7	28.3	20.0	23.2	30.2	28.9	21.5	24.0	32.4	31
APACHE II Skoru	19 (17-24)	18	21	26	18	25	15	19	16	18	16	23	24	20
SOFA Skoru	8 (4-10)	9	9	11	10	13	6	3	4	6	4	9	8	4
Sigara Kullanımı	0 (0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gebelik İlgili Hastalıklar														
Preeklampsi,		-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Eklampsi		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gestasyonel Diyabet		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HELLP		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aşı Durumu	0 (0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pcr Pozitif Saptandığında Gebelik Haftası, hafta	33 (31-35)	38	36	38	31	31	25	34	30	32	33	34	28	34
Tam Anıandan Doğuma Kadar Geçen Süre, gün	9 (4-13)	6	4	2	10	10	91	13	12	13	2	9	6	3
Başlangıç Semptomu														
Ateş	4 (30.8)	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-
Öksürük	12 (92.3)	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Dispne	13 (100)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Miyalji	13 (100)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
İkiz Gebelik	2 (15.4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-
Doğum Şekli, C/S	13 (100)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Doğum Ağırlığı	1910 (1743-2350)	2500	2850	3900	1910	1900	2200	1970	1635	1865	1500 - 1800	2100 - 2000	1315	1910

Tüm değerler, sayılar (yüzdelere) veya medyan (ortanca değer) değer olarak ifade edildi.

Kısaltmalar: APACHE II, Acute, Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; HELLP, (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet); C/S; Sezaryen Section; VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Laboratuvar bulguları

Kabul günü bakılan medyan beyaz küre sayısı 11 (8.9-14.0) x 10³ µl, nötrofil 9.4 (8.17-14.91) x10³/ µl, hemoglobin 10.9 (10.2-11.5) gr/dL, lenfosit 980 (645-1260) x10³/ µl ve trombosit 254 (174-307) x 10³/µL olarak saptandı. Medyan üre 17 (11-22) mg/dl, kreatin 0.42 (0.31-0.68) mg/dL total bilirubin 0.51 (0.45-0.66), CRP 114 (98-121) mg/L, AST 46 (35-92) U/L, ALT 22 (15-57) U/L, LDH 477 (426-540) U/L, ferritin 134 (67-204) ng/mL, d-dimer 1520 (1095-3435) ng/mL, prokalsitonin 0.78 (0.06-1.83) ng/mL olarak saptandı. Arter kan gazı analizinde pH 7.41 (7.40-7.45), Arterial Parsiyel Oksijen Basıncı (PaO₂) 68 (61-73) mmHg, Arterial Parsiyel Karbondioksit Basıncı (PaCO₂) 35 (30-34) mmHg, Oksijen Satürasyonu (SaO₂) 93 (91-95)%, Oksijen İndeksi (PO₂/FiO₂) 70 (65-76), FiO₂ 100 (80-100) % ve Laktat 1.60 (1.20-1.95) mmol/L saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Laboratuvar Sonuçları

Laboratuvar Sonuçları	Tüm Vakalar (n = 13)	Hastalar												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Beyaz küre, x 10 ³ /μL	11 (8.9-14.0)	11.2	12.1	35.12	10.84	15.8	8.1	11.06	9.74	12.28	17.82	10.9	5.96	6.7
Nötrofil, x 10 ³ /μL	9.40 (8.17-14.91)	9	8	33	9	15	6	10	9	11	15	9	5	4.3
Hemoglobin, g/dL	10.9 (10.2-11.5)	11.6	11.5	12.1	11.3	11.4	10.4	9.2	12.1	10.9	10.8	10.4	10.0	9.8
Lenfosit, x 10 ³ /μL	980 (645-1260)	1160	610	910	630	430	1400	1030	710	1360	2200	1140	660	980
Trombosit, x 10 ³ /μL	254 (174-307)	224	97	324	256	235	276	302	312	191	84	254	319	157
Üre, mg/dL	17 (11-22)	19	18	32	3	17	10	12	16	23	16	22	10	22
Kreatin, mg/dL	0.42 (0.31-0.68)	0.68	0.30	0.28	1.00	0.42	0.36	0.33	0.27	0.61	0.68	0.46	0.32	44
Total Bilirubin, mg/dL	0.51 (0.45-0.66)													
CRP, mg/L	114 (98-121)	120	128	97	114	129	123	15	98	115	22	106	110	115
AST, U/L	46 (35-92)	645	48	76	83	37	39	113	31	46	100	29	43	33
ALT, U/L	22 (15-57)	141	16	22	66	51	23	28	14	18	62	13	5	18
LDH, U/L	477 (426-540)	922	432	1089	477	477	528	350	552	419	515	319	488	456
Ferritin, ng/mL	134 (67-204)	2023	77	1366	140	126	242	16	134	167	57	127	43	154
D-Dimer, ng/mL	1520 (1095-3435)	1040	1670	10950	800	4370	1520	1730	2500	1180	1150	8860	860	1230
Prokalsitonin, ng/mL	0.78 (0.06-1.83)	0.84	1.09	0.01	0.11	72.66	0.99	0.11	0.05	2.57	0.78	2.65	0.07	0.01
Arter Kan Analizi														
pH	7.41 (7.40-7.45)	7.41	7.43	7.49	7.41	7.45	7.49	7.39	7.41	7.40	7.41	7.42	7.44	7.27
PaCO ₂ , mmHg	31 (30-34)	31	34	33	36	30	28	29	31	30	30	35	32	31
PaO ₂ , mmHg	68 (61-73)	61	62	56	51	72	78	103	69	74	66	70	68	65
HCO ₃ , mmol/L	22.8 (21.5-23.7)	21.5	23.7	26.3	23.5	21.9	23.8	19.2	21.4	22.4	20.6	22.8	23.1	27
Laktat, mmol/L	1.60 (1.20-1.95)	1.20	1.00	1.60	2.50	1.60	1.40	4.10	1.40	1.20	1.90	1.60	0.90	2.0
SO ₂ %	93 (91-95)	92	92	88	76	98	96	98	95	94	91	93	94	94
FiO ₂	100 (80-100)	80	80	100	100	100	80	50	100	100	100	100	100	100
PaO ₂ /FiO ₂	70 (65-76)	76	76	56	51	72	98	206	70	74	66	70	68	65

Tüm değerler medyan (ortanca değer) değer olarak ifade edildi.

Kısaltmalar: ALT; Alanin Transaminaz, AST; Aspartat Transaminaz, PaO₂; Arterial Parsiyel Oksijen Basıncı. PaCO₂; Arterial Parsiyel Karbondioksit Basıncı. CRP; C-Reaktif Protein. HCO₃; [Bikarbonat](#), LDH; Laktat Dehidrogenaz, SO₂; [Oksijen Satürasyonu](#), PO₂/FiO₂; Oksijen İndeks

Komplikasyonlar, tedaviler ve hasta sonuçları

Yoğun bakım takipleri sırasında 5 (38.5%) hastada septik şok, 2 (% 15.4) hastada ABH, 2 (15.4%) hastada VIP, 3 (23.1%) hastada aritmi, ve 5 (38.5%) hastada pnömotoraks/pnomomediastinum gelişti. Hastalarım tamamı C/S sonrası extübe olarak YBÜ'ne alınıp başlangıç solunum destek tedavisi olarak 12 hastaya HFNO, 1 (7%) hastaya da KOT tedavisi başlandığı saptandı.

12 (92.3%) hastanın takibinde solunum destek tedavisinde eskalasyon olduğu ve 9'unda (63.2%) IMV ihtiyacı olduğu saptandı. 7 (53.8%) hastaya vazopresör, 7 (53.8%) hastaya antiviral tedavi, 12 (92.3%) hastaya pulse kortikosteroid, 3 (23.1%) hastaya İViG (İntravenöz İmmünglobulin), 2 (15.4%) hastaya tocilizumab, hastaların tamamına ise DMAH (Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin) tedavisi uygulandığı saptandı.

İlk semptom başlangıcından yoğun bakıma yatışa kadar geçen sürenin medyan 10 gün (7-11), hastane yatışından yoğun bakım kabulüne kadar geçen zamanın 4 gün (2-6), hastanede kalış süresinin 15 gün (9-25) olduğu saptandı. YBÜ ve hastane mortalitesinin 53.8% olduğu saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Komplikasyon, Tedavi ve Sonuçlar

Değişkenler	Tüm Vakalar (n = 13)	Hastalar												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Komplikasyon														
Septik Şok	5 (38.5)	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-
ABH	2 (15.4)	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-
VİP	2 (15.4)	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-
Aritmi	3 (23.1)	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
Spontan Pnömotoraks/ Pnömomediastinum	5 (38.5)	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-
Tedaviler														
İlk Solunum Destek Tedavisi														
IMV	0 (0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NIMV	0 (0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HFNOT	12 (92.3)	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
KOT	1 (7.7)	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Solunum Desteği Tedavisinde Eskalasyon	12 (92.3)	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
IMV	9 (63.2)	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	-
Vazopressör *	7 (53.8)	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	+	-
Antiviral Tedavi	7 (53.8)	+	+	-	-	+	-	+	+	-	+	-	+	-
Pulse Kortikosteroid **	12 (92.3)	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
DMAH	13 (100)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
İVİG	3 (23.1)	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-
Tocilizumab	2 (15.4)	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
Sonuçlar														
Semptom başlangıcından YBÜ'ne kabule kadar geçen süre, gün	10 (7-11)	9	7	14	11	13	11	7	10	11	1	12	6	7
YBÜ öncesi yatış gün sayısı, gün	4 (2-6)	5	4	5	6	7	1	5	4	0	3	6	0	2
Hastanede kalış süresi, gün	15 (9-25)	19	23	8	9	27	5	14	33	14	15	36	7	22
Yoğun bakımda kalış süresi,gün	11 (4-20)	14	23	4	3	20	3	4	20	11	10	30	7	17
Hastane mortalitesi	7 (53.8)	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-
YBÜ mortalitesi	7 (53.8)	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-
Yenidoğan mortalitesi	0 (0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IMV gün süresi	2 (0-10)	7	17	1	1	14	0	0	6	2	0	27	2	0

Tüm değerler,sayılar(yüzdeler) veya medyan (ortanca değer) değer olarak ifade edildi.

Not: *Norepinephrine > 0.15 Mg/Kg/dk , ** Pulse Kortikosteroid >250 mg/gün

Kısaltmalar: ABH; Akut Böbrek Hasarı, VİP; Ventilatör ilişkili Pnömoni,. IMV;İnvasiv Mekanik Ventilasyon, NIMV; Non-İnvasiv Mekanik Ventilasyon, HFNOT; High Flow Nasal Oxygen Therapy, KOT; Konvansiyonel Oksijen Tedavisi, , DMAH; Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin,İVİG; İntravenöz İmmünglobulin, YBÜ; Yoğun Bakım Ünitesi

Tartışma

Bu çalışma, ülkemizde bölgesel olarak doğum oranının fazla olduğu bir ilde, COVID-19 enfeksiyonu olan gebelerin incelendiği ve tek merkezde yüksek vaka oranına sahip bir çalışmadır. Pandemi boyunca 342 gebe hasta takip eden merkezimizde 13 (3.8 %) hastanın YBÜ'ne yatırıldığı ve YBÜ'ne yatan olgularda mortalite oranının (53.8%) olduğu görülmüştür.

Gebeliğe bağlı anne ölümleri bir halk sağlığı sorunudur. Bölgemizde 2020 yılı içi 3, 2021 yılı içinde 10 anne ölümü saptanmış olup, bu hastaların 9'unun COVID-19 enfeksiyonuna bağlı anne ölümü olduğu saptanmıştır. COVID 19 salgınıyla beraber gebe hastalarda anne ölümlerini inceleyen çalışma ve veriler literatürde kısıtlıdır.

Obezite ve ileri yaş, diyabetes mellitus, kardiyorespiratuar hastalık veya tromboembolik komplikasyonların anne ölümlerinde risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (9). Çok merkezli çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu olan gebe hastaların, preeklampsi/eklampsi ve erken doğum için risk altında olduğunu saptanmıştır (10). Çalışmamızda 2 (15%) hastada preeklampsi gelişmiş olup, bu hastalarda mortalite oranı 50% olarak saptanmıştır. YBÜ'nde takipleri sırasında mortalite gelişen 3 hastanın (42.8 %) ise 35 yaş üstünde olduğu belirlenmiştir.

Çin'de COVID-19 enfeksiyonu olan 7 gebe hastada, ateş (86%), öksürük (14%), nefes darlığı (14%) ve ishal (14%) en sık semptomlar olarak bildirilmiştir (11). Chen ve ark. (12) yaptıkları çalışmada benzer sonuçlar gözlemlenmiş olup, 112 gebe hastada en sık görülen semptomlar ateş (%75), öksürük (73%) ve lenfopeni (44%) olarak belirlenmiştir (12). Yapılan farklı bir çalışmada COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili semptomlarla başvurup, sonrasında PCR testi pozitif olan gebe hastaların, asemptomatik PCR testi pozitif olan gebe hastalardan daha yüksek bir erken doğum oranına ve solunum desteğine ihtiyaç duyduğu bildirilmiştir (13). Çalışmamızda tüm hastalarda miyalji ve dispne mevcut olup, ateş sadece 4 (30.8%) hastada başlangıç semptomu olarak belirlenmiştir.

Gebe hastalarda, COVID-19'un görülme sıklığının ve ciddiyetinin genel nüfus eğilimine paralel olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur, ancak bu vaka serileri küçüktür (13, 14). Chen ve ark. COVID-19 enfeksiyonu olan 9 gebe hasta bildirmiş ve bu hastalarda YBÜ ihtiyacı saptanmadığını bildirmişlerdir (14). Liu ve arkadaşları da COVID-19 enfeksiyonu olan 15 gebe hastada YBÜ veya solunum desteği ihtiyacının gerekmediğine vurgu yapmışlardır. Çalışmamızda YBÜ ihtiyacı gerektiren gebe hastaların oranının literatüre göre yüksektir. Bu fark, coğrafi bölge farklılıklarının getirdiği doğurganlık hızıyla açıklanabilir.

Ancak 9 gebe hastanın değerlendirildiği ve (77.7%) mortalite tespit edilen çalışma ile bulgularımız mortalite açısından benzerlik göstermektedir (15). Bu açıdan bakılacak olursa, son yayınlanan raporlarda da, gebelikte COVID-19 enfeksiyonunun öngörülemeden klinik seyri vurgulanmıştır (9,16).

Mattar ve ark (15) 16 gebe takibi üzerinde yaptıkları çalışmada, ikinci ve üçüncü trimesterde olan COVID-19 enfeksiyonlarını takiben, anneden çocuğa geçiş olduğuna dair bir kanıt bulunamamış ve neonatal mortalite saptanmadığı vurgulanmıştır (15). Çalışmamızda da neonatal COVID-19 taraması yapılmadığı ancak neonatal mortalite olmadığı belirlenmiştir. İngiltere'de yapılan bir anket çalışmasında gebelerin, COVID-19 aşısı yaptırmak konusunda isteksiz davrandığı bildirilmiştir (17). Yapılan farklı bir çalışmada ise, gebelerin, üreme çağındaki gebe olmayan kadınlara göre aşılama oranı daha düşük bulunmuştur (18). Çalışmamızda da YBÜ'ne kabul edilen tüm gebe hastaların aşısız olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlı yönleri mevcuttur. Öncelikle çalışmamız retrospektif ve tek merkezli bir çalışmadır. Vaka sayısı az olduğundan mortaliteye etki eden faktörler karşılaştırılamamıştır ve genelleme yapılamamaktadır. Ancak, bugüne kadar Türkiye'deki tek bir merkezden bildirilen en büyük vaka sayısı olması ve COVID-19 enfeksiyonu olan tüm vakaların merkezimizde aynı hekimler ve ekipçe takip ve tedavi edilmesi önemlidir.

COVID-19 enfeksiyonunun, özellikle gebeler ve yenidoğanlar üzerindeki etkisiyle ilgili çok sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Gebe hastaların, kritik hastalık tanısı konduktan sonra erken YBÜ kabulü ve kadın doğum uzmanları ile birlikte multidisipliner yaklaşımla değerlendirilmesi önemlidir. COVID-19 enfeksiyonunun yönetimi ile ilgili olarak da gebe hastalara özgü kesin kanıta dayalı bir rehber bulunmamakla beraber çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Referanslar

1. WHO. WHO Director-General's opening remarks at the mission briefing on COVID-19. [Online]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mission-briefing-on-covid-19> [Accessed on 1st March 2020]. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. 2020.
2. Dashraath P, Wong JJJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Jun;222(6):521–31.
3. Lamouroux A, Attie-Bitach T, Martinovic J, Leruez-Ville M, Ville Y. Evidence for and against vertical transmission for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Jul;223(1):91.e1-91.e4.
4. Littauer EQ, Skountzou I. Hormonal Regulation of Physiology, Innate Immunity and Antibody Response to H1N1 Influenza Virus Infection During Pregnancy. *Front Immunol*. 2018;9:2455.
5. Mosby LG, Rasmussen SA, Jamieson DJ. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jul;205(1):10–8.
6. Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Jul;191(1):292–7.
7. Wu JT, Leung K, Bushman M, Kishore N, Niehus R, de Salazar PM, et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. Vol. 26, *Nature medicine*. 2020. p. 506–10.
8. Maxwell C, McGeer A, Tai KFY, Sermer M. No. 225-Management Guidelines for Obstetric Patients and Neonates Born to Mothers With Suspected or Probable Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *J Obstet Gynaecol Canada JOGC = J d'obstetrique Gynecol du Canada JOGC*. 2017 Aug;39(8):e130–7.
9. Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, Khoury R, Bernstein PS, Avila K, et al. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020 Aug;2(3):100134.
10. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr*. 2021 Aug;175(8):817–26.
11. Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 May;20(5):559–64.
12. Chen L, Li Q, Zheng D, Jiang H, Wei Y, Zou L, et al. Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China. Vol. 382, *The New England journal of medicine*. 2020. p. e100.
13. Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Yang L, et al. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Jul;215(1):127–32.
14. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet (London, England)*. 2020 Mar;395(10226):809–15.
15. Hantoushzadeh S, Shamshirsaz AA, Aleyasin A, Seferovic MD, Aski SK, Arian SE, et al. Maternal death due to COVID-19. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Jul;223(1):109.e1-109.e16.
16. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, et al. Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020 May;2(2):100118.
17. Skirrow H, Barnett S, Bell S, Riaposova L, Mounier-Jack S, Kampmann B, et al. Women's views on accepting COVID-19 vaccination during and after pregnancy, and for their babies: a multi-methods study in the UK. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Jan;22(1):33.
18. Razzaghi H, Meghani M, Pingali C, Crane B, Naleway A, Weintraub E, et al. COVID-19 Vaccination Coverage Among Pregnant Women During Pregnancy - Eight Integrated Health Care Organizations, United States, December 14, 2020-May 8, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Jun;70(24):895–9.

Akne Vulgaris Hastalarında Sistemik İzotretinoinin Enflamatuvar Belirteçlere Etkisi

The Effect of Systemic Isotretinoin on Inflammatory Markers in Patients with Acne Vulgaris

Öz

Amaç: Literatürde izotretinoinin (İZO) hem enflamatuvar hem de anti-enflamatuvar etkileri bildirilmiştir ve bu konuda çelişkili sonuçlar vardır. Çalışmamızdaki amacımız akne vulgaris nedeni ile İZO tedavisi başlanan hastaların takibinde enflamatuvar belirteçleri değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Dermatoloji polikliniğinde akne vulgaris tanısı ile sistemik İZO başlanan 75 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri kaydedildi, başlangıç ve tedavi takibinin 2. ve 6. ayında akne şiddeti Global Akne Değerlendirme Ölçeği ile hesaplandı. Serum ürik asit, trombosit (PLT), nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR), monosit-HDL kolesterol oranı (MHR), albümin-fibrinojen oranı (AFR) ve CRP-albümin oranı (CAR) veri tabanına kaydedildi. En az altı aylık İZO tedavisini tamamlayan 43 hasta üzerinden çalışma tamamlandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 43 hastanın %74.40'ı (n=32) kadın, %25.60'ı (n=11) erkek olup; yaş ortalamaları 21.27 ± 5.10 yıl idi. Hastaların serum ürik asit, PLT, MHR, NLR, PLR, CAR enflamasyon parametreleri ortalama puanlarında tedavi takibinde başlangıç değerlerine göre anlamlı fark olmadığı saptandı ($p > 0.05$). Hastaların AFR ortalama puanlarında zaman içinde anlamlı fark olduğu, 2. ay ve 6. ay AFR ortalama puanlarının 0. ay AFR ortalama puanlarından daha düşük olduğu belirlendi ($p = 0.06$). Enflamasyon parametreleri ile akne şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Sonuç: AFR, İZO'nun sistemik enflamasyon göstergesi olarak kullanılabilecek bir belirteç olabilir. Bu konuda daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, Enflamasyon; İzotretinoin

Abstract

Objective: Inflammatory and anti-inflammatory effects of isotretinoin (ISO) have been reported in the literature, and there are conflicting results in this regard. Our aim in our study was to evaluate the inflammatory markers in the follow-up of patients who started ISO for treatment of acne vulgaris.

Methods: Seventy-five patients with acne vulgaris who started systemic ISO in the dermatology outpatient clinic were evaluated prospectively. Demographic characteristics of the patients were recorded.

Müge GÖRE KARAALİ*0000-0003-0645-0662

Şevki ÖZDEMİR** 0000-0003-3423-6209

* Özel İrmet Hastanesi, Dermatoloji, Tekirdağ,
Türkiye

**Erzincan Binalı Yıldırım Üniversitesi, Mengücek
Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji,
Erzincan, Türkiye

Yazışma Adresi: Müge GÖRE KARAALİ

Özel İrmet Hastanesi, Dermatoloji,

59500, Çerkezköy, Tekirdağ, Türkiye

E-mail adresi: mugegore@hotmail.com

Geliş Tarihi: 05/07/2022

Kabul Tarihi: 14/09/2022

Acne severity at baseline and the 2nd and 6th-month follow-up visits were evaluated with the Global Acne Rating Scale, serum uric acid, platelet count, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-HDL cholesterol ratio (MHR), albumin-fibrinogen ratio (AFR) and CRP-albumin ratio (CAR) were recorded. The study was completed on 43 patients who were followed up for at least 6 months.

Results: Of the 43 patients 74.40% (n=32) were female and 25.60% (n=11) were male; the mean age was 21.27 ± 5.10 years. There were no significant differences in the mean levels of serum uric acid, PLT, MHR, NLR, PLR, CAR inflammation parameters compared to the initial values in the treatment follow-up ($p > 0.05$). The mean AFR scores at the 2nd and 6th months were lower than the mean AFR scores at the initial blood tests ($p = 0.06$). There was no significant correlation between inflammation parameters and acne severity.

Conclusion: AFR may be use as an indicator of systemic inflammation during ISO treatment. Further studies with larger series are needed on this subject.

Keywords: Acne vulgaris; Isotretinoin; Inflammation

Giriş

Akne vulgaris, pilosebace ünitenin çok sık görülen, enflamatuvar bir hastalıdır. Hastalığın patogeneğinde foliküler epidermal hiperproliferasyon, sebum üretiminde artış, enflamasyon ve *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) suçlanmaktadır. Sistemik izotretinoin “13-cis-retinoik asit” (İZO), bir retinoik asit türevi olup, akne patogenezindeki tüm basamaklarda etkilidir. Sebace bezlerde sebum üretimini azaltır, foliküler keratinizasyonu düzenler, komedon gelişimini baskılar. Ayrıca sebum üretiminin azalması foliküllerde bulunan *P. acnes*’in azalmasını sağlar ve dolayısı ile lokal antienflamatuvar etki gösterir (1,2). Şiddetli, yaşam kalitesini bozan, özellikle de skar bırakan akne vulgaris hastalarında uzun yıllardır kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda İZO’nun enflamasyonu uyarak kardiyovasküler riski arttırabileceğine dair çalışmalar da mevcuttur (3,4).

İzotretinoin, retinoik asit türevi olduğundan, özellikle tedavinin ilk aylarında çeşitli mukokutanöz, oküler, nöropsikiyatrik, hepatik yan etkiler gösterebilmektedir (2). Bu nedenle başlangıç ve tedavi takibinde belirli aralıklar ile hastaların hematolojik ve biyokimyasal bazı değerlerinin takibi yapılmaktadır (5). Literatürde İZO’nun hem enflamatuvar hem de antienflamatuvar etkileri olduğu bildirilmektedir; ancak bu konuda çelişkili sonuçlar vardır (3,6-9). Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR), monosit-HDL kolesterol oranının (MHR) enflamasyon göstergesi olarak kullanılabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (10-12).

Son yıllarda albümin-fibrinojen oranı (AFR) ve CRP-albümin oranının (CAR) da enflamasyon göstergesi olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (13-16). Literatüre bakıldığında AFR’nin dermatolojide sadece Stevens Johnson sendromunda (STJ) değerlendirildiği görülmüştür ve CAR’ın mortalite riskini gösteren SCORTEN ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmış olup, hastalık ciddiyeti ve enflamasyon göstergesi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (17). Çalışmamızdaki amacımız akne vulgaris nedeni ile İZO tedavisi başlanan hastaların takibinde enflamatuvar belirteçleri değerlendirmektir. Çalışmamız İZO kullanımında literatürde AFR’nin ve CAR’ın değerlendirildiği ilk çalışma olması bakımından önemlidir.

Gereç Ve Yöntem

Prospektif kesitsel kontrollü bir çalışma planlandı. Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji polikliniğine Temmuz 2021-Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran ve akne vulgaris tanısı ile 0.5-1 mg/kg İZO tedavisi başlanan 14 yaş ve üzerinde, son 3 ay içerisinde akne vulgaris nedeni ile tedavi almamış, daha önce İZO kullanmamış, akne vulgaris dışında ek dermatolojik ve sistemik hastalığı olmayan, sözlü ve yazılı onamı alınmış 75 hasta değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, kilo) kaydedildi. Başlangıç ve tedavi takibinin 2. ve 6. ayında akne şiddeti Global Akne Değerlendirme Ölçeği (GADÖ) ile değerlendirildi (18).

Başlangıç ve tedavi takibinin 2. ve 6. ayında hastalardan alınan periferik venöz kan örnekleri, hastanemizde İZO kullanımında takipte bakılan “hemogram, CRP, HDL kolesterol, ürik asit, fibrinojen, albümin” açısından incelendi ve trombosit sayısı (PLT), nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR), monosit-HDL kolesterol oranının (MHR), albümin-fibrinojen oranı (AFR) ve CRP-albümin oranı (CAR) veri tabanına kaydedildi. Kan örnekleri tüm hastalarda sabah ve en az 8 saatlik açlık sonrası alındı. Tüm kanlar standart tüplere alındı ve aynı laboratuvar da ve aynı cihazlarda ifade edilen hematolojik ve biyokimyasal parametreler açısından değerlendirildi.

En az 6 aylık takibi tamamlayan, tedavi seyrinde aktif enfeksiyon geçirmeyen, her kan alımı öncesi en az 1 hafta antienflamatuvar ilaç kullanımı olmayan 43 hasta çalışmaya alındı.

Araştırma için Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 21.06.2021 tarihli 08 sayılı toplantısında, 08/02 sayılı karar ile etik izin alındı ve Helsinki Bildirgesi etik standartlarına uygun olarak çalışma sürdürüldü.

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 21.0 paket programı kullanıldı. Verilerin analizinde, demografik özellikleri tanımlamak için sayı yüzde dağılımı ve tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov ($n > 50$) ve Shapiro-Wilk ($n < 50$) normallik testleri ile bakıldı. Normal dağılım gösteren verilerde, bağımlı gruplarda t testi, normal dağılım göstermeyen verilerde Wilcoxon Signed Ranks testi, tekrarlı ölçümlerde Friedman varyans analizi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen 43 hastanın %74.40'ı (n=32) kadın, %25.60'ı (n=11) erkek olup; yaş ortalamaları 21.27±5.10 yıl idi. Hastaların ortalama ağırlıkları 59.67±11.79 kg idi.

Hastaların akne şiddet skoru (GADÖ) ortalamaları başlangıç için 4.04±0.99 olup, tedavi takibinde 2. ay için 2.58±0.73, 6. ay için 0.44±0.50 olarak saptandı ve ortalama GADÖ'de zaman içinde istatistiksel anlamlı azalma olduğu gözlemlendi (p<0.001).

Hastaların ürik asit, PLT, MHR, NLR, PLR, CAR enflamasyon parametreleri ortalama puanlarında tedavi takibinde başlangıç değerlerine göre anlamlı fark olmadığı saptandı (p>0.05). Hastaların AFR ortalama puanlarında zaman içinde anlamlı fark olduğu, 0. ay'da 0.18±0.07, 2. ay'da 0.14±0.03, 6. ayda 0.15±0.05 olarak hesaplandı. Hastaların 2. ay ve 6. ay AFR ortalama puanlarının 0. ay AFR ortalama puanlarından daha düşük olduğu belirlendi (p=0.06) (Tablo 1). Enflamasyon parametreleri ile GADÖ arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p>0.05).

Tablo 1. İzotretinoin Tedavi Takibinde (0. Ay, 2. Ay, 6. Ay) Serum Enflamasyon Parametreleri Düzeylerindeki Değişimin Değerlendirilmesi (n=43)

Enflamasyon Parametreleri	Ort±ss	Ortanca (ÇAA)	Test istatistiği
Ürik asit 0. ay	4.67±1.24	4.40 (1.30)	x ² : 2.696 p: 0.260
Ürik asit 2. ay	4.79±1.28	4.70 (1.70)	
Ürik asit 6. ay	4.55±1.08	4.40 (1.30)	
PLT 0. ay	268767.44±62554.68	261000.00 (62000.00)	x ² : 0.456 p: 0.796
PLT 2. ay	278907.00±61440.57	284000.00 (75000.00)	
PLT 6. ay	271581.39±56209.74	275000.00 (78000.00)	
MHR 0. ay	10.95±4.43	9.77 (5.50)	x ² : 0.419 p: 0.811
MHR 2. ay	11.17±3.80	11.16 (4.51)	
MHR 6. ay	10.40±3.14	10.20 (5.06)	
NLR 0. ay	1.91±0.68	1.91 (0.87)	x ² : 0.605 p: 0.739
NLR 2. ay	1.83±0.58	1.80 (0.69)	
NLR 6. ay	1.95±0.70	1.83 (0.93)	
PLR 0. ay	123.96±35.21	120.65 (48.54)	x ² : 2.279 p: 0.320
PLR 2. ay	126.87±28.75	129.09 (46.11)	
PLR 6. ay	131.12±32.35	125.79 (36.40)	
AFR 0. ay (a)	0.18±0.07	0.16 (0.07)	x ² : 10.372 p: 0.006* a>b=c**
AFR 2. ay (b)	0.14±0.03	0.13 (0.03)	
AFR 6. ay (c)	0.15±0.05	0.14 (0.05)	
CAR 0. ay	0.05±0.12	0.02 (0.00)	x ² : 1.064 p: 0.587
CAR 2. ay	0.05±0.06	0.02 (0.05)	
CAR 6. ay	0.05±0.07	0.02 (0.00)	

*p<0.05, ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık, x²: Tekrarlı ölçümlerde Friedman varyans analizi. **Bonferroni düzeltme sonucunda elde edilen p değeri p<0.0167. Trombosit (PLT), nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR), monosit-HDL kolesterol oranı (MHR), albümin-fibrinojen oranı (AFR), CRP-albümin oranı (CAR)

Tartışma

Sistemik izotretinoin, gerek papülopüstüler gerek ise komedonal akne vulgaris tedavisinde etkili bir ajandır. Karadağ ve ark. İZO başlanan akne vulgaris hastalarında TNF-alfa, IL-4, IL-17 seviyelerinin düştüğünü saptamışlar ve İZO'nun antienflamatuvar etkisini göstermişlerdir (9). Literatürde İZO'nun çeşitli enflamatuvar ve antienflamatuvar etkileri olduğu bildirilmekle beraber; bu konuda çelişkili sonuçlar vardır (3,6-9). Enflamasyon çeşitli endojen ve ekzojen uyaranlara karşı vücudumuzun verdiği, çeşitli enflamatuvar hücreler ve sitokinlerin rol oynadığı bir durumdur. Özellikle kronik enflamasyonun başta ateroskleroz olmak üzere, metabolik sendrom, demans, osteoporoz ve çeşitli maligniteler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (19). Bu nedenle enflamasyonun tespit edilmesi, kronik enflamatuvar hastalıkların tedavisi, enflamasyon ilişkili olabilecek hastalıkların farkında olunması önemlidir. Enflamasyonun tespit edilebilmesi için çeşitli laboratuvar parametreleri kullanılabilmektedir (10,15,20,21). Serum ürik asit seviyesinin gerek metabolik sendrom, gerek ise ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır (22,23). Akne vulgarisin İZO ile tedavisinde de serum ürik asit seviyesinde artış olduğu ve bu artışın ilaca bağlı dislipidemi kaynaklı olabileceği üzerinde durulmakta olup, ürik asit seviyesinin artışı ve HDL azalmasının aterosklerozu başlatıcı rol oynayabileceği bildirilmiştir (24). Saraç ve ark. İZO kullanmış 114 hastayı retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında ürik asit seviyesinde anlamlı bir fark saptamamışlardır (25). Çalışmamızda da İZO tedavisi seyrinde başlangıca göre 2. ayda artış, 6. ayda ise başlangıç ve 2. aya göre azalma görülmekle beraber bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.260$).

Trombositler bir akut faz reaktanı olup, enflamatuvar durumlarda artış gösterebilmektedir. İZO'nun da PLT sayısına etki edebileceği gösterilmiş olup, bu etkinin sebebi bilinmemektedir (6). Seçkin ve ark. İZO tedavisi alan 112 hastanın kan parametrelerinin retrospektif değerlendirildiği çalışmalarında başlangıç ve 3. ay PLT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme gözlemlenmiştir (6).

Ataseven ve ark. ise PLT düzeylerinde İZO tedavisi ile anlamlı düşüş saptamış ve İZO'nun kemik iliği supresyonuna neden olabileceğini vurgulamışlardır (26). Prospektif olarak enflamatuvar parametrelerinin değerlendirildiği çalışmamızda başlangıca göre 2. ayda hafif artış, 6. ay kontrolünde hafif azalma görülmekle beraber, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi. İZO tedavisi seyrinde ilk aylarda lezyonlarda alevlenme görülebilmektedir. Bu hafif artış enflamasyonun 2. ay ölçümlerinde yüksek olması ile ilişkili olabileceği gibi farkın anlamlı olmaması çalışmaya katılan hasta sayısı ile de ilgili olabilir .

NLR ve PRL'nin önemli bir enflamasyon göstergesi olduğu, özellikle de kronik enflamatuvar bir hastalık olan psöriazis vulgaris hastalığında ateroskleroz göstergesi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (11). Dermatoloji branşı dışında da NLR'nin bağımsız bir ateroskleroz göstergesi olarak değerlendirilebileceği çalışmalarda gösterilmiştir (27,28). Akne vulgaris hastalarında İZO tedavisi esnasında NLR ve PRL'nin seyrindeki değişimi bildiren birkaç çalışmada, NLR ve PRL'de dolayısı ile enflamasyonda anlamlı azalma saptanmıştır (3,6,7). Kutlu ve ark. pilosebace ünitenin enflamatuvar bir hastalığı olan akne vulgariste, İZO'nun antienflamatuvar etkisinin NLR ve PRL üzerinden değerlendirilebileceğini bildirmişlerdir (3).

Biz çalışmamızda, bu çalışmalardan farklı olarak NLR ve PRL'de anlamlı fark saptamadık. Ataseven ve ark. da bizim çalışmamızdaki gibi bu enflamatuvar göstergelerde anlamlı bir fark gözlemediklerini bildirmişlerdir (8). Akne vulgaris lokal enflamatuvar bir hastalık olsa da sistemik enflamasyon parametrelerinde de yükseklik görülebilmektedir. Bu çelişkili sonuçlar çalışmaya katılan hastaların hastalık şiddetlerinin homojen olarak dağılması, ölçüm farklılıkları ve bireysel farklılıklar ile açıklanabilir ve daha geniş serili çalışmalar ile desteklenmelidir.

İzotretinoin tedavisi esnasında serum lipit düzeylerindeki değişim sık görülen bir yan etkidir (2). Total kolesterol ve trigliserit yüksekliği hastalık tedavi sürecinde takip edilmektedir (5). HDL-kolesterol düzeylerinde tedavi seyrinde azalma görülebilmektedir ve metabolik sendromun da bir parçası olan HDL'nin azalması genel olarak kardiyovasküler hastalıkların risk göstergesi olarak kabul edilmektedir (29,30).

MHR ise son yıllarda değerlendirilmeye başlayan bir enflamatuvar parametredir ve karotis intima kalınlık göstergesi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (31). Literatürde İZO tedavisi seyrinde MHR'nin değerlendirildiği sadece bir çalışma mevcuttur. Kutlu ve ark. başlangıç ve İZO tedavisinin 3. ayında değerlendirdikleri parametrelerden NLR ve PLR'de azalma, MHR'de istatistiksel anlamlı artış saptamışlardır. Bu paradoksal enflamatuvar ve antienflamatuvar cevapların enflamasyonun yerine bağlı olarak gerçekleştiğini, İZO'nun antienflamatuvar etkilerinin lokal olarak pilosebace ünitede görüldüğünü, endovasküler sistemde ise enflamatuvar etkinin görüldüğünü belirtmişlerdir. Bu nedenle de İZO tedavisinin aterosklerozun bir göstergesi olan MHR'yi arttırdığını, özellikle de kardiyovasküler riski yüksek olan erişkin akne vulgaris hastalarında İZO kullanımında dikkatli olunması gerektiğini vurgulamışlar (3). Biz ise çalışmamızda başlangıç, 2. ay ve 6. ayda değerlendirdiğimiz MHR'de anlamlı bir fark saptamadık. Bilindiği üzere İZO, akne vulgarisin hem enflamatuvar baskın karakterdeki papülopüstüler lezyonlarında, hem de nonenflamatuvar karakterdeki komedonal lezyonlarda etkilidir. Yapılan çalışmalarda da hangi karakterdeki lezyonların baskın olduğu belirtilmeden enflamatuvar parametreler değerlendirilmiştir. Lezyon karakterine göre İZO'nun antienflamatuvar etkisi farklı olabilir.

CRP-albümin oranı (CAR) ve albümin-fibrinojen oranı (AFR) yeni enflamasyon göstergeleri olarak göze çarpmaktadır (13-16). Serum CAR düzeyinin karotis arter darlığında bağımsız bir risk faktörü olduğu ve kardiyovasküler hastalıkların göstergesi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (32). Literatürde CAR'ın düşük olduğu ağız içi skuamöz hücreli kanser hastalarında sağ kalımın daha yüksek olduğu ve ameliyat sonrası enfeksiyon sıklığının da daha düşük olduğu bildirilmiştir (33). Stevens Johnson sendromunda ise CAR'ın hastalık mortalite riskini gösteren SCORTEN ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmış olup, hastalık ciddiyeti ve enflamasyon göstergesi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (17). Bir enflamasyon göstergesi olan CAR'ın İZO kullanan akne vulgaris hastalarındaki seyrini değerlendirdiğimiz çalışmamızda tedavi takibinde başlangıç değerlerine göre anlamlı değişiklik olmadığı saptandı. Serum AFR düzeyinin ise sistemik enflamasyonu göstermesi dışında, akut koroner sendromu olan hastalarda, hastalığın varlığı ve ciddiyeti ile ilgili kolay ulaşılabilir bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (34).

Dermatoloji literatüründe AFR'nin yalnızca Stevens Johnson sendromunda değerlendirildiği görülmüş olup, normal popülasyona göre AFR'nin daha düşük olduğu gösterilmiştir ancak SCORTEN ile bir ilişki saptanmamıştır (17). Çalışmamızda AFR değerinde, İZO kullanımının 2. ve 6. ayında, başlangıca göre istatistiksel anlamlı düşüş saptanmıştır. Bu düşüş 2. ay değerlerinde anlamlı fark görülmemekle birlikte daha belirgin olup, İZO'nun tedavi başlanmasını takip eden ilk aylarda lezyonlardaki alevlenme ile açıklanabilir.

Sonuç

Literatürde İZO ile yapılmış çalışmalarda enflamatuvar ve antienflamatuvar etkiler bildirilmiştir. Çalışmamız prospektif olması, İZO kullanımında literatürde CAR ve AFR'nin değerlendirildiği ilk çalışma olması açısından önemlidir. AFR, İZO'nun sistemik enflamasyon göstergesi olarak kullanılabilecek bir belirteç olabilir. Akne vulgaris hastalarında kullanılan İZO'nun lokal ve sistemik enflamatuvar ve/veya antienflamatuvar etkileri ile ilgili var olan çelişkili verilerin ve enflamasyon patogenezinin aydınlatılması tedavide yeni gelişmeler açısından faydalı olabilir ve İZO kullanımının ilk aylarında görülebilen alevlenmelerin baskılanmasında yeni çözümler sunabilir. İZO'nun sistemik enflamatuvar etkileri, farklı enflamatuvar hastalıklar açısından, kardiyovasküler hastalıklar açısından bir risk oluşturabilir. Bu konuda daha geniş serili prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Brelsford M, Beute TC. Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg*. 2008;27(3):197-206.
2. Karadağ AS, Çalka Ö, Akdeniz N. Evaluation of Side Effects of Isotretinoin in 150 Patients with Acne Vulgaris. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol*. 2011;45(1):37-42.
3. Kutlu Ö. Effect of isotretinoin treatment on the inflammatory markers in patients with acne vulgaris: can monocyte/HDL be a new indicator for inflammatory activity of isotretinoin treatment? *Cutan Ocul Toxicol*. 2020;39(1):67-70.
4. Önder S, Ozturk M. Can monocyte/HDL show inflammatory activity of isotretinoin treatment in acne patients? *Cutan Ocul Toxicol*. 2020;39(2):111-114.
5. Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, Chen A, Gupta-Elera G, Kirby JS. Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy for Acne: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2016;152(1):35-44.
6. Seçkin HY, Baş Y, Takçı Z, Kalkan G. Effects of isotretinoin on the inflammatory markers and the platelet counts in patients with acne vulgaris. *Cutan Ocul Toxicol*. 2016;35(2):89-91.
7. Yıldız M, Çetinkaya R, Solak B. Assessment of hematological and inflammatory parameters in patients receiving isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2018;9(34):61-67.
8. Ataseven A, Kurtipek GS, Ozturk P. Neutrophil lymphocyte ratio in patients receiving isotretinoin for acne vulgaris. *Medicine Science*. 2014;3(1):1026-1031.
9. Karadağ A, Ertugrul D, Bilgili S, Takci Z, Akin K, Calka O. Immunoregulatory effects of isotretinoin in patients with acne. *British Journal of Dermatology*. 2012;167(2):433-435.
10. Acikgoz N, Kurtoglu E, Yagmur J, Kapicioglu Y, Cansel M, Ermis N. Elevated monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and endothelial dysfunction in Behçet disease. *Angiology*. 2018;69(1):65-70.
11. Balta I, Balta S, Demirkol S, Ozturk C, Celik T. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may predict subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2014;31(9):1166-1167.
12. Sen BB, Rifaioglu EN, Ekiz O, Inan MU, Sen T, Sen N. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. *Cutaneous and ocular toxicology*. 2014;33(3):223-227.
13. Bozkurt E, Muhafiz E, Sengul D, Uçak T, Atum M. Can the CRP/albumin Ratio be Used as a New Indicator of Activation in Patients with Uveitis? *Ocular Immunology and Inflammation*. 2021;29(5):1017-1022.
14. Kaplan M, Ates I, Akpınar MY, et al. Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017;16(4):424-430.
15. Çetin M, Erdoğan T, Kırış T, et al. Predictive value of fibrinogen-to-albumin ratio in acute coronary syndrome. *Herz*. 2020;45(Suppl 1):145-151.
16. He Y, Tang J, Wu B, Yang B, Ou Q, Lin J. Correlation between albumin to fibrinogen ratio, C-reactive protein to albumin ratio and Th17 cells in patients with rheumatoid arthritis. *Clinica Chimica Acta*. 2020;500:149-154.
17. Wang Q, Lan YP, Qi B, Yin L, Zhang LX, Liu W. Neutrophil : lymphocyte ratio is associated with disease severity and mortality in patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol*. 2021;48(9):1394-1400.
18. Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(9):1480-1490.
19. Suzuki K. Chronic Inflammation as an Immunological Abnormality and Effectiveness of Exercise. *Biomolecules*. 2019;9(6).
20. Coşansu NC, İkiçier BS, Yıldız M, Solak B. Is there any association between the monocyte/lymphocyte ratio and the presence and severity of the disease in patients with psoriasis? A cross-sectional study. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2010(3):430-436.
21. Bozkurt E, Muhafiz E, Sengul D, Uçak T, Atum M. Can the CRP/albumin Ratio be Used as a New Indicator of Activation in Patients with Uveitis? *Ocul Immunol Inflamm*. 2021;29(5):1017-1022.
22. Bando H. Recent Topics of Hyperuricemia for Metabolic Syndrome, Cardiovascular, and Chronic Renal Diseases. *J Diab Obes Metab*. 2020;3(1):e104.
23. Chiang K-M, Tsay Y-C, Vincent Ng T-C, et al. Is hyperuricemia, an early-onset metabolic disorder, causally associated with cardiovascular disease events in han Chinese? *Journal of clinical medicine*. 2019;8(8):1202.
24. Metin N, Turan Ç. Increases in uric acid and monocyte-high-density lipoprotein ratio as possible atherosclerotic indicators in acne patients using isotretinoin. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(9):2945-2949.
25. Sarac N, Pancar GS, Ozdemir S, Atila S. A retrospective evaluation of laboratory parameters and hyperuricemia in patients with acne vulgaris under systemic isotretinoin treatment. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(2):1063-1066.
26. Ataseven A, Ugur Bilgin A. Effects of isotretinoin on the platelet counts and the mean platelet volume in patients with acne vulgaris. *The scientific world journal*. 2014;2014.
27. Balta S, Celik T, Mikhailidis DP, et al. The Relation Between Atherosclerosis and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22(5):405-411.
28. Adamstein NH, MacFadyen JG, Rose LM, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio and incident atherosclerotic events: analyses from five contemporary randomized trials. *Eur Heart J*. 2021;42(9):896-903.
29. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *Jama*. 2015;313(19):1973-1974.
30. Lestrangant GG, Frossard PM, Agarwal M, Galadari IH. Variations in lipid and lipoprotein levels during isotretinoin treatment for acne vulgaris with special emphasis on HDL-cholesterol. *Int J Dermatol*. 1997;36(11):859-862.
31. Chen JW, Li C, Liu ZH, et al. The Role of Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio in Prediction of Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:191.
32. Yildirim T, Kiris T, Avci E, et al. Increased Serum CRP-Albumin Ratio Is Independently Associated With Severity of Carotid Artery Stenosis. *Angiology*. 2020;71(8):740-746.
33. Keinänen A, Uttamo J, Marinescu-Gava M, Kainulainen S, Snäll J. Preoperative C-reactive protein to albumin ratio and oral health in oral squamous cell carcinoma patients. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):132.
34. Duan Z, Luo C, Fu B, Han D. Association between fibrinogen-to-albumin ratio and the presence and severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):588.

Is Systemic Immune-Inflammation Index a Predictor For Poor Coronary Collateral Circulation in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Sistemik İmmün İnflamasyon indeksi Akut ST Eleve Miyokard İnfarktüsünde Kötü Koroner Kollateral Dolaşım İçin Bir Prediktör mü?

Fatih LEVENT *0000-0002-7160-4050

Mustafa KUZEYTEMİZ *0000-0002-3316-2490

* Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

Yazışma Adresi: Fatih LEVENT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği
E-mail adresi: fatihlevent85@hotmail.com

Geliş Tarihi: 20/06/2022
Kabul Tarihi: 03/08/2022

Abstract

Aim: Recently, Systemic Immune Inflammation Index (SII) has been developed to predict inflammatory status. In this study, we investigated an association between SII and coronary collateral circulation (CCC) formation in acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Materials & methods: A total of 205 patients with a diagnosis of acute STEMI who had acute total coronary occlusion and no other coronary artery disease (CAD) were included in the study. The patients were separated into two groups based on the Rentrop classification: the poor collateral circulation (PCC) group and the good collateral (GCC) group. The clinical, laboratory characteristics and 2-year mortality status of the patients were obtained. The SII was calculated as follows: $SII = \text{neutrophil} \times \text{platelet} / \text{lymphocyte}$.

Results: Myocardial blush grade (MBG) 0/1 after percutaneous coronary intervention (PCI) was observed to be higher in the PCC group ($p: 0.003$). Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) levels were found to be similar between the PCC and GCC groups ($p: 0.637$). In-hospital and 2-year mortality rate were found to be significantly higher in the PCC group ($p: 0.006$ and $p: 0.013$, respectively). Low values of body mass index (BMI), higher SII ($> 1068 \times 10^9$ cell/L), high levels of heart rate and increased high sensitive C-reactive Protein (hs-CRP) were independent predictors for PCC ($p < 0.05$). No significant difference was found between SII, hs-CRP and Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in predicting PCC ($p: 0.355$).

Conclusion: SII, Hs-CRP and BMI may be used to evaluate patients with acute STEMI for CCC status which is considered to have prognostic significance in those patients.

Keywords: Coronary collateral circulation, Hs-CRP, Monocyte chemoattractant protein 1, Rentrop classification, Systemic immune-inflammation index, ST-segment elevation myocardial infarction, mortality

Öz

Amaç: Son yıllarda Sistemik İmmün İnflamatuvar indeksi, (SII) inflamasyonun derecesini belirtmek için geliştirilen bir belirteçtir. Bu çalışmada akut ST eleve miyokard infarktüsünde (STEMİ) SII ile koroner kollateral dolaşım arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Materyal & Metod: Akut total koroner lezyonu dışında koroner arter hastalığı (KAH) olmayan toplamda 205 akut STEMI hastası çalışmaya dahil edildi. Hastalar Rentrop sınıflamasına göre iki gruba ayrıldı: kötü koroner dolaşım (KKD) grubu ve iyi koroner dolaşım grubu (İKD). Hastaların klinik, laboratuvar özellikleri ve 2 yıllık mortalite durumları kaydedildi. SII belirtildiği şekilde hesaplandı: $SII = \text{nötrofil} \times \text{trombosit} / \text{lenfosit}$.

Sonuçlar:KKD grubunda, perkutan koroner girişim (PKG) sonrası miyokardın boyanma derecesi (MBD) 0/1 olan hasta daha fazlaydı (p: 0.003). Monosit kemoatraktan protein -1 (MKP-1) seviyeleri KKD ve İKD gruplarında benzer bulundu (p:0,637). Hastane içi ve 2 yıllık mortalite oranları KKD grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p:0.006 ve p:0.013). Düşük vücut kitle indeksi (VKİ), yüksek SII değeri ($> 1068 \times 10^9$ hücre /L), yüksek kalp hızı ve artmış yüksek sensitif -C reaktif protein seviyeleri KKD için bağımsız ön gördürücüler olarak bulunmuştur (p<0.05). SII ile nötrofil /lenfosit oranı (NLO) arasında KKD'yi tanımlama gücü açısından anlamlı fark bulunmadı (p:0.355).

Karar: SII, yüksek sensitif C reaktif protein ve VKİ,akut STEMI hastalarında prognostik önemi olduğu düşünülen KKD'ı değerlendirmek için kullanılan parametreler olabilir.

Anahtar Kelimeler: Koroner kollateral dolaşım, Monosit kemoatraktan protein 1, mortalite ,Rentrop sınıflaması , Sistemik İmmün İnflamatuvar indeksi, ST segment elevasyonu miyokard infarktüsü, Yüksek sensitive reaktif protein

Introduction

Coronary collateral circulation (CCC) is defined as the circulation through arterioles or capillaries that bridge between epicardial arteries. While these vessels remain non-functional in healthy people, they provide an alternative source of blood when native vessels cannot supply enough blood (1,2). It has been shown that the presence of good collateral circulation before reperfusion in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is associated with a reduction in microvascular damage and adverse ventricular remodeling in the infarct area (3-5).

Many recent studies have shown that the inflammatory response plays an important role in the development and progression of acute coronary syndrome.(6,7) Neutrophils, which are the most common subtype of white blood cells, facilitate plaque rupture through the proteolytic enzymes and superoxide radicals secreted.(8,9) In addition, neutrophils and platelets may cause both mechanical obstruction and vasoconstriction of capillaries, resulting in microvascular circulation disturbance. (10) Lymphocytes play an important role in the regulation of the inflammatory response in the atherosclerotic process. Low levels of lymphocytes in the blood are associated with the progression of atherosclerosis.(11) The neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), which is considered to be a sign of subclinical inflammation, has been shown to be a predictor of cardiovascular events and mortality in STEMI. (12) The systemic immune-inflammation index (SII; platelets count $\times$ neutrophil/lymphocyte ratio), a new inflammatory index, is obtained by multiplying the platelet count, which is known to have an important role in coronary artery disease , by the NLR parameter (13-15). It has been shown that high SII values are associated with poor clinical outcomes in patients with cancer, inflammatory diseases and coronary artery disease (16,17).

Furthermore, in a recent study, it has been demonstrated that high SII values are associated with poor collateral circulation in stable coronary artery disease (CAD)(18). The objective of this study was to investigate whether SII values can be used as a predictor of poor CCC observed in acute STEMI.

Material and Method

Ethics committee approval of this study was obtained from the Institutional Committee on Human Research at the institution, to which the authors of this study are affiliated.

Patient Selection and Data Collection

The study was designed as a cross -sectional study conducted in the cardiology department of a high-volume training and research hospital. A total of 968 patients who underwent primary percutaneous coronary intervention (PCI) within 12 hours of having been diagnosed with acute STEMI were identified in the period June 2018 to November 2019. The diagnosis of acute STEMI was made based on the following criteria: [i] having chest pain that persists for more than 30 minutes in less than 12 hours AND (ii) proven or presumed new > 0.2 mV ST segment elevation at the J point in at least two contiguous leads for V1 V2 V3 OR proven or presumed new >0.1 mV ST segment elevation at the J point in at least two contiguous leads for the other leads OR the presence of a newly developing left bundle branch block pattern, OR the presence of significant ST depression from V1 to V3 (posterior STEMI) (19). Exclusion criteria were determined as : (i) a history of acute coronary syndrome or coronary revascularization, (ii) having had stenosis of $> 50\%$ in coronary vessels other than the target vessel during the primary procedure, (iii) the presence of non-occlusive culprit lesion, (iv) failure to provide TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) grade 3 flow after intervention,(20) (v) having had a hypotensive episode (systolic blood pressure less than 90 mmHg for more than 30 minutes) before undergoing coronary angiography, (vi) having had sepsis and having a history of hematological malignancy, or (vii) having had surgery or trauma or received steroid therapy in the last 3 months. After the exclusion criteria were applied to the study population, a total of 205 patients were included in the study. Written informed consent was obtained from all the patients included. The study was approved by the institutional committee on human research at the authors' institution. The study was conducted based on the basic principles of the Helsinki Declaration. Routine laboratory testing and monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) level were analysed from the blood samples taken on admission. SII were calculated as mentioned above: platelets count $\times$ neutrophil/lymphocyte ratio. Bedside echocardiography (i.E33 device equipped with an S5 probe (2 to 4 MHz), Philips Medical Systems, Andover, Mass, USA) was performed on all the patients just before the procedure of primary percutaneous coronary intervention (PCI).

No acute mechanical complications (acute mitral regurgitation, ventricular septal defect, free wall rupture, etc.) were observed in any of the patients included in the study. Left ventricular ejection fraction (LVEF) was calculated using the modified Simpson's method. All the patients were routinely administered 300 mg oral acetylsalicylic acid and 180 mg ticagrelor before the procedure and 100 units/kg of unfractionated heparin IV during PCI. Administration of additional heparin and Gp (Glycoprotein) IIb/IIIa inhibitor, thrombus aspiration, predilatation and/or postdilatation, stent and balloon selection during the procedure was left to the operator's discretion. Coronary angiographic views of the patients were evaluated retrospectively by two experienced interventional cardiologists who were blinded to other data of the patients. Coronary collateral circulation (CCC) was graded according to the Rentrop classification as follows: grade 0 indicated no filling of any collateral vessels; grade 1 indicated filling of side branches of the culprit epicardial artery by collateral vessels; grade 2 indicated partial filling of the culprit artery by collateral vessels; and grade 3 indicated complete filling of the culprit epicardial artery by collateral vessels (21). The patients were then divided into two groups based on the Rentrop classification: the poor collateral circulation (PCC) group, which included patients with grade 0 and grade 1 collateral circulation, and the good collateral (GCC) group, which included patients with grade 2 and 3 collateral circulation (Figure 1). The Kappa index of agreement analysis was performed for 50 patients randomly selected in order to evaluate the interobserver and intraobserver agreements. In addition, myocardial blush grade (MBG) was assessed by a single interventional cardiologist (22).

The mortality status of the patients at the end of follow-up was recorded from the national health information system.

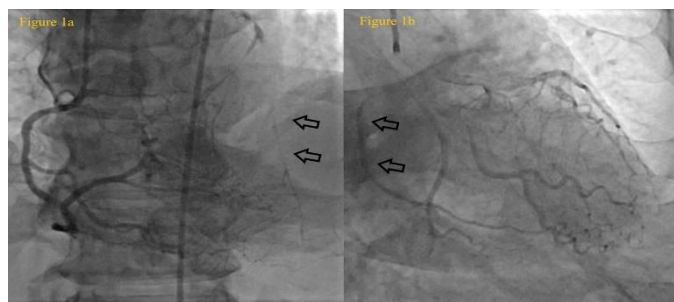


Figure 1: Figure 1a illustrates an example of poor collateral (rentrop grade 1) from RCA to LAD (arrows) in a patient with acute anterior myocardial infarction. Figure 1b illustrates an example of good collateral (rentrop grade 3) from the left coronary arteries to RCA (arrows) in a patient with inferior myocardial infarction.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using MedCalc 20.014 software. Variables that conformed to normal distribution as per the Kolmogorov Smirnov test were expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD) values, and those not showing normal distribution as median values (25th-75th percentiles). Categorical variables were expressed as number (n) and percentage (%). Differences between the groups defined according to collateral circulation status (PCC and GCC groups) were compared using the following tests: the paired samples t-test (for normally distributed continuous variables), the Mann-Whitney U test (for not normally distributed variables), and the Chi-Square test (for categorical variables). Kaplan-Meier curve analysis and the log rank test were used to evaluate and compare the 2-year survival rates of both groups. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to identify the independent predictors of PCC. Variables which were determined to have a p value of <0.05 in univariate analysis were subsequently used in the multivariate analysis. Variables which were determined to have a p value of <0.05 in multivariate analysis were deemed as independent predictors for PCC.

Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis and the Hanley & McNeil test were used to evaluate and compare the diagnostic powers of the biomarkers which were determined to be independent predictors of poor collateral.

Results

The interobserver and intraobserver agreements in determining the patient groups (PCC or GCC group) were found to be high (($k=0.95$, 95% Confidence Interval (CI), 0.90-1.00, and $k = 0.98$, 95% CI, 0.95-1.00, respectively)).

Of the 205 patients included in the study (mean age : 58.90 ± 10.17 years), 83.9% were male and 16.1% were female. The PCC group comprised 93 (45.4%) patients, and the GCC group, 112 (54.6%) patients. The median follow-up period of all patients was 26 months (interquartile range 25-28 months). The clinical and demographic characteristics of the patients are given in Table 1.

Table 1: Clinical and demographic characteristics of the patients

Variables	Poor Collateral group (N: 93)	Good Collateral Group (N:112)	P
Male, N(%)	78(%83,9)	94(%83,9)	0,991
Age years , mean ± SD	59,68 ± 10,44	58,25 ± 9,94	0,537
BMI kg/m² , mean ± SD	25,50 ± 2,04	26,29 ± 2,00	0,519
Diabetes, N(%)	25(%26,9)	24(%21,4)	0,362
Hypertension N(%)	27(%29,0)	30(%26,8)	0,721
Active smoking N(%)	59(%63,4)	67(%59,8)	0,596
Stroke N(%)	5(%5,4)	6(%5,4)	0,995
PAD N(%)	8(%8,6)	8(%7,1)	0,698
COPD N(%)	7(%7,5)	9(%8,0)	0,892
AF on admission N(%)	8(%8,6)	7(%6,3)	0,520
ASA N(%)	16(%17,2)	28(%25,0)	0,176
ACE inh/ARB N(%)	14(%15,1)	22(%19,6)	0,390
Beta blocker N(%)	11(%11,8)	12(%10,7)	0,801
CCB, N(%)	11(%11,8)	14(%12,5)	0,884
Statin N(%)	9(%9,7)	18(%16,1)	0,178
MI location :			0,674
Anterior N(%)	34(%36,6)	42(%37,5)	
Inferior N(%)	30(%32,3)	46(%41,1)	
Lateral N(%)	2(%2,2)	2(%1,8)	
Right ventricular N(%)	1(%1,1)	0(%0,0)	
Inferolateral N(%)	11(%11,8)	9(%8,0)	
Anterolateral N(%)	7(%7,5)	5(%4,5)	
Inferior +right ventricular N(%)	8(%8,6)	8(%7,1)	
Symptom- Imaging interval hours,	3(2-7)	3(2-5)	0,203
Median (25th – 75th)			
Diagnosis- Imaging interval hours,	3(2-6)	3(2-6)	0,771
Median (25th – 75th)			

Abbreviations: ACE inh:Angiotensin converting enzyme inhibitors AF:Atrial fibrillation,ARB:Angiotensin receptor blocker,ASA: Acetylsalicylic acid, BMI :Body mass index, CCB: Calcium channel blockers, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, MI: Myocardial infarction, PAD: Peripheral artery disease

Mean arterial pressure (MAP), and heart rate of the patients were recorded on admission to the Intensive Care Unit (ICU) just before medication. The MAP of the patients in the PCC group was significantly lower than that of the patients in the GCC group (p:0.029). The heart rate of the patients in the PCC group was significantly higher than that of the patients in the GCC group on hospital admission (p<0.001). LVEF was significantly lower in the PCC group than in the GCC group (42.97% vs. 45.04%, respectively, p:0.047). There was no significant difference between the groups in terms of predilatation (61.3% vs. 64.3%, respectively, p:0.658), postdilatation (40.9% vs. 41.1%, p:0.976), thrombus aspiration (35.5% vs. 36.6%, , p:0.868), and glycoprotein IIb/IIIa usage rates (%34.4 vs. %37.5, p:0.646).

A MBG of 0 or 1 at the end of PCI was found at a significantly higher rate in the PCC group than in the GCC group (40.9% vs. 21.4%, respectively, p: 0.003). The in-hospital mortality rate was significantly higher in the PCC group than in the GCC group (10.8% vs 1.8%, respectively, p:0.006). Similarly, the 2-year mortality rates were found to be significantly higher in the PCC group than in the GCC group, which was attributed to the difference between the groups in in-hospital mortality rates (17.2% vs 6.3%, respectively, p:0.013). Kaplan-Meier analysis revealed that the mean survival time in the PCC group was significantly shorter than in the GCC group (27.00 ± 1.15 months vs. 30.293 ± 0.63 months, respectively, p:0.013) (Figure 2).

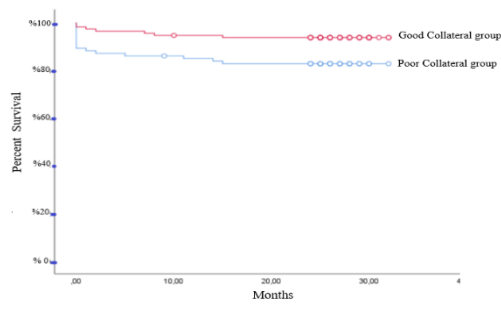


Figure 2: Kaplan-Meier analysis indicating survival of the patient groups categorized based on coronary collateral circulation

In the laboratory findings, neutrophil count, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and mean platelet volume (MPV) were all found to be significantly higher in the PCC group than in the GCC group ($p<0.001$, $p<0.001$, and $p=0.012$, respectively). The systemic immune-inflammation index (SII) values were categorized into 4 quartile groups, and the rates of patients in the 3rd and 4th quartile groups were found to be significantly higher in the PCC group than in the GCC group (for the 3rd group :28% vs. 19.6% ; for the 4th group : 32.3% vs. 17%, $p=0.008$).

Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) levels were found to be similar between the PCC and GCC groups (232.62 pg/ml vs. 228.05 pg/ml, $p=0.637$). The angiographic and laboratory findings of the patients are given in Table 2.

Table 2: Laboratory findings and angiographic characteristics of the patients

Variables	Poor Collateral group (N: 93)	Good Collateral Group (N:112)	P
MAP mmhg, median(25th- 75th)	90(75-100)	95(80-105)	0,029
Heart rate bpm, median(25th- 75th)	84(79-93)	78(71-85)	<0,001
LVEF on admission % mean $\pm$ SD	42,97 $\pm$ 8,21	45,04 $\pm$ 6,13	0,047
MBG 0/1 N(%)	38(%40,9)	24(%21,4)	0,003
Culprit vessel N(%)			0,165
LMCA	2(%2,2)	0(%0,0)	
LAD	39(%41,9)	51(%45,5)	
CX	19(%20,4)	14(%12,5)	
RCA	33(%35,5)	47(%42,0)	
Hemoglobin g/dl; mean $\pm$ SD	12,67 $\pm$ 1,35	13,11 $\pm$ 1,32	0,415
White blood cell, $\times 10^9 / l$, mean $\pm$ SD	12,95 $\pm$ 3,73	11,58 $\pm$ 2,96	0,004
Neutrophils $\times 10^9 / l$, mean $\pm$ SD	9,03 $\pm$ 3,17	7,65 $\pm$ 2,40	0,001
Lymphocytes $\times 10^9 / l$, mean $\pm$ SD	2,48 $\pm$ 0,67	2,56 $\pm$ 0,59	0,342
Platelet, $\times 10^3 / L$ mean $\pm$ SD	288,96 $\pm$ 87,75	298,09 $\pm$ 78,80	0,434
MPV fL mean $\pm$ SD	8,75 $\pm$ 0,86	8,42 $\pm$ 0,99	0,012
CrCl* mL/min , median (25th-75th)	98,95 (53,39-140,31)	103,02(72,65-146,83)	0,070
LDL mg/dl mean $\pm$ SD	108,83 $\pm$ 32,17	116,39 $\pm$ 29,50	0,081
Triglyceride mg/dL mean $\pm$ SD	152,65 $\pm$ 75,13	142,84 $\pm$ 51,23	0,287
Total cholesterol mg/dL, mean $\pm$ SD	176,94 $\pm$ 37,80	184,18 $\pm$ 31,98	0,145
HDL mg/dL mean $\pm$ SD	33,30 $\pm$ 7,44	35,15 $\pm$ 5,84	0,053
hs-cardiac troponin on admission ng/L, median(25 th –75 th)	310(63-979)	197(41-510)	0,159
hs-CRP mg/L median(25 th –75 th)	12,00(7,85-20,10)	9,90(5,42-16,40)	0,014
MCP-1 pg/ml, mean $\pm$ SD	232,62 $\pm$ 72,64	228,05 $\pm$ 65,98	0,637
Neutrophil/Lymphocyte ratio mean $\pm$ SD	3,87 $\pm$ 1,85	3,09 $\pm$ 1,10	<0,001
SII 10^9 cells/L, median (25th-75th)			0,008
First quartile, n (%), SII: 592 (467-657)	20(%21,5)	38(%33,9)	
Second quartile, n (%), SII: 785 (745-865)	17(%18,3)	33(%29,5)	
Third quartile, n (%), SII: 1068 (992-1117)	26(%28,0)	22(%19,6)	
Fourth quartile, n (%), SII:1375 (1273-1696)	30(%32,3)	19(%17)	

Abbreviations:CrCl:Creatinine Clearance, HDL:High-density lipoprotein, hs-CRP:High sensitive C reaktif protein,LDL: Low-density lipoprotein,LVEF: Left ventricular ejection fraction,MAP: Mean arterial pressure,MBG: Myocardial blush grade, MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1,MPV: Mean platelet volume,SII: Systemic immune-inflammation index *: Calculated according to the Cockcroft-Gault equation.

Univariate logistic regression analysis revealed that a low value of body mass index (BMI) and LVEF and a high level of heart rate, neutrophil counts, neutrophil/lymphocyte ratios, and mean platelet volume (MPV), and increased high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were significantly associated with PCC ($p<0.05$). Higher SII values observed in the 3rd and 4th quartile groups were determined to be significantly associated with PCC (for the 3rd group; HR: 2.245, 95% CI: 1.025-4.921, $p:0.04$ and for the 4th group; HR: 3.000, %95 CI:1.362-6.60, $p:0.006$). The results of the multivariate regression analysis indicated that low BMI, higher SII values observed in the 3rd and 4th quartile groups, high levels of heart rate and increased hs-CRP values were independent predictors of PCC ($p<0.05$) (Table 3). Neutrophil and NLR were not included in the multivariate analysis because a high correlation was expected between these parameters and SII.

Table 3: Univariate and multivariate regression analyses performed to identify independent predictors of poor coronary collateral circulation

Univariate Analysis				Multivariate Analysis			
Variables	HR	95 % CI	P	Variables	HR	95 % CI	P
Age	1,014	0,987-1,042	0,316	BMI	0,743	0,625-0,882	0,001
Male	0,996	0,471-2,104	0,991	Heart Rate	1,074	1,042-1,107	<0,001
BMI	0,823	0,714-0,949	0,007	LVEF	1,028	0,977-1,083	0,288
Hypertension	0,894	0,485-1,650	0,721	hs-CRP	1,047	1,005-1,090	0,026
Diabetes	0,742	0,390-1,412	0,363	MPV	1,295	0,912-1,839	0,149
Active smoking	0,858	0,487-1,512	0,596	SII			
Symptom-CAG time	1,014	0,984-1,046	0,356	First quartile(reference)	1	-	-
Diagnosis- CAG time	0,999	0,983-1,016	0,904	Second quartile	0,953	0,384-2,367	0,918
Mean arterial pressure	0,987	0,971-1,003	0,105	Third quartile	3,645	1,417-9,378	0,007
Heart Rate	1,048	1,024-1,072	<0,001	Fourth quartile	5,895	2,205-15,758	<0,001
LVEF	0,960	0,923-0,999	0,043				
Neutrophils	1,192	1,075-1,321	0,001				
N/L ratio	1,517	1,197-1,924	0,001				
MCP-1	1,001	0,997-1,005	0,636				
CrCl	0,995	0,989-1,001	0,087				
hs-CRP	1,051	1,018-1,086	0,003				
MPV	1,458	1,078-1,971	0,014				
SII							
First quartile (reference)	1	-	-				
Second quartile	0,979	0,441-2,172	0,958				
Third quartile	2,245	1,025-4,921	0,043				
Fourth quartile	3,000	1,362-6,607	0,006				

Abbreviations: BMI : Body mass index,CAG:Coronary angiography, CrCl: Creatinine Clearance,LVEF: Left ventricular ejectionfraction,MCP-1:Monocyte chemoattractant protein-1,MPV:Mean platelet volume N/L:Neutrophil/Lymphocyte SII: Systemic immune-inflammation index

The ROC curve analysis that was conducted to assess the diagnostic power of the independent predictors revealed that SII had a similar area under curve (AUC) (AUC: 0.620, 95% CI: 0.550-0.687) to NLR (AUC: 0.653, %95 CI: 0.584-0.718) and hs-CRP (AUC: 0.600, %95 CI: 0.529-0.667) (Figure 3).

The Hanley & McNeil method confirmed that the power of SII in predicting PCC was found to be similar to that of NLR and hs-CRP ($p:0.355$ and $p:0.698$, respectively). The sensitivity and specificity of the SII cut-off value of 750×10^9 cells/L were calculated as 74.1% and 42.4%, respectively.

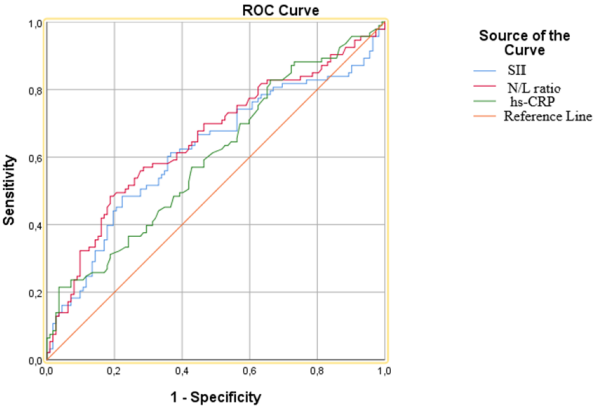


Figure 3: ROC curve analysis indicating the power of systemic immune-inflammation index (SII) values, neutrophil to lymphocyte ratios (NLR) ve high sensitivity C-reactive protein levels (hs-CRP) in predicting the poor coronary collateral circulation

Discussion

The results of this study showed that the in-hospital mortality rate was significantly higher in the PCC group than in the GCC group . Similarly, survival time of up to 3 years was also found to be significantly shorter in the PCC group than in the GCC group. While all the participants had TIMI grade 3 flow, the rate of lower MBG was found to be increased in the PCC group. Low BMI values, elevated hs-CRP levels, high heart rate and high SII values were determined as independent predictors for PCC. SII was not found to be either superior or inferior to hs-CRP and NLR in predicting PCC . Given that the severity of stable CAD, duration of angina and low MAP have been shown to affect CCC, patients who had experienced a hypotensive attack before the procedure, who had significant CAD other than the culprit lesion, or who had a history of revascularization and whose angina duration exceeded 12 hours were not included in the study. (23-25)

Since myocardial blush grade (MBG) particularly reflects patency of microvascular bed in the infarct area, in the presence of impaired microvascular flow, lower MBG (0/1) can be observed despite normal flow in the epicardial infarct-related coronary (TIMI 3 flow grade). (26) In the current study, the rate of MBG 0/1 was %30,2 in all the patients. The current results confirmed the findings reported by Chu et al. that GCC was found to be compatible with a higher MBG in MI. (27)

Previous studies have yielded conflicting results regarding the effect of CCC on post-myocardial infarction prognosis. For example, in a study by Desch et al., similar to this study, well-developed CCC before reperfusion was found to be associated with improved long-term survival in patients with STEMI, whereas in studies by Hernandez-Perez et al. and Rechciński et al., no relationship was found between CCC and post-myocardial infarction prognosis. (28-30) The increased mortality rate in the PCC group might be directly associated with higher SII values as showed in the current study by Vatan MB et al. (31) While Yilmaz et al. reported that BMI values of 30 and above were found to be an independent predictor of impaired CCC, the current study results, in contrast, showed that low BMI values were an independent predictor of PCC. This rather contradictory result may be due to the different study populations, as the study by Yilmaz et al. included patients with stable CAD and those with non-total stenosis, unlike this study (32). Elevated CRP levels, which have been shown to be associated with PCC in stable CAD patients, and increased heart rates, which have been shown to be an independent determinant for PCC in healthy individuals, were also found to be independent predictors of PCC in STEMI patients in this study. (33-35) The finding reported by Gloekler et al that the decrease in heart rate with ivabradine treatment in patients with stable CAD was associated with improvement in CCC may be considered as evidence supporting the relationship between heart rate and CCC. (36) Further studies are needed to confirm those independent predictors and explain the underlying mechanisms.

Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), another biomarker investigated in this study, was found to be an independent predictor of good collateral circulation in acute ischemic stroke patients with large vessel occlusion in a previous study. In contrast, in the current study, no relationship was observed between MCP-1 and CCC (37).

In a recent study, it was shown that SII elevation is an independent predictor of PCC in stable CAD with at least one stenosis of 95% or more (18). In the current study, the relationship between the SII and CCC before reperfusion was investigated in a different patient population consisting of patients with a diagnosis of acute STEMI who had a total occlusion and no other CAD, and similarly, elevated SII values were found to be an independent predictor of PCC.

Although SII has been considered to be better than NLR for predicting inflammatory status and prognosis, no significant difference was found between SII, hs-CRP and NLR in predicting PC. (17,38)

The relationship between high SII values and PCC might be explained by mechanisms such as mechanical obstruction of collateral vessels and microvascular structures by aggregates consisting of an increased number of neutrophils and platelets, and increased vasoconstriction and fibrin formation through mediators released from neutrophils and platelets. (39,40) Further studies are needed to elucidate the mechanisms involved.

Limitations of the Study

There were some limitations to this study. First, it was designed as a single-center study. Secondly, the CCC status of the patients before MI was unknown. Finally, the fact that the percentage of males in the sample was significantly higher than that of females might have obscured the gender-related differences observed in CCC

Conclusion

In conclusion, the finding that poor coronary collateral circulation before reperfusion was associated with increased mortality in acute STEMI patients emphasizes that poor coronary collateral circulation can be used in risk stratification for these patients. In addition, the finding that increased SII values and hs-CRP levels are independent predictors of poor coronary collateral circulation may suggest the use of these practical and inexpensive biomarkers in the evaluation of bedside risk and prognosis of STEMI patients.

ABBREVIATIONS:

BMI: Body mass index

CAD: Coronary artery disease

CCC: Coronary collateral circulation

GCC: Good collateral circulation

Hs-CRP: High-sensitivity C-reactive protein

LVEF: Left ventricular ejection fraction

MAP: Mean arterial pressure

MBG: Myocardial blush grade

MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1

MPV: Mean platelet volume

NLR.: Neutrophil to lymphocyte ratio

PCC: Poor collateral circulation

PCI: Percutaneous coronary intervention

ROC: Receiver operating characteristic

SII: Systemic immune-inflammation index

STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction

TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction

References

- Sasayama S, Fujita M. Recent insights into coronary collateral circulation. *Circulation* 1992; 85: 1197–1204
- Traupe T, Gloekler S, de Marchi SF, Werner GS, Seiler C. Assessment of the human coronary collateral circulation. *Circulation*. 2010 Sep 21;122(12):1210-20.
- Elsman P, Van't Hof AW, De Boer MJ, Hoorntje JC, Suryapranata H, Dambrink JH et al. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Role of collateral circulation in the acute phase of ST-segment-elevation myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Eur Heart J*. 2004;25:854–858
- Desch S, Eitel I, Schmitt J, Sareban M, Fuernau G, Schuler G et al. Effect of coronary collaterals on microvascular obstruction as assessed by magnetic resonance imaging in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated by primary coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2009;104:1204–1209.
- Sezer M, Nisanci Y, Umman B, Umman S, Okcular I, Olcay A et al. Pressure-derived collateral flow index: a strong predictor of late left ventricular remodeling after thrombolysis for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2006;17:139–144
- Palmerini T, Mehran R, Dangas G, Nikolsky E, Witzensbichler B, Guagliumi G et al. Impact of leukocyte count on mortality and bleeding in patients with myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary interventions: analysis from the Harmonizing Outcome with Revascularization and Stent in Acute Myocardial Infarction trial. *Circulation*. 2011;123:2829–2837
- Smit JJ, Ottervanger JP, Slingerland RJ, Suryapranata H, Hoorntje JC, Dambrink JH et al. Successful reperfusion for acute ST elevation myocardial infarction is associated with a decrease in WBC count. *J Lab Clin Med*. 2006;147:321–326
- Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh A et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106:2894–2900.
- Baetta R, Corsini A. Role of polymorphonuclear neutrophils in atherosclerosis: current state and future perspectives. *Atherosclerosis* 2010; 210:1–13
- Pinheiro Machado G, Araujo GN, Carpes CK, Lech MC, Mariani S, Valle FH et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio can predict procedural adverse events in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis*. 2019 Jan;30(1):20-25.
- Núñez J, Miñana G, Bodí V, Núñez E, Sanchis J, Husser O, Llàcer A. Low lymphocyte count and cardiovascular diseases. *Curr Med Chem*. 2011;18:3226-3233.
- Kiris T, Çelik A, Varış E, Akan E, Akyildiz ZI, Karaca M et al. Association of Lymphocyte-to-Monocyte Ratio With the Mortality in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Who Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Angiology*. 2017;68:707-715
- Haft JI. Role of blood platelets in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1979;43:1197-1206.
- Handin RI. Platelets and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1996;334:1126-1127.
- Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20:6212-6222
- Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *J Cancer*. 2018; 9(18): 3295–3302.
- Yang YL, Wu CH, Hsu PF, Chen SC, Huang SS, Chan WL et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest*. 2020 May;50(5):e13230.
- Kelesoglu S, Yilmaz Y, Elcik D, Kalay N. Systemic immune inflammation index: a novel predictor for coronary collateral circulation. *Perfusion*. 2021 May 7:2676591211014822.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177.
- Gibson CM, Ryan K, Sparano A, Rizzo M, Moynihan J, Kelley M et al.: Methodologic drift in the assessment of TIMI grade 3 flow and its implications with respect to the reporting of angiographic trial results. *Am Heart J*. 1999, 137: 1179-1184.
- Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:587–592.
- van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation*. 1998 Jun 16;97(23):2302-2306.
- Piek JJ, Koolen JJ, Hoedemaker G, David GK, Visser CA, Dunning AJ. Severity of single-vessel coronary arterial stenosis and duration of angina as determinants of recruitable collateral vessels during balloon angioplasty occlusion. *Am J Cardiol*. 1991;67:13–17.
- Pohl T, Seiler C, Billinger M, Herren E, Wustmann K, Mehta H, et al. Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral channel development: functional collateral channel measurement in 450 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1872–1878

25. Kavee DJ, Lichtenstein E, Laufman H. Collateral arterial flow under normotensive and hypotensive conditions. Effects of autotransfusion, normal saline solution infusion, and dextran 40 infusion. Arch Surg. 1967 Sep;95(3):395-401.
26. Kaya MG, Arslan F, Abaci A, van der Heijden G, Timurkaynak T, Cengel A. Myocardial blush grade: a predictor for major adverse cardiac events after primary PTCA with stent implantation for acute myocardial infarction. Acta Cardiol. 2007 Oct;62(5):445-51.
27. Chu AA, Li W, Zhu YQ, Meng XX, Liu GY. Effect of coronary collateral circulation on the prognosis of elderly patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated with underwent primary percutaneous coronary intervention. Medicine (Baltimore). 2019 Aug;98(31):e16502.
28. Desch S, De Waha S, Eitel I, Koch A, Gutberlet M, Schuler G et al. Effect of coronary collaterals on long-term prognosis in patients undergoing primary angioplasty for acute ST-elevation myocardial infarction. Am J Cardiol. 2010;106:605–611.
29. Rechcin' ski T, Jasin' ska A, Peruga JZ, Forsy' J, Krzemin' ska-Pakuła M, Bednarkiewicz Z, et al. Presence of coronary collaterals in ST-elevation myocardial infarction patients does not affect long-term outcome. Pol Arch Med Wewn. 2013;123:29–37.
30. Hernández-Pérez FJ, Goirigolzarri-Artaza J, Restrepo-Córdoba MA, García-Touchard A, Oteo-Domínguez JF, Silva-Melchor L et al. Impact of Coronary Collaterals on Long-term Prognosis in Patients Treated With Primary Angioplasty. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2017 Mar;70(3):178-185.
31. Vatan MB, Çakmak AC, Ağaç S, Eynel E, Erkan H. The Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Impaired Myocardial Perfusion and Short-Term Mortality in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients. Angiology. June 2022. doi:10.1177/00033197221106886
32. Yilmaz MB, Biyikoglu SF, Akin Y, Guray U, Kisacik HL, Korkmaz S. Obesity is associated with impaired coronary collateral vessel development. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003 Dec;27(12):1541-1545
33. Kadi H, Ceyhan K, Karayakali M, Koç F, Celik A, Onalan O. Koroner kolateral dolaşım ile serum yüksek duyarlılık C-reaktif protein düzeyleri arasındaki ilişki [The relationship between coronary collateral circulation and blood high-sensitivity C-reactive protein levels]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2011 Jan;39(1):23-28.
34. Fan Y, Li S, Li XL, Zhu CG, Guo YL, Wu NQ, et al. C-reactive protein as a predictor for poor collateral circulation in patients with chronic stable coronary heart disease. Ann Med. 2016;48(1-2):83-88.
35. de Marchi SF, Gloekler S, Meier P, Traupe T, Steck H, Cook S, et al. Determinants of preformed collateral vessels in the human heart without coronary artery disease. Cardiology. 2011;118(3):198-206.
36. Gloekler S, Traupe T, Stoller M, Schild D, Steck H, Khattab A et al. The effect of heart rate reduction by ivabradine on collateral function in patients with chronic stable coronary artery disease. Heart. 2014 Jan;100(2):160-166
37. Mechtouff L, Bochaton T, Paccalet A, Crola Da Silva C, Buisson M, Amaz C et al. Matrix Metalloproteinase-9 and Monocyte Chemoattractant Protein-1 Are Associated With Collateral Status in Acute Ischemic Stroke With Large Vessel Occlusion. Stroke. 2020 Jul;51(7):2232-2235.
38. Erdoğan M, Erdöl MA, Öztürk S, Durmaz T. Systemic immune-inflammation index is a novel marker to predict functionally significant coronary artery stenosis. Biomark Med. 2020 Nov;14(16):1553-1561.
39. Rezkalla SH, Kloner RA. Coronary no-reflow phenomenon: from the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory. Catheter Cardiovasc Interv 2008 Dec 1;72(7):950-957.
40. Pinheiro Machado G, Araujo GN, Carpes CK, Lech MC, Mariani S, Valle FH, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio can predict procedural adverse events in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Coron Artery Dis. 2019 Jan;30(1):20-25.

Rare Complication of Subtotal Gastrectomy:

Remnant Gastric Cancer

Subtotal Gastrektominin Nadir Komplikasyonu:

Remnant Mide Kanseri

Serkan KARAISLI* 0000-0001-8876-0191

Selda GÜCEK HACIYANLI* 0000-0002-5956-8421

Çağrı AKÇAY* 0000-0002-2646-8336

Emine Özlem GÜR* 0000-0003-2749-2220

Arif ATAY* 0000-0001-8163-2357

Osman Nuri DİLEK* 0000-0002-6313-3818

*İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir

Yazışma Adresi: Serkan KARAISLI

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir
E-mail: skaraisli@hotmail.com

Geliş Tarihi: 01/08/2022

Kabul Tarihi: 16/10/2022

Abstract

Introduction: Remnant gastric cancer is cancer occurring in the remnant stomach in patients with subtotal gastrectomy. It accounts for approximately 1-8% of all gastric cancer cases. Here, we present the outcomes of our patients with remnant gastric cancer.

Material and Methods: The files of 684 patients who underwent gastrectomy due to gastric carcinoma between January 2007 and December 2021 were reviewed retrospectively. Patients with a history of subtotal gastrectomy were included. Patients who underwent palliative resection and patients with missing file data were excluded. The clinical features of the patients were investigated.

Results: The mean age of 16 patients was 66.1±8.9 (50-82). The male/female ratio was 13/3. The time interval between the previous surgery and the occurrence of remnant gastric cancer was found to be 26.1±14.2 (5-54) years. The gastroenterostomy site is the most common location of tumor. Lymphatic metastasis was observed in seven (43.8%) patients. Surgical complications were seen in six (37.5%) patients. Perioperative mortality was observed in 2 (12.5%) patients. The mean survival time of the other 14 patients was found 34.4±28.2 (9-104) months.

Conclusion: Remnant gastric cancer may occur at any time, especially in the gastroenterostomy site. Surgical treatment includes a risk for relatively high surgical complications and perioperative mortality. Endoscopic screening should be performed for patients with subtotal gastrectomy for many years after the initial operation.

Keywords: Peptic ulcer; remnant gastric cancer; subtotal gastrectomy

Öz

Giriş: Remnant mide kanseri, subtotal gastrektomili hastalarda rezidü midede ortaya çıkan kanserdir. Tüm mide kanseri vakalarının yaklaşık %1-8'ini oluşturur. Bu çalışmada, remnant mide kanserli hastalarımızın sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2007-Aralık 2021 arasında mide kanseri nedeniyle gastrektomi yapılan 684 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Subtotal gastrektomi öyküsü olan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Palyatif rezeksiyon yapılan hastalar ve dosya verileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların klinik özellikleri araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 16 hastanın yaş ortalaması 66,1±8,9 (50-82) idi. Erkek/kadın oranı 13/3 olarak bulundu. İlk ameliyat ile remnant mide kanserinin ortaya çıkması arasındaki süre 26,1±14,2 (5-54) yıl olarak bulundu. Gastroenterostomi bölgesi tümörün en sık görüldüğü yerd. Yedi (%43.8) hastada lenf nodu metastazı saptandı. Altı (%37.5) hastada cerrahi komplikasyon ve 2 (%12.5) hastada perioperatif mortalite gözlemlendi. Hastaların ortalama sağkalım süresi 34,4±28,2 (9-104) ay olarak bulundu.

Sonuç: Remnant mide kanseri, özellikle gastroenterostomi bölgesinde herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Cerrahi tedavi nispeten yüksek morbidite ve mortalite riski içerir. Subtotal gastrektomili hastalara ameliyattan sonraki uzun yıllar boyunca endoskopik takip yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Peptik ülser; remnant mide kanseri; subtotal gastrektomi

Introduction

Remnant gastric cancer (RGC) is described as a malignant tumor arising in the remnant stomach after subtotal gastrectomy, regardless of the initial disease (1). The true incidence of RGC is still unclear but it is considered to account for approximately 1-8% of all gastric cancers (2). Although the incidence of RGC following subtotal gastrectomy for the benign disease has decreased due to the improvements in anti-ulcer drugs, the incidence of RGC is increasing in people who underwent gastrectomy for primary gastric cancer (PGC) due to the prolonged survival of the patients (3, 4).

The RGC has different biological features than PGC. RGC is usually diagnosed at an advanced stage due to the absence of manifestation with typical signs and symptoms of PGC in the early stage (5). Although the prognosis of early-stage RGC was declared to be comparable with that of early PGC, advanced RGC was found to be associated with a worse prognosis compared to advanced PGC (6). The surgical treatment and postoperative management of RGC are still under debate since the clinicopathological factors related to long-term outcomes are unclear (7).

Here, we aim to present the treatment outcomes of the patients who underwent surgical treatment for RGC.

Material and Methods

The files of 684 patients who underwent gastrectomy due to gastric cancer in Izmir Kâtip Celebi University Atatürk Training and Research Hospital General Surgery Clinic between January 2007 and December 2021 were reviewed retrospectively. Patients with a history of subtotal gastrectomy at least 5 years ago were included in the study. Patients who underwent palliative resection and patients with missing file data were excluded.

The diagnosis was made by gastroscopy and histopathological examination of the biopsy specimen. Contrast-enhanced thoracoabdominal computed tomography (CT) and/or positron emission tomography-CT were used for preoperative staging. Patients underwent total gastrectomy or subtotal gastrectomy with lymph node dissection. The surgical method was decided according to tumor location, tumor size, and extent of adhesions in the operative field. The American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system (7th edition) (8), which was used during the majority of the study period (2010-2018), was used for the classification of pathological specimens. Tumor invasion depth and lymph node metastasis were defined as pathological T and N stages.

Patient data were recorded from patient files and the hospital software database. All patients had follow-up at 6-month intervals after surgery until death or May 2022. The mortality information was obtained from the civil registration and citizenship database. Demographic characteristics of the patients, surgical interventions, pathology results and follow-up outcomes were investigated.

This study was approved by the local Ethics Committee of Izmir Kâtip Celebi University (Decision date: 21/04/2022 Decision no: 0167). Written informed consents were obtained from the patients / patient relatives. This study was performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki.

Statistical analysis

SPSS version 22.0 (IBM Corp.; Armonk, NY, USA) was used for statistical analysis. Mean $\pm$ standard deviation, median, minimum-maximum value and frequency were used for the variables.

Results

Sixteen patients who met the study criteria were included in the study. The rate of RGC cases was found to be 2.3% (16/684). All patients were admitted to the outpatient clinic asymptotically for routine screening or with non-specific symptoms. There were no patients who underwent emergency surgery due to tumor bleeding, gastric outlet obstruction or tumor perforation in the study group. All operations were performed under elective conditions after the preoperative surgical preparation and with a conventional approach. None of the patients received neoadjuvant chemotherapy.

The mean age was found 66.1 $\pm$ 8.9 (50-82). Thirteen (81.3%) of the patients were male and three (18.8%) were female. The pathological diagnosis after the initial operation was gastric adenocarcinoma in four (25%) patients and peptic ulcer in 12 (75%) patients. The time interval between the initial surgery and the occurrence of RGC was found to be 26.1 $\pm$ 14.2 (5-54) years. The median interval was 7.5 years in 4 patients with a history of malignancy, and 30 years in patients with a history of peptic ulcer surgery. The malignancy was in the gastroenterostomy site in 11 (68.8%) patients and in the non-anastomotic site in 5 (31.2%) patients (4 corpus, 1 cardia). Nine (56.3%) patients underwent total gastrectomy, and 7 (43.8%) patients underwent subtotal gastrectomy. Histopathological examination revealed complete resection (R0) in 12 (75%) patients and incomplete resection (R1) in 4 (25%) patients. The mean tumor size was 4.4 $\pm$ 2 (1.5-8) cm. Lymph node metastasis was observed in 7 (43.8%) patients (**Table 1**). The median number of dissected lymph nodes was 14 (6-25), and the median number of metastatic lymph nodes in 7 patients with nodal metastasis was 6 (1-13).

Partial pancreatic resection due to tumor invasion was performed in two patients and splenectomy in one patient due to iatrogenic hemorrhage. Surgical complications were seen in six (37.5%) patients. Reoperation was performed in three patients due to evisceration, anastomotic leakage in one patient, and postoperative hemorrhage in one patient. An incisional hernia developed in one patient, but the patient denied hernia repair. Perioperative mortality was observed in 2 (12.5%) patients, one of whom had anastomotic leakage. The mean survival time of the other 14 patients was found 34.4±28.2 (9-104) months.

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients			
		n=16	%
Age (year)	<60	4	25
	≥60	12	75
Gender	Male	13	81,3
	Female	3	18,8
Previous reconstruction type	Billroth I	1	6,7
	Billroth II	15	93,3
Histology of initial gastrectomy	Benign	12	75
	Malignant	4	25
Tumor Location	Anastomotic	11	68,8
	Non-anastomotic	5	31,2
Type of surgery	Total	9	56,3
	Subtotal	7	43,8
Resection margins	R0	12	75
	R1	4	25
Tumor diameter	<5 cm	10	62,5
	≥5 cm	6	37,5
pT category	T1	4	25
	T2	0	0
	T3	5	31,2
	T4	7	43,8
pN category	N0	9	56,3
	N1	1	6,7
	N2	3	18,8
	N3	3	18,8
TNM stage	1	4	25
	2	6	37,5
	3	6	37,5
Lymphovascular invasion	Present	9	56,3
	Absent	7	43,8
Perineural invasion	Present	9	56,3
	Absent	7	43,8
Perioperative mortality	Present	2	12,5
	Absent	14	87,5

Discussion

The RGC is a rare entity with an incidence of below 8% and may occur at any time after subtotal gastrectomy. The average interval between initial operation and surgical intervention for RGC is 22-34.6 and 6.8-18.8 years for benign disease and gastric cancer, respectively (9). The RGC is associated with a significantly higher (up to 6.3/1) male to female ratio compared to PGC (9, 10). Similarly, we found a median interval of 7.5 and 30 years between occurrence of RGC after subtotal gastrectomy for malign and benign diseases, respectively. The male to female ratio was found 4.3 in this study, which is twice as high as we previously declared for patients with PGC (11).

The location in RGC is thought to be associated with the type of gastrointestinal reconstruction in the initial operation. Close contact of the anastomosis with biliary reflux in patients with Billroth II reconstruction is considered to be the main predisposing factor for anastomotic RGC (5, 12). On the contrary, non-anastomotic RGC is detected more frequently after Billroth I reconstruction, especially in patients with a history of PGC (13). The vast majority of RGC arises in gastroenterostomy anastomosis (5, 12), possibly due to the Billroth II reconstruction being the most preferred method for decades. In the presented study, a single patient who underwent Billroth I reconstruction developed RGC in the cardia location, while the RGC was detected in the anastomosis and gastric corpus in all patients who underwent Billroth II reconstruction.

Gastrectomy and adequate lymph node dissection is the gold standard treatment option for early-stage PGC. However, a standard treatment approach for RGC has not been established yet (14). The surgical procedure and the adequate lymph node dissection for RGC are challenging due to the previous subtotal gastrectomy, the adhesions around the stomach, and the initial gastrointestinal diversion, especially in patients who underwent subtotal gastrectomy for PGC (15). Although total gastrectomy with lymphadenectomy has long been considered the optimal surgical intervention for RGC (14), minimally invasive procedures or less extent surgical approaches were also found reliable in selected patient groups (2, 16-19). The endoscopic submucosal dissection (ESD) seems feasible for early-stage RGCs to preserve gastric function and decrease the rate of resection-related morbidity (16). Although ESD for RGCs requires experience and is troublesome due to the technical difficulty, successful ESD series were reported in both an anastomotic site and a non-anastomotic site RGCs (18, 19). Laparoscopic gastrectomy was also shown to be applicable and oncologically equivalent to open gastrectomy in all RGC patients regardless of whether the initial surgery was open or laparoscopic (17). Otsuka et al. (2) found that subtotal gastrectomy was comparable with total gastrectomy in terms of length of hospital stay, postoperative morbidity, recurrence rate and five-year overall survival.

Hence, they concluded that subtotal gastrectomy may be preferable for patients with early-stage RGC to preserve postoperative nutritional status and quality of life. We performed a total gastrectomy for 9 (56,3%) patients. All operations were performed by open surgery in our patient group.

In RGC patients, the rate of postoperative complications and complication-associated early postoperative mortality was reported as 37.9% and 13.7%, respectively, which was found significantly higher compared to those in PGC (10). An increased risk of splenectomies and multivisceral resections were more frequent in RGC patients compared to those with PGC (20). This may be the main reason for higher rates of postoperative complications and early postoperative mortality in RGC patients (10). In this study, surgical complications and perioperative mortality were seen in 6 (37.5%) and 2 (12.5%) patients, respectively, and our results were consistent with the current literature.

Close endoscopic examination of patients who underwent subtotal gastrectomy and especially Billroth II reconstruction has been suggested to detect RGC at an early stage (10). However, the long interval between initial operation and occurrence of RGC and also previous benign diagnosis are thought to cause patients less likely to care follow-up examinations for early diagnosis of the RGC (12).

There are a number of limitations of this study. Firstly, this study is a monocentric study in which surgical interventions were performed by different surgeons. In addition, the retrospective nature of the study and small sample size precludes to find significant conclusions.

Conclusion

RGC, especially in the gastroenterostomy site, may occur at any time after subtotal gastrectomy. Surgical treatment of RGC is associated with relatively high surgical complications and perioperative mortality. In this respect, close endoscopic screening for many years after subtotal gastrectomy and raising the awareness of patients at risk are essential for the early diagnosis of RGC.

Acknowledgments: None. Preliminary results of this study were presented orally at the 6th National Congress of Surgical Oncology, 24-27 February 2022, Antalya-Turkey.

References

1. Ahn HS, Kim JW, Yoo MW, et al. Clinicopathological features and surgical outcomes of patients with remnant gastric cancer after a distal gastrectomy. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1632–1639.
2. Otsuka R, Hayano K, Yoshida M, et al. Subtotal versus total gastrectomy for remnant gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Langenbecks Arch Surg* 2021;406(5):1379–1385.
3. Nashimoto A, Akazawa K, Isobe Y, et al. Gastric cancer treated in 2002 in Japan: 2009 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric Cancer* 2013;16(1):1–27.
4. Hanyu T, Wakai A, Ishikawa T, Ichikawa H, Kameyama H, Wakai T. Carcinoma in the remnant stomach during long-term follow-up after distal gastrectomy for gastric cancer: analysis of cumulative incidence and associated risk factors. *World J Surg* 2018;42:782–787.
5. Mak TK, Guan B, Peng J, et al. Prevalence and characteristics of gastric remnant cancer: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg* 2021;44(1):11–17.
6. Shimada H, Fukagawa T, Haga Y, Oba K. Does remnant gastric cancer really differ from primary gastric cancer? A systematic review of the literature by the Task Force of Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer* 2016;19(2):339–349.
7. Matsuo K, Lee SW, Tanaka R, et al. T stage and venous invasion are crucial prognostic factors for long-term survival of patients with remnant gastric cancer: a cohort study. *World J Surg Onc* 2021;19:291 <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02400-5>
8. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17(6):1471–1474.
9. Ohira M, Toyokawa T, Sakurai K, et al. Current status in remnant gastric cancer after distal gastrectomy. *World J Gastroenterol* 2016;22(8):2424–2433.
10. Galata C, Ronellenfitsch U, Weiß C, Blank S, Reißfelder C, Hardt J. Surgery for Gastric Remnant Cancer Results in Similar Overall Survival Rates Compared with Primary Gastric Cancer: A Propensity Score-Matched Analysis [published correction appears in *Ann Surg Oncol*. 2021 Dec;28(Suppl 3):902]. *Ann Surg Oncol* 2020;27(11):4196–4203.
11. Karaisli S, Gur EO, Ozsay O, et al. Analysis of the Factors Affecting Survival in the Patients who Underwent Curative-Intent Gastrectomy due to Gastric Adenocarcinoma. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul* 2021;55(1):23–32.
12. Ramos MFKP, Pereira MA, Dias AR, et al. Remnant gastric cancer: An ordinary primary adenocarcinoma or a tumor with its own pattern? *World J Gastrointest Surg* 2021;13(4):366–378.
13. Li F, Zhang R, Liang H, et al. A retrospective clinicopathologic study of remnant gastric cancer after distal gastrectomy. *Am J Clin Oncol* 2013;36:244–249.
14. Tanigawa N, Nomura E, Lee SW, et al. Current state of gastric stump carcinoma in Japan: based on the results of a nationwide survey. *World J Surg* 2010;34(7):1540–1547.
15. Goto H, Kanaji S, Otsubo D, et al. Comparison of total versus subtotal gastrectomy for remnant gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2019;404(6):753–760.
16. Matsumoto K, Tanaka S, Toyonaga T, et al. Clinical Impact of Different Reconstruction Methods on Remnant Gastric Cancer at the Anastomotic Site after Distal Gastrectomy. *Clin Endosc* 2022;55(1):86–94.
17. Kitadani J, Ojima T, Nakamura M, et al. Safety and feasibility of laparoscopic gastrectomy for remnant gastric cancer compared with open gastrectomy: Single-center experience. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(4):e23932. doi: 10.1097/MD.00000000000023932.
18. Nishide N, Ono H, Kakushima N, et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in remnant stomach or gastric tube. *Endoscopy* 2012;44(6):577–583.
19. Tanaka S, Toyonaga T, Morita Y, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in anastomosis site after distal gastrectomy. *Gastric Cancer* 2014;17(2):371–376.
20. Ohashi M, Morita S, Fukagawa T, Kushima R, Katai H. Surgical treatment of non-early gastric remnant carcinoma developing after distal gastrectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol* 2015;111(2):208–212.

Evaluation of Malnutrition Status In Children With Non-Leukemic Malign Diseases

Çocukluk Çağında Görülen Lösemi Dışı Malign Hastalıklarda Malnütrisyon Durumunun Değerlendirilmesi

Seda CEVİK*0000-0002-1124-4137

Hilal SUSAM SEN** 0000-0002-1329-1287

Nimet Pınar YILMAZBAS*0000-0002-1283-1712

*Prof. Dr. Cemil Tascioglu City Hospital, İstanbul, Turkey,

**Pediatric Oncology Department, Afyonkarahisar Health Science University, Afyonkarahisar, Turkey,

Yazışma Adresi: Seda CEVİK

Prof. Dr. Cemil Tascioglu City Hospital, İstanbul, Turkey

E-mail: sedgul@hotmail.com

Geliş Tarihi:03/08/2022

Kabul Tarihi: 22/10/2022

Abstract

Aim: In this study, the aim is to compare the nutritional status of children with cancer during the diagnosis, post-diagnosis 3rd and 6th months, to determine the changes in their nutritional status and to identify the effect of these changes on the frequency of febrile neutropenia.

Material and Methods: Sixteen patients with malignancy aged 0-36 months were included in the study between March 2015 and May 2019. Nutritional status of the patients at the time of diagnosis (with STRONG_{kids}), demographic characteristics, biochemical parameters and anthropometric measurements (BMI Z-scores and weight loss) were evaluated retrospectively through files, computer records, outpatient clinic notes.

Results: Six patients (37.5%) were in the high-risk malnutrition group according to the STRONG_{kids} scale at the time of diagnosis. Of the 16 patients, 1 patient diagnosed with neuroblastoma died during the follow-up period and this patient was found to have had 6 febrile neutropenia attacks, although not statistically significant. At the 3rd month after diagnosis, 5 (31.25%) patients had 10% or more weight loss, 2 (12.5%) patients had 5% or more weight loss, 7 (43.75%) patients had a decrease in BMI Z-score of 1 or more and 2 (12.5%) patients had no change in BMI Z-score. At the sixth month, 5 (31.25%) patients had 10% or more weight loss, 1 (6.25%) patient had 5% or more weight loss and 7 (43.75%) patients had a decrease in BMI Z-score of 1 or more.

Conclusion: In our study; we found that the frequency of infection increased in patients with an increase in the degree of malnutrition after the diagnosis of malignancy and during the treatment process. Treatments with high emetogenic effect may explain the increase in malnutrition severity. Nutritional status, malnutrition and rapid weight loss in children with cancer; should be closely monitored because of its impact on survival and susceptibility to infections.

Keywords: BMI; febrile neutropenia; malnutrition

Öz

Amaç: Bu çalışmada, kanserli çocukların tanı, tanı sonrası 3.ay ve 6.ay sırasındaki beslenme durumlarının karşılaştırılıp, beslenme durumlarındaki değişikliklerin saptanması ve bu değişikliklerin febril nötrojeni sıklığına etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Mart 2015 - Mayıs 2019 tarihleri arasında yaşı 0-36 ay arasında olan 16 maligniteli hasta dahil edildi. Hastaların tanı anındaki beslenme durumları (STRONG_{kids} ile), demografik özellikleri, biyokimyasal parametreleri ve antropometrik ölçümleri (BMI Z-skorumları ve kilo kayıpları) retrospektif olarak, dosyalar, bilgisayar kayıtları, poliklinik notları üzerinden değerlendirildi.

Bulgular: Altı hasta (%37,5) tanı anında STRONG_{kids} ölçeğine göre yüksek risk malnütrisyon grubunda idi. On altı hastadan nöroblastom tanısı konulan 1 hasta takip süresinde kaybedildi ve bu hastanın istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 6 kez febril nötropeni atağı geçirdiği tespit edildi. Teşhis sonrası 3.ayda 5 (%31,25) hastada %10 ve üzeri kilo kaybı, 2 (%12,5) hastada %5 ve üzeri kilo kaybı olduğu, 7 (%43,75) hastada BMI Z-skorunun 1 ve üzeri azaldığı, 2 (%12,5) hastanın BMI Z-skorunda değişim olmadığı görüldü. Altıncı ayda 5 (%31,25) hastada %10 ve üzeri kilo kaybı, 1 (%6,25) hastada %5 ve üzeri kilo kaybı, 7 (%43,75) hastada BMI Z-skorunun 1 ve üzeri azaldığı görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda; malignite tanısı aldıktan sonra ve tedavi sürecinde malnütrisyon derecesinde artış saptanan hastalarda, enfeksiyon sıklığının da arttığı saptandı. Yüksek emetojenik etkili tedaviler malnütrisyon şiddetinin artışı açıklayabilir. Kanserli çocuklarda beslenme durumu, malnütrisyon ve hızlı kilo kaybı; hayatta kalma ve enfeksiyonlara yatkınlık etkisi nedeniyle yakından izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: BMI; febril nötropeni; malnütrisyon

Introduction

Cancer is still one of the leading causes of death in children. However, there has been a significant increase in the survival rates of children in recent years. This increase in survival is thought to be due to early diagnosis as well as improvements in the fields of chemotherapy, radiotherapy and surgery. In addition, there is an increasing interest in the supportive care role, especially in nutrition, in order to further improve prognosis (1). Nutrition plays an important role in the survival and quality of life in childhood malignancies. Anorexia, weight loss and malnutrition may occur in childhood malignancies in the diagnosis and during the treatment and significantly affect the quality of life, treatment effectiveness and life span (2). Malnutrition pathogenesis in children with cancer is associated with increased nutritional needs, energy losses and also low intake of micro-macronutrients (3,4). In addition, widespread gastrointestinal diseases, chemotherapy, toxicity-related disorders (such as vomiting, diarrhea, malabsorption, mucosal damage, gastrointestinal infections) may lead to increased energy losses. In addition, chemotherapy causes taste disorders, loss of appetite, vomiting and decreased food intake (5,6). Disease-related malnutrition has also been associated with decreased immune system, increased risk of infection and febrile neutropenia due to hormonal change and increased cytokine response (3,7-9). When evaluating the malnutrition status of the patient, history and physical examination should be evaluated together with measurement parameters related to the clinical condition of the patient (anthropometric measurements, immune system tests and plasma proteins, etc.) (10,11). In physical examination, the general appearance of skin color, oral cavity mucosa and teeth of the child should be evaluated in detail and height and weight measurement should be performed correctly during patient follow-up. How much weight the patient has lost is one of the important parameters used in the evaluation of malnutrition (11).

In our study, the aim is to compare the malnutrition status of children between 0-36 months who are followed up in our clinic's pediatric oncology service due to malignancy in the 3rd and 6th months after diagnosis, to identify the malnutrition changes and to determine the effect of these changes on the frequency of febrile neutropenia.

Material and Methods

In our study, patients who were hospitalized and followed up in the Pediatric Oncology Clinic of XXXXXX Hospital between March 2015 and May 2019 were evaluated retrospectively through files and computer records. Children diagnosed with leukemia in our hospital were not included in the study because they were treated in the pediatric hematology service. Ethics committee number 48670771-514.10, on 28.05.2019, approval was obtained from the Ethics Committee of the University of Health Sciences Turkey, XXXXXX Hospital.

In the growth curve created by the INFANCY Childhood and puberty (ICP) model, it shows the first 3 years after birth, a rapidly slowing infancy childhood period followed by childhood growth, which slowly continues to lose momentum (Figure 1). Since this period is different from other age group children, we evaluated the age group for 0-36 months in our study.

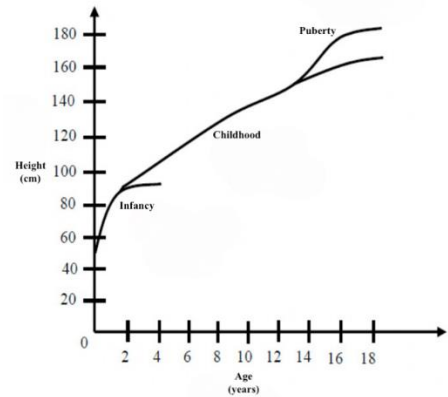


Figure: Height growth curve in infancy-childhood-adolescence (ICP: Infancy-childhood-puberty) model

The data of 16 cases with malignancy, aged between 0-36 months, on demographic characteristics (age, gender, ethnicity), diagnoses, disease stages, emetogenic effect of chemotherapy regimens given (12), radiotherapy and surgical methods applied, number of febrile neutropenia attacks during one year after diagnosis, number of bacteremia, STRONG_{kids} (Nutritional screening tool for hospitalized children) scoring at diagnosis, whether they received steroid therapy or not, and the final status of the patients were recorded. In addition, serum albumin levels, body weights, height values, BMI Z-score and body weights, height values and BMI Z-score at the 3rd and 6th months of treatment were determined.

The serum albumin levels of the patients were evaluated in the absence of active infections. Body mass index (BMI), BMI percentiles and Z-scores (for BMI) were calculated according to the following formulas by taking the body weight and height values measured during the admission of the patients and the values at the 3rd and 6th months of treatment (Z-score : It was calculated as the average value (cm/kg) according to the individual's height or weight-age and gender/Deviation from normal average (SS) (cm/kg) according to age and gender, BMI: Weight (kg) / height² (m). Body weight in children aged 0-3 years was measured while without clothing on a digital scale (Seca, 727). Height was measured in the lying position on the table with a scale showing the measurements in millimeters, specially made until the age of three, and standing position by using a standard measurement tool (Leicester Height Measure, Child Growth Foundation, Leicester, UK) and height was measured for those above 3 years old in the standing position by using a standard measurement tool (Leicester Height Measure, Child Growth Foundation, Leicester, UK). All measurements were performed by assistant doctors and trained nurses. The following criteria were used to evaluate nutritional status (13-14): Underweight: Cases with BMI<5 were evaluated as "underweight". Overweight: Patients with BMI>95 percentiles were classified as "obese", patients with 85-95 were classified as "overweight" and patients with BMI<85 percentiles were classified as "normal". BMI Z-score >3 was classified as "morbidly obese " , Z-score 2-3 as "obese", Z-score 1-2 as "overweight", Z-score 1- (-2) as "normal", Z-score<-2 as "underweight", Z-score<-3 as "seriously underweight". In addition, STRONGkids scoring was used to evaluate nutritional status. According to this scoring; subjective global evaluation, food intake and losses, high disease risk, and finally, body weight decrease or increase were scored. In the scoring, one to three points were considered as medium-risk malnutrition and four and five points were considered as high-risk malnutrition (15).

Statistical Analysis

SPSS 23.0 package program was used for statistical analysis of the data. Categorical measurements were summarized as number and percentage, continuous measurements were summarized as average and standard deviation (median and minimum-maximum where necessary). The suitability of the variables for normal distribution was examined using visual (histogram and probability graphs) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Tests). Chi-square test and Fischer's Precision Test were used to compare categorical variables. Mann-Whitney u-test was used in parameters that did not show normal distribution by checking the distributions in the comparison of continuous measurements between the groups. Statistical significance level was taken as 0.05 in all tests.

Results

Of the patients, 10 were boys (62.5%), 6 were girls (37.5%). The median age was 15 months (range 3-34). Patient and disease characteristics are seen in Table 1. Of the patients, 13 patients (81,25 %) were diagnosed with solid tumors (Ewing sarcoma, neuroblastoma, hepatoblastoma), 3 patients (18.75%) were with hematological malignancy (Hodgkin, Non-Hodgkin lymphoma). Nine patients (56.25%) were accompanied by metastasis at diagnosis. It was determined that the metastasis of the patients did not cause a significant change in the classification according to the BMI Z-score (p=0.377).

Table 1. Characteristics of patients and their diseases

Gender	Number (%)
Male	10 (62,5)
Female	6 (37,5)
Last Status:	Number (%)
Remission	10 (62,5)
Survival with disease	4 (25)
Exitus	1 (6,25)
Lost	1 (6,25)
Diagnosis	Number (%)
Solid tumor	13 (81,25)
Hematologic (NHL - HL)	3 (18,75)

HL: Hodgkin's lymphoma; NHL: Non-Hodgkin lymphoma

Fifteen (93.75%) of the patients received highly emetogenic chemotherapy. The emetogenic effect of chemotherapy causes weight loss but does not cause a significant change in BMI Z-score classification (p=0.126). Eight (50%) of the sixteen patients with malignancy underwent surgical treatment and surgery did not affect the BMI Z-score class in patients and did not cause class change (p=0.590). One patient (6.25%) received both radiotherapy and surgical treatment. The tumor characteristics and histopathological stages of the patients and the treatments applied are given in Table 2.

Table 2: Histopathological stages of the patients and tumor characteristics and treatments

Stage	Number (%)
1	1 (6,25)
3	7 (43,75)
4	6 (37,5)
4S	2 (12,5)
Risk by Diagnosis and Stage	Number (%)
Low	2 (12,5)
High	14 (87,5)
Metastatic Disease in Diagnosis	Number (%)
Yes	9 (56,25)
No	7 (43,75)
Surgery	Number (%)
Yes	8 (50)
No	8 (50)
Surgery + Radiotherapy	Number (%)
Available	1 (6,25)
None	15 (93,75)
Emetogenic Risk of Chemotherapy	Number (%)
No chemotherapy	1 (6,25)
High	15 (93,75)
Albumin level	Number (%)
>3,5 gr/dl	14 (87,5)
<3,2 gr/dl	2 (12,5)

During the follow-up period, one (6.25%) of the patients died, 10 (62.5%) completed the treatment, 4 (25%) continued the treatment, and 1 patient (6.25%) did not continue the follow-up.

Two (12.5%) of the patients were in the low risk group according to diagnosis and stage, 14 (87.5%) were in the high risk group and risk groups did not cause class change in BMI Z-score classification (p=0.541). In Table 3, the high and low risk classification of malignancies and the number of patients in these groups are specified.

Table 3: Low and high risk group classification of malignancies

LOW RISK GROUP	NUMBER (%)	HIGH RISK GROUP	NUMBER (%)
Stage 1-2a HL		Stage 3 and above NHL	3 (18,75)
Stage 1-2 NHL		Stage 3 and above Wilms tumor	
Stage 1-2 Wilms Tumor		Stage 2b and above HL	
Stage 1-2 Neuroblastoma	1 (6,25)	Stage 3 and above Neuroblastoma	11 (68,75)
Retinoblastoma		Rhabdomyosarcoma	
Germ cell tumor		Nasopharynx carcinoma	
Osteosarcoma/Ewing g non-metastatic		Ewing/PNET metastatic	
Hepatoblastoma pretext 1-2-3	1 (6,25)	Brain tumors	
Histiocytosis		Osteosarcoma metastatic	
		Hepatoblastoma pretext 4 and metastatic	

HL: Hodgkin's Lymphoma, NHL: Non Hodgkin Lymphoma, PNET: Primitive neuroectodermal tumor

Of the 16 patients in the study group, 14 (87.5%) had a median of 2 (1-6) febrile neutropenia attacks and in the BMI Z-score classification, febrile neutropenia attacks developed more in those with class change in the third month after diagnosis (p=0.030). Although febrile neutropenia attacks increased in patients with BMI Z-score class change in the third month and increased malnutrition, it was observed that 3 (18.75%) of the patients developed bacteremia and this was not associated with BMI Z-score class change (p=0.934).

Fourteen patients (87.5%) had albumin level >3.5 gr/dl at diagnosis, 2 patients (12.5%) had < 3.2 gr/dl and it was observed that albumin values were not correlated with BMI Z-score class change (p=0.308).

Nutritional Status

During the diagnosis, 10 patients (62.5%) were in the moderate risk group (STRONG_{kids} 2 or 3), 6 patients (37.5%) were in the high risk group (STRONG_{kids} 4 or 5) and that the fact that they were in the moderate or high risk group according to the STRONG_{kids} was not statistically significant (p=0.889). The nutritional status of the patients during diagnosis and treatment is shown in Table 4.

Table 4. The nutritional status of the patients during diagnosis and treatment

Diagnosis	Number (%)
STRONGkids 2-3 (moderate -risk malnutrition)	10 (62,5)
STRONGkids 4-5 (high-risk malnutrition)	6 (37,5)
Between BMI Z-score between - 1 and -1.9 (mild malnutrition)	3 (18,75)
BMI Z-score between -2 and -2.9 (moderate malnutrition)	0
BMI Z-score ≤ -3 (severe malnutrition)	1 (6,25)
3rd Month	Number (%)
BMI Z-score between -2 and -2,9 (moderate malnutrition)	2 (12,5)
BMI Z-score ≤ -3 (severe malnutrition)	4 (25)
Weight loss ≥5%	2 (12,5)
Weight loss ≥10%.	5 (31,25)
BMI Z-score is ≥1	7 (43,75)
6. Month	Number (%)
BMI Z-score between -2 and -2,9 (moderate malnutrition)	1 (6,25)
BMI Z score ≤ -3 (severe malnutrition)	4 (25)
Weight loss ≥5%	1 (6,25)
Weight loss ≥10%.	5 (31,25)
BMI Z-score is ≥1	7 (43,75)

During the diagnosis, 3 (18.75%) of the patients were in the group of mild malnutrition (BMI Z score between -1 and -1.9) and 1 (6.25%) patient was in the group of severe malnutrition (BMI Z-score below -3), and 12 patients (75%) were not malnourished according to the BMI Z-score. It was determined that two patients (12.5%) had moderate malnutrition at the 3rd month (BMI Z score between -2 and -2.9), 4 patients (25%) had severe malnutrition, 1 patient (6.25%) had moderate malnutrition at the 6th month and 4 patients (25%) had severe malnutrition. At the 3rd month after diagnosis, 5 patients (31.25%) had 10% or more weight loss, 2 patients (12.5%) had 5% or more weight loss and this was not statistically significant (p=0.808). Seven patients (43.75%) had a decrease in BMI Z-score of 1 or more. Five patients (31.25%) had 10% or more weight loss at the sixth month, 1 patient (6.25%) had 5% or more weight loss (p=0.726), and the BMI Z-score was not significant in terms of class change (p=0.726). Seven patients (43.75%) had a decrease in BMI Z-score of 1 or more.

Conclusion

Children with cancer may experience malnutrition during diagnosis and treatment and malnutrition may develop as a result of an eating disorder. Malnutrition is a pathological condition that occurs as a result of missing or unbalanced intake of one or more nutrients. This may be accompanied by energy deficiency and protein or both (16).

Anthropometric measurements are used to determine the type and degree of malnutrition. These are body weight and height (height by age, weight by age, weight by height), skin thickness, head circumference, and upper arm circumference (17). The difference in these measurement methods is between 10%-50% in malnutrition prevalence in children with cancer depending on time (during diagnosis and treatment), stage of tumor and socioeconomic status (2,5,18-20). Studies on this subject have reported different rates. Oğuz et al. (21) reported that 27% of 62 children with malignancy had malnutrition (triceps skinfold thickness <5 percentile and mid-upper arm circumference <5 percentile) at the time of diagnosis; Yarış et al. (22) reported that 29.8% of children with 47 malignancies had malnutrition (according to Waterlow and Gomez classification). Collins et al. (23-24) found nutritional deficiency (BMI<5%) at the time of diagnosis in 9 (9%) of 99 children with malignancy over 2 years of age. In our study, serum albumin levels were recorded with the weight and height measurements of the child patient at the time of diagnosis. In addition, weight and height values at the time of diagnosis, the 3rd and 6th months after diagnosis were also recorded. BMI, BMI Z-score and STRONG_{kids} score were calculated using these values and statistical comparisons were made. We detected severe malnutrition in 6 (37.5%) patients according to the STRONG_{kids} classification and severe malnutrition 1 (6.25%) patient according to the BMI Z-score classification.

STRONG_{kids} was developed by Hulst et al. (15) for children between 1 month and 16 years of age hospitalized in the Netherlands and the reliability and validity study was conducted with 424 children. High-risk disease, decreased food intake, weight loss or inadequate weight gain are questioned and the nutritional risk is graded between 0-5 and risk staging is performed according to their scores. Stage 1-3 shows patients with moderate nutritional risk and stage 4-5 shows patients with high nutritional risk. Thanks to STRONG_{kids}, high-risk patients can be identified with the answers given to the questions without the need to make anthropometric measurements. Although STRONG_{kids} was developed to determine the risk of malnutrition in hospitalized patients, recent studies have shown that it can also be used for outpatients (25). In a study conducted by Moeeni et al. (26) with 119 children hospitalized in Iran, STRONG_{kids}, PYMS (Paediatric Yorkhill Malnutrition Score) and STAMP (Screening Tool for the Assessment of Malnutrition in Pediatrics) were compared and the current malnutrition status of children was evaluated. It was found that STRONG_{kids} correlate better with anthropometric measurements than others and length of hospital stay is associated with risk status. In our study, all 16 children with newly diagnosed malignancies were found to be at risk for malnutrition. Of the patients, 10 (62.5%) were in the moderate risk (STRONG_{kids} 2-3) group, 6 (37.5%) were in the high risk (STRONG_{kids} 4-5) group. This finding supports the importance of evaluating the malnutrition status of children with cancer at the time of diagnosis.

Malnutrition status of children with cancer can also be evaluated with BMI Z-score. In the study conducted by Triarico et al. (27), it was determined that 6 (4.7%) of 126 children with cancer were malnourished according to the BMI Z-score at the time of diagnosis. In our study, 3 (18.75%) of the patients were diagnosed with mild malnutrition (between BMI Z-score-1 and -1.9) and 1 (6.25%) patient was diagnosed with severe malnutrition (below BMI Z-score-3).

Albumin synthesized by the liver provides plasma oncotic pressure, and albumin decrease is seen in infection, stress, enteropathy, chemotherapeutic agents, and liver failure. Although low albumin has been found to be associated with many diseases and mortality in the postoperative period, it reflects the effect of the disease rather than the effect of nutrition (28). In addition, the distribution of albumin in the body changes during inflammation. Dilution changes due to hydration status and also affect serum level. In a study by Gürlek et al. (29) examining 50 patients with solid tumors who received chemotherapy for one year, it was found that albumin level was lower in those with poor nutritional status than those with good nutrition status. In our study, unlike the above study, we did not find a relationship between albumin levels and nutritional status and malnutrition. This difference can be explained by the low number of patients in our study and the fact that our patients are limited to the age group between 0-36 months.

Febrile neutropenia (FN) is one of the major acute side effects of the intensive treatment process of childhood cancer. Delay in treatment may cause morbidity or even mortality (30). Causes of malnutrition in patients with FN include the disease itself, treatment-related side effects such as loss of appetite, nausea, vomiting, mucositis and fever. This may be caused by many malignancy-related (bombesin, adrenocorticotrophic hormone) and patient-infection-related (tumor necrosis factor, interleukin-1, -6, growth hormone) factors (31,32). In addition to studies showing that malnutrition increases the susceptibility to infections in children with malignancy, there are also studies showing that nutritional status does not affect the infection rate in some cancer types such as cases with solid tumors (3). Linga et al. (19) reported that FN attacks are more common in malnutrition patients in the follow-up of children with ALL (acute lymphoblastic leukemia) and NHL. In our study, it was observed that the rate of febrile neutropenia increased in patients with BMI Z-score class change in the 3rd month after diagnosis. This finding suggests that the frequency of febrile neutropenia will decrease if malnutrition is prevented.

The limitations of our study are the small number of patients and its retrospective nature. In addition, the absence of other anthropometric measurements such as skin thickness, head circumference, and upper arm circumference also reduces the value of our study.

The main point of this study is to emphasize the role of malnutrition and weight loss in the frequency of hospitalization and infection of patients with cancer in childhood. Many studies have proven that careful nutritional support helps cancer patients to tolerate treatment better.

Considering the prevalence of malnutrition in childhood cancers, nutritional evaluation must be mandatory from diagnosis and during treatment due to the effect of malnutrition and rapid weight loss on survival and infections.

In our study, we included children between 0-36 months who had a fast growth period. Most of our patients had malnutrition when they were diagnosed with cancer. In addition, we also found an increase in the frequency of infection in patients with increased malnutrition after diagnosis. Most of our patients were given treatments with high emetogenic effect, which may explain the increase in malnutrition percentile.

As a result, it is important to closely monitor the nutritional status during and after the first phase of treatment. Considering the prevalence of malnutrition in childhood cancers, nutritional evaluation must be mandatory due to the effect of malnutrition and rapid weight loss on survival and infections. More clear results can be obtained with prospective studies on this subject.

References

1. Gaynor EP, Sullivan PB. Nutritional status and nutritional management in children with cancer. *Arch Dis Child*. 2015 Dec;100(12):1169-72.
2. Bauer J, Jürgens H, Frühwald MC. Important aspects of nutrition in children with cancer. *Adv Nutr* 2011;2:67-77.
3. Sala A, Pencharz P, Barr RD. Children, cancer, and nutrition: a dynamic triangle in review. *Cancer* 2004; 100: 677-687.
4. Iniasta RR, Paciarotti I, Brougham MF, McKenzie JM, Wilson DC. Effects of pediatric cancer and its treatment on nutritional status: a systematic review. *Nutr Rev* 2015; 73: 276-295.
5. Brinksma A, Huizinga G, Sulkers E, Kamps W, Roodbol P, Tissing W. Malnutrition in childhood cancer patients: a review on its prevalence and possible causes. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;83: 249-275.
6. Rinninella E, Annetta MG, Serricchio ML, Dal Lago AA, Miggiano GA, Mele MC. Nutritional support in acute pancreatitis: from physiopathology to practice. An evidence-based approach. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 421-432.
7. Pribnow AK, Ortiz R, Báez LF, Mendieta L, Luna-Fineman S. Effects of malnutrition on treatment-related morbidity and survival of children with cancer in Nicaragua. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64.
8. Cunningham-Rundles S, McNeely DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115: 1119-1128.
9. MM, Pearson AD, Mumford DB, Price L. Effect of nutritional status on the incidence of infection in childhood cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 1993;10: 281-287.
10. Sarhill, N.F., Mahmoud, D., Walsh, K.A., Nelson, S., Komurcu, M, Davis, S, LeGrand, O., Abdullah, L. (2003). "Evaluation of Nutritional Status in Advanced Metastatic Cancer." *Support Care*,(11),652-9.
11. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5):489-95.
12. Aogi K, Takeuchi H, Saeki T, Aiba K, Tamura K, Iino K, et al. Optimizing antiemetic treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting in Japan: Update summary of the 2015 Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines for Antiemesis. *Int J Clin Oncol*. 2021 Jan;26(1):1-17.
13. Bundak R, Neyzi O. Büyüme. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric* 1, 4. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2010. s.95-111.
14. W.O (1995) Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert committee. WHO Technical Report Series No: 854, Geneva, Switzerland: World Health Organization.
15. Hulst, M Zwart H, Hop WC, Joosten KFM. Dutch national survey to test the STRONG kids nutritional risk screening tool in hospitalized children. *Clin Nutr*. 2010;29(1):106-11.
16. Kumar S, Olson DL, Schwenk WF. Part I. Malnutrition in the pediatric population. *Dis Mon* 2002;48(11):703-12.
17. McLaren DS, Read WW. Weight/length classification of nutritional status. *Lancet* 1975;2(7927):219-21.
18. Lemos Pdos S, de Oliveira FL, Caran EM. Nutritional status of children and adolescents at diagnosis of hematological and solid malignancies. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014;36:420-423.
19. Linga VG, Shreedhara AK, Rau ATK, et al. Nutritional assessment of children with hematological malignancies and their tolerance to chemotherapy. *Ochsner J*. 2012;12:197-201.
20. Andrassy RJ, Chwals WJ. Nutritional support of the pediatric oncology patient. *Nutrition*. 1998;14:124-129.
21. Oğuz A, Karadeniz C, Pelit M, Hasanoğlu A. Arm anthropometry in evaluation of malnutrition in children with cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 1999;16:35-41.
22. Yariş N, Akyüz C, Coşkun T, Kutluk T, Büyükpamukçu M. Nutritional status of children with cancer and its effects on survival. *Turk J Pediatr* 2002;44:35-9.
23. Collins L, Nayiager T, Doring N, Kennedy C, Webber C, Halton J, et al. Nutritional status at diagnosis in children with cancer I. An Assessment by Dietary Recall- Compared with BMI and Body Composition Measured by DEXA. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:299-303.
24. Inaba H, Surprise HC, Pounds S, Cao X, Howard SC, Ringwald-Smith K, et al. Effect of body mass index on the outcome of children with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2012; 118: 5989-5996.
25. Alliet PL, Verspeek L, Devolder H, Aerssens P, Achten W. Undernutrition in ambulatory children with cerebral palsy: anthropometrics vs STRONG_{kids} Nutritional Screening Tool [abstract]. In: Szajewska H, Heyman MB, editors. Abstracts from the 47th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; 2014 June 9-12; Jerusalem, Israel; *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 2014. p. S519.
26. Moeeni, V., Walls, T., Day, AS. (2012), Assessment of nutritional status and nutritional risk in hospitalized Iranian children, *Acta Paediatr*, 101(10), 446- 51.
27. Triarico S, Rinninella E, Cintoni M, Capozza MA, Mastrangelo S, Mele MC, et al. Impact of malnutrition on survival and infections among pediatric patients with cancer: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Jan;23(3):1165-1175.
28. Soeters PB, Reijven PL, van Bokhorst-de van der Shueren MA, et al. A rational approach to nutritional assessment. *Clin Nutr* 2008; 27: 706-16.
29. Gurlek Gokcebay D, Emir S, Bayhan T, Demir HA, Gunduz M, Tunc B. Assessment of nutritional status in children with cancer and effectiveness of oral nutritional supplements. *Pediatr Hematol Oncol* 2015;32(6):423-432.
30. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al; International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 10;30(35):4427-38.
31. Schoeman J. Nutritional assessment and intervention in a pediatric oncology unit. *Indian J Cancer* 2015; 52: 186-190.
32. Rinninella E, Persiani R, D'Ugo D, Pennestrì F, Cicchetti A, Di Brino E, et al. NutriCatt protocol in the Enhanced RecoveryAfter Surgery (ERAS) program for colorectal surgery: the nutritional support improves clinical and cost-effectiveness outcomes. *Nutrition* 2018; 50: 74-81.

Karotis Arter Stentleme Yapılan Hastalarda ACEF Risk Skorunun Mikroemboli Gelişimini Öngördürmedeki Rolü

The role of ACEF Risk Score in Predicting the Development of Microembolism in Patients Undergoing Carotid Artery Stenting

Ferhat S. YURDAM * 0000-0002-8494-2980

Oktay ŞENÖZ* 0000-0002-3847-7598

Samet SEVİNÇ** 0000-0001-6166-1708

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

** Mehmet Akif Ersoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

Yazışma Adresi: Ferhat S. YURDAM

Bakırçay Üniverstesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Kardiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

e-mail : fyurdam83@hotmail.com

Öz

Amaç: Karotis arter darlığı serebrovasküler olay etiyojisinde kritik öneme sahip bir hastalıktır. Bu hastalığın tedavisinde perkütan invaziv girişim ve cerrahi olarak iki seçenek mevcuttur. Her iki seçenek için de istenmeyen bir komplikasyon olan serebral embolinin öngörülmesi ve serebral emboliden kaçınılması hedeflenmektedir. ACEF risk skoru kolay ve hızlı hesaplanabilen, 3 parametreden oluşan (yaş, kreatinin, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu) prediktivitesi majör istenmeyen vasküler olaylar için kabul edilebilir derecede ilişkilendirilmiş bir skor yöntemidir. Çalışmanın amacı karotis arter darlığının stentleme yöntemi ile tedavisinde ACEF risk skorunun serebral mikroemboliyi ön gördürücülüğünü saptamaktır.

Yöntem: Karotis arter stentleme (KAS) yapılan 93 hasta ardışık olarak alındı. Hastalar kranial MRG (magnetik rezonans görüntüleme)' de serebral mikroemboli saptanmayan (Grup 1) ve saptananlar (Grup 2) olarak 2 gruba ayrılarak incelendi. ACEF risk skoru şu formül ile hesaplandı: yaş / sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) (kreatinin>2.0 ise +1 puan eklendi).

Bulgular: Çalışmamızdaki KAS yapılmış 93 hasta, grup 1 (ortalama yaş 72.7±7.2 yıl, %63 erkek) ve grup 2 (ortalama yaş 76.3±8.1 yıl, %83 erkek)' den oluşmaktaydı. Grup 1' deki hastaların sol ventrikül EF değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Grup 1: %57.7±7.2 ve Grup 2: % 50.2±7.7, p <0.001). ACEF risk skoru grup 1 lehine anlamlı yüksekti (Grup 1: 1.3±0.31 ve Grup 2: 1.5±0.35, p=0.001). ACEF risk skoru >1.45 değerinde %65 duyarlılık ve %80 özgüllük ile KAS yapılan hastalarda serebral mikroemboli için bir öngördürücü olarak saptandı (eğri altındaki ROC alanı: 0.735, %95 CI: 0.612-0.858, p=0.001).

Sonuç: KAS yapılan hastalarda basit şekilde hesaplanabilen ACEF risk skorunun yüksekliği serebral mikroembolinin öngördürücüsüdür ve girişimsel işlem öncesi bu skorun kullanılması embolik komplikasyonların engellenmesinde kolaylık sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Karotis arter stent, ACEF risk skoru, serebral mikroemboli, tahmin

Abstract

Objective: Carotid artery stenosis is a critically important disease in the etiology of cerebrovascular event. There are two options for the treatment of this disease as percutaneous invasive intervention and surgery. For both options, it is aimed to predict cerebral embolism, which is an undesirable complication, and to avoid cerebral embolism. The ACEF risk score is an easy and fast calculation method, which consists of 3 parameters (age, creatinine, left ventricular ejection fraction) and its predictivity is acceptably correlated for major adverse vascular events. The aim of the study is to determine whether the ACEF risk score predicts cerebral microembolism in the treatment of carotid artery stenosis with stenting method.

Geliş Tarihi: 17/08/2022

Kabul Tarihi: 16/10/2022

Method: 93 patients who underwent carotid artery stenting (CAS) were recruited consecutively. The patients were divided into 2 groups as those without cerebral microembolism (Group 1) and those with detected (Group 2) on cranial MRI (magnetic resonance imaging). The ACEF risk score was calculated with the following formula: age / left ventricular ejection fraction (EF) (+1 point added if creatinine >2.0).

Results: Group 1 (mean age 72.7±7.2 years, 63% male) and group 2 (mean age 76.3±8.1 years, 83% male) of 93 patients who underwent CAS in our study. The left ventricular EF values of the patients in group 1 were statistically significantly higher (Group 1: 57.7±7.2% vs Group 2: 50.2±7.7%, p<0.001). The ACEF risk score was significantly higher in favor of group 1 (Group 1: 1.3±0.31 and Group 2: 1.5±0.35, p=0.001). ACEF risk score >1.45 with 65% sensitivity and 80% specificity was found to be a predictor for cerebral microembolism in patients undergoing CAS (ROC area under the curve: 0.735, 95% CI: 0.612-0.858, p=0.001).

Conclusion: The high ACEF risk score, which can be easily calculated in patients with CAS, is a predictor of cerebral microembolism, and using this score before the interventional procedure may facilitate the prevention of embolic complications.

Keywords: Carotid artery stenting, ACEF risk score, cerebral microembolism, prediction

Giriş

Karotis arterler bilateral olarak yerleşim gösteren ve serebral kanlanmanın sağlandığı en önemli damar ağıdır. Karotis arter darlığı inme için üçte bir oranda ateroskleroz kaynaklı risk oluşturmaktadır (1). İnme ve ölüme neden olan karotis arter darlığı (ciddi derecede olan), aterosklerotik süreçte tedavi edilmemesi durumunda hasta ve ailesine olumsuz yönde etki yaratmaktadır. Mevcut tedavi seçenekleri içerisinde eski dönemlerde medikal, günümüzde ise karotis endarterektomi ve stentleme yöntemleri bulunmaktadır (2). Karotis endarterektomi (KEA) hastanın klinik özellikleri, operasyon riski ve karotis arter anatomik yapısı göz önünde bulundurulduğunda konvansiyonel seçenek olarak düşünülmekte iken (3), karotis arter stentleme işlemi cerrahi riski yüksek hastalarda daha az invaziv olarak kullanılan, komplikasyon riski emboli koruma cihazları ile engellenmeye çalışılan yaygın olarak uygulanan bir tedavi yöntemidir (4,5). Kritik karotis arter darlığı olan semptomatik olgularda, klasik tedavi olarak cerrahi endarterektomi ya da endovasküler stent implantasyonu uygulanır. Özellikle stroke geçirmiş ve klinik bulguları yerleşmiş hastalarda 4-6 haftalık bir bekleme dönemi sonrası müdahale edilmesi yaygın kabul gören yaklaşımdır (6). North America Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) ve European Carotid Surgery Trial (ECST) çalışmalarında endarterektominin medikal tedaviye üstün olduğu gösterilmiştir (7-8). Karotis endarterektomi (KEA) sonrası hastaların %5'i sekilli veya sekelsiz stroke geçirmektedir (9). International Carotid Stenting Study (ICSS) ve Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial (CREST) gibi geniş ölçekli randomize çalışmalarda KAS grubunda inme, ölüm, işlem esnasında kalp krizi (MI), KEA' ye göre daha yüksek bulunmuştur (%8,5 ve %5,2) (10-11).

Ranucci ve arkadaşları elektif kalp cerrahisi geçiren hastalarda mortaliteyi tahmin etmek için basit, üç değişkenli bir model olan yaş, kreatinin ve ejeksiyon fraksiyonu (ACEF) skorunu tanıttı (12). Daha da önemlisi, ACEF skorunun prediktif değeri, perkütan koroner girişimler (PCI) ve transkateter aort kapak implantasyonu (TAVI) uygulanan farklı hasta alt gruplarında doğrulanmıştır (13,14,15,16,17). ACEF risk skoru, sadece kısa ve uzun vadeli mortalite açısından değil, aynı zamanda majör istenmeyen vasküler olayları da tahmin edici prediktif değerler ile ilişkilidir (14,15,17,18). Bizim çalışmamızdaki amacımız klinik pratikte yaygın olarak uygulanan karotis arter darlığının stentleme yöntemi ile tedavisinde ACEF risk skorunun serebral mikroemboliyi ön gördürücü olup olmadığını saptamaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma popülasyonu

Çalışmamıza 2016 Ocak - 2018 Aralık tarihleri arasında 3. basamak eğitim araştırma hastanesinde karotis arter darlığı tanısı almış ve karotis arter stentleme yapılmış 93 hasta ardışık olarak dahil edildi. Bu hastalar karotis doppler usg ile poliklinik koşullarında etiyolojik inceleme yapılan veya semptomatik olup karotis darlığı açısından bilgisayarlı tomografik anjiyo (BTA) sırasında ciddi karotis darlığı saptanıp, karotis arter stentleme (KAS) yapılanlardan oluşmaktadır. Çalışmaya 18 ile 90 yaş arası, bazal ekg (elektrokardiogram)' si sinüs ritminde olan ve karotis arter darlığı stentleme ile tedavi edilen (semptomatik olup ≥%50 darlık bulunan veya asemptomatik olan ≥%60-99 darlık bulunan) hastalar ile rutin kan tetkikleri içerisinde böbrek fonksiyon testleri, hematolojik parametreler ve transtorasik ekokardiyografi yapılmış olanlar dahil edildi. Çalışmadan ciddi karotis arter darlığı bulunmayan (<%50 darlık), ciddi karotis arter darlığı olup stentleme ile tedavi edilmeyenler ve transtorasik ekokardiyografide orta-ciddi kapak hastalığı olanlar dışlandı. Hastaneye yatırılarak KAS yapılan hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), klinik özellikleri (komorbid hastalık öyküsü ve risk faktörleri), transtorasik ekokardiyografide modifiye simpson yöntemi ile ölçülen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), hematolojik ve biyokimyasal kan sonuçları hastane bilgi yönetim sisteminden not edildi. Hastaların klinik özelliklerinden hipertansiyon için kan basıncı >140/90 mmHg veya en az bir antihipertansif ilaç kullanmaları, diyabetes mellitus için açlık kan şekeri >126 mg/dl olması ve koroner arter hastalığı için herhangi bir koroner arterde %50' den fazla darlık saptanması kabul edildi. Kalp yetmezliği için sol ventrikül EF<%50 ve hiperlipidemi için total kolesterol >200 mg/dl değerleri referans olarak alındı.

Mevcut çalışmada geriye dönük inceleme ile KAS işlemi sırasında serebral mikroemboli geçiren ve geçirmeyen olarak 2 grupta inceleme yapılmıştır. Grup 1 hastaları serebral mikroemboli saptanmayanlar (69 hasta) iken, grup 2 hastaları (24 hasta) serebral mikroemboli saptananlardan oluşmaktaydı.

Tüm hastalar için ACEF risk skoru şu formülle hesaplandı: Yaş / Sol ventrikül EF (kreatinin>2.0 ise skora +1 olarak eklendi).

Hastaların tümünden yazılı onamları tek tek alındı. Bakırçay Üniversitesi girişimsel olmayan klinik etik kurulundan çalışma için onay alındı (Karar no:2022/678). Çalışmamız etik koşulları dünya sağlık örgütünün helsinki deklarasyonuna uygun olarak tasarlanmıştır.

Anjiyografik , tomografik ve magnetik rezonans (MR) görüntüleme

Çalışmaya alınan hastaların karotis BT anjiyografileri 256 kesit BT cihazı ile çekilmişti ve üç boyutlu rekonstrüksiyon yapılarak değerlendirildi. Arkus aortadan çıkan ana damarların çıkış sırası ve şekli göz önüne alınarak sınıflandırma yapıldı. Bu sınıflandırmada, aortik ark anomalileri ve varyasyonları Natsis ve arkadaşlarının çalışmalarında belirttikleri 8 tip olarak tanımladıkları sınıflandırma parametrelerinden alınılanarak yapıldı (19).

Anjiyografik işlemde hastalar için gerekli ön hazırlıklar ve premedikasyon yapıldı. Sağ femoral artere 7 veya 8F vasküler kılıf yerleştirildi. İşlem süresince kalp hızı ve tansiyon monitörizasyonu yapıldı. Karotis arterlerin her birine selektif olarak görüntülenebilmesi için sağ Judkins koroner kateteri ve/veya 5F Simmon kateteri kullanıldı. Karotis arterler AP ve lateral pozlardan incelendi. Hastalara perkütan girişim sırasında periferik açık hücreli stent kullanıldı. KAS işleminde hastalara işleme başlamadan önce unfraksiyone heparin 70-100 U/kg olarak intavenöz yoldan yapıldı ve uzamış vakalarda ACT bakılarak ek doz uygulama yapıldı. Hastalara kullandıkları antiagregan tedavi durumları gözetilerek, kullanmayan hastalara ikili antitrombositör (yükleme dozları: asetilsalisilik asit 300 mg ve klopidoğrel 600 mg) tedavileri başlandı. Stentleme işlemi sırasında emboli koruma cihazı kullanımları proksimal (EmboShield[®], Abbott Vascular, IL, USA) ve distal (Mo.Ma, Medtronic, Minneapolis MN, USA) olarak yerleşimlerine göre kayıt edildi. Aynı zamanda işlemde girişim yapılan damar, girişim yapılan karotis arterin hangi tip arkus aortadan çıktığı, işlem sırasında kullanılan kontrast madde miktarı, işlemdeki floroskopi süresi ve pre-postdilatasyon uygulaması anjiyografi kayıtlarından elde edildi. Hastaların KAS işlemi sırasında serebral mikroemboli olup olmadığı, işlemden 48 saat sonra asemptomatik olsa dahi tüm hastalara çekilen kraniyal MRG (magnetik rezonans görüntüleme) ve difüzyon MR raporlarından elde edildi. Tüm MRG raporları tecrübeli bir radyolog tarafından yazıldığı hastane görüntüleme sisteminden (PACS) kontrol edildi.

KAS sonrası klinik takip

KAS işlemi sonrası koroner yoğun bakım koşullarında takip edilen hastalarda 1 gün boyunca hemodinamik parametreleri (tansiyon, nabız, bilinç durumları, konuşmada aksaklık, baş ağrısı, görme kaybı, ekstremiteler hareket kısıtlılığı vb.) yakın olarak izlendi. Hastalarda herhangi bir nörolojik belirti veya bulgu saptanması halinde acil olarak nöroloji uzmanından görüş istenerek takipleri tamamlandı.

İstatistiksel analiz

Spss Windows sürüm 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak istatistiksel analiz yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımı normalliği Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak kontrol edildi.

Sürekli değişkenler için student t testi kullanılarak ortalama $\pm$ standart sapma (SD), kategorik değişkenler ise ki-kare testi kullanılarak sayı ve sıklık olarak rapor edildi. KAS yapılan hastalarda serebral mikroemboliyi tahmin etmek için ROC (receiving operating characteristics) eğrisi analizi ile optimum cut-off değerleri belirlendi. P değeri 0.05 altındakiler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamızda KAS yapılmış 93 hastanın, grup 1 (ortalama yaş 72.7 $\pm$ 7.2 yıl, %63 erkek) ve grup 2 (ortalama yaş 76.3 $\pm$ 8.1 yıl, %83 erkek) verileri incelendi. Grup 1 ve 2' deki hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0.1 ve p=0.12). Mevcut çalışmadaki hastaların; %73' ünde hipertansiyon (n=68), %37' sinde diyabetes mellitus (n=35), %4' ünde kalp yetmezliği (n=4), %29' unda koroner arter hastalığı (n=27), %31' inde hiperlipidemi (n=29), %58' inde vasküler hastalık öyküsü (n=54), %36' sında stroke (inme) öyküsü (n=34) vardı. Karotis arter darlığı için semptom tarif edenlerin oranı %62 (n=58) idi. Grup 1' deki hastaların sol ventrikül EF değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Grup 1: % 57.7 $\pm$ 7.2 ve Grup 2: % 50.2 $\pm$ 7.7, p < 0.001). ACEF risk skoru için grup 1' de anlamlı yüksekti (Grup 1: 1.3 $\pm$ 0.31 ve Grup 2: 1.5 $\pm$ 0.35, p=0.001). Hastaların Tablo 1' de demografik verileri, komorbid hastalıkları, sol ventrikül EF değeri, ACEF risk skoru ve kan sonuçları ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 1. Klinik özellikler, komorbid hastalıklar ve demografik veriler

Veriler	Grup 1 (n=69)	Grup 2 (n=24)	p değeri
Yaş (Ortalama $\pm$ SS)	72.7 $\pm$ 7.2	76.3 $\pm$ 8.1	0.1
Erkek cinsiyet, n(%)	44(63)	20(83)	0.12
Hipertansiyon, n(%)	53(76)	15(62)	0.17
Diabetes mellitus, n(%)	28(40)	7(29)	0.32
Kalp yetmezliği, n(%)	2(2)	2(8)	0.25
Koroner Arter Hastalığı, n(%)	20(28)	7(29)	0.98
Hiperlipidemi, n(%)	21(30)	8(33)	0.79
Vasküler Hastalık, n(%)	41(59)	13(54)	0.65
Stroke (inme) öyküsü, n(%)	25(36)	9(37)	0.91
Semptom tarif eden, n(%)	41(59)	17(70)	0.27
Beyaz küre sayısı, x10 ³ /L	8.7 $\pm$ 2	7.9 $\pm$ 2.3	0.14
Hemoglobin, gr/dl	13.1 $\pm$ 1.9	13.1 $\pm$ 1.5	0.99
Trombosit sayısı, x10 ³ /L	285 $\pm$ 96	260 $\pm$ 50	0.26
Glukoz, mg/dl	130 $\pm$ 68	103 $\pm$ 49	0.14
Kreatinin, mg/dl	0.92 $\pm$ 0.36	0.91 $\pm$ 0.3	0.55
Total kolesterol, mg/dl	162 $\pm$ 52	186 $\pm$ 51	0.11
Trigliserid, mg/dl	150 $\pm$ 96	192 $\pm$ 84	0.11
HDL, mg/dl	45 $\pm$ 27	31 $\pm$ 12	0.07
LDL, mg/dl	95 $\pm$ 44	115 $\pm$ 39	0.11
Sol ventrikül EF, (%)	57.7 $\pm$ 7.2	50.2 $\pm$ 7.7	<0.001
ACEF skoru	1.3 $\pm$ 0.31	1.5 $\pm$ 0.35	0.001

p<0.05 olan değerler koyu renkle gösterilmiştir.

n: hasta sayısı, SS: standart sapma, EF: ejeksiyon fraksiyonu, ACEF: age creatinin ejection fraction, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, Grup 1: serebral mikroemboli saptanmayanlar, Grup 2: serebral mikroemboli saptananlar.

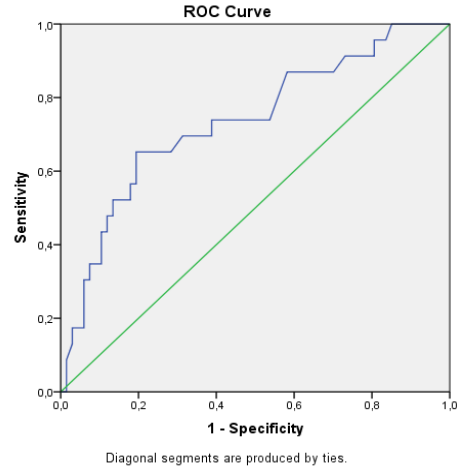
Çalışmadaki hastalara KAS işlemi, %50 si sağ ICA (internal karotis arter) (n=47) ve diğer yarısı sol ICA' ya (n=46) yapılmıştı. Grup 1 ve 2' deki hastalara verilen kontrast madde miktarı sırasıyla (156±55 ml), (155±56 ml) iken istatistiksel fark yoktu (p=0.92). Grup 1' deki hastaların işlem süresi (16.1±8.7) iken grup 2' nin (22±11.4) dakika olup anlamlı olarak grup 2' de süre uzundu (p=0.02). Hastaların %76'sında tip 1 (n=70), %14' ünde tip 2 (n=13) ve %10' unda tip 3 (n=9) arkus aorta vardı (üç tip için p<0.001 olarak anlamlıydı). İşlem sırasında emboli koruma cihazı kullanımı sayesinde kullanılmayanlara kıyasla istatistiksel olarak serebral emboli daha azdı (p=0.04). Tablo 2' de KAS işlemi ile ilgili perioperatif değişkenler ve bulgular verilmiştir.

Tablo 2. KAS işlemi sırasında ve sonrasındaki girişimle ilgili veriler

Veriler, (Ortalama±SS)	Grup 1 (n=69)	Grup 2 (n=24)	p değeri
Girişim yapılan damar, n(%)			
Sağ ICA	35(50)	12(50)	0.95
Sol ICA	34(50)	12(50)	
Girişim sırasında kontrast miktarı, mL	156±55	155±56	0.92
Girişim floroskopi süresi, dakika	16.1±8.7	22±11.4	0.02
Arkus aort tip lokalizasyonu			
Tip 1	60(87)	10(41)	<0.001
Tip 2	4(5)	9(37)	
Tip 3	4(5)	5(21)	
Girişim öncesi iskemik emboli, n(%)	66(95)	20(83)	0.07
Girişim sırasında, n(%)			
Predilatasyon	15(21)	4(16)	0.77
Postdilatasyon	51(73)	14(58)	0.19
Emboli koruma cihazı kullanımı, n(%)			
Proksimal	5(7)	2(8)	0.04
Distal	54(78)	13(54)	
Emboli koruma yok	10(14)	9(37)	
Bradikardi	16(23)	1(4)	0.06
Asistoli	1(1)	0	1
Hipotansiyon	15(21)	1(4)	0.06
Ölüm	0	1(4)	0.25

p<0.05 olan değerler koyu renkle gösterilmiştir.

n: hasta sayısı, SS: standart sapma, ICA: internal karotis arter, Grup 1: Karotis girişim esnasında mikroemboli saptanmayanlar, Grup 2: Karotis girişim esnasında mikroemboli saptananlar



Resim-1: ROC eğrisi ACEF risk skoru dağılımının optimal cut-off değerlerinin analizi

Tartışma

Bu çalışmada ACEF risk skorunun KAS yapılan hastalarda serebral mikroemboliyi öngördüğü gösterildi. Perkütan girişime bağlı meydana gelen emboliyi kolay ve hızlı ulaşılabilir bir skorlama ile tahmin etmenin olay insidansı açısından kritik hastaları tespit etmede faydalı olduğu düşünülmektedir. Bu basit puanlama yöntemi (yaş, kreatinin ve EF), KABG veya PCI (perkütan koroner girişim) uygulanan hastalarda test edilmiş ve sonucu tahmin etmede değerli olduğu kanıtlanmıştır. Ek olarak, ACEF skorunun PCI sonrası akut böbrek zedelenmesinin iyi bir tahmin edicisi olduğu bildirilmiştir (20). ACEF skoru operatif mortalite riskini değerlendirdikten sonra farklı amaçlarda kullanılmaya başlanmıştır. LEADERS çalışmasında (21), 1208 perkütan koroner girişim (PCI) geçiren hasta için ACEF puanı hesaplanmış ve 1 yıllık takipteki ACEF skorları derecelendirilmiştir. Yüksek ACEF skoru olan hastalarda miyokard infarktüsü, ölüm, muhtemel ve muhtemel yüksek riskte stent trombozu oranı daha yüksek bulunmuştur.

Yaşla ilgili bir dizi çalışma (TAVI yapılan hastalardaki ACEF skoru ile) prognostik durum hakkında hala tartışmalı (21-23) olsa da serebral emboli açısından yaş doğrudan bir risk faktörüdür (24,25). Hem aterosklerotik süreç hem de tromboemboliye yatkınlık oluşumu açısından kritik öneme sahiptir. Güner ve ark.larının yaptığı bir çalışmada literatürde bildirilen bulgularla uyumlu olarak ileri yaş ile serebral embolik olaylar (örneğin, GİA veya inme) arasında anlamlı bir ilişki gözlemlendi (26). Yaşa bağlı kırılma; hastalığa karşı savunmasızlık ve perioperatif sonuçların yararlı bir öngördürücüsü anlamına gelir.

Akut böbrek zedelenmesinde (AKI: akut kidney injury) ACEF skoru ile ilgili yapılan çalışmalardan birinde (27), bu skurun renal hasarı öngördürücü olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Avcı ve ark.larının yaptığı abdominal aort anevrizmalı 133 hastadan oluşan bir çalışmada ise ACEF skoruna ek olarak, kontrast madde hacminin de AKI gelişiminin bağımsız bir öngörücüsü olduğu bulunmuştur (28).

ROC (receiving operating characteristic) eğrisi analizi ACEF risk skoru>1.45 değerinin %65 duyarlılık ve %80 özgüllük ile serebral mikroemboliyi öngördüğünü ortaya çıkardı (Eğri altındaki alan [EAA] 0.735, %95 CI: 0.612-0.858, p=0.001) (Resim-1).

Yine Capodanno ve ark.larının koroner kateterizasyon uygulanan 706 hastada yapılmış bir çalışmada ACEF risk skorunun AKI' nin öngördürücüsü olduğu saptanmıştır (29).

Senoz ve ark. yaptığı bir çalışmada, akut serebrovasküler olay geçiren hastalarda ACEF risk skoru ile aritmi gelişimini öngörülebileceği saptanmıştır (30).

ACEF risk skorunda değerlendirilen son parametre de sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonudur. Kalp ve beyin etkileşimi, kalp yetmezliğinde (HF) iyi bilinen bir durumdur ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu inme ve kognitif bozukluk için artmış risk oluşturur. Konjestif kalp yetmezliğinin kardiyak atımda azalmaya neden olarak iskemik beyin bölgelerinin otopregülasyon kapasitesini düşürdüğü ve dolayısıyla serebral kan akımını azalttığı anlaşılmıştır (31). Transkraniyal Doppler (TCD), serebral kan akışı hakkında değerli bilgiler sağlar ve serebrovasküler olay riskini belirlemek için kullanılabilecek mikroembolik sinyalleri tespit eder. Bununla birlikte, EF'si azalmış kalp yetmezliği hastalarında serebral kan akımı hakkında daha az şey bilinmektedir. 46 kalp yetmezliği ve 26 kontrol grubundan oluşan 72 hastalık bir serebral kan akımı çalışmasında EF değeri azalmış hastalarda daha düşük serebral kan akım hızı olduğu saptanmıştır (32). Düşük EF' li kalp yetmezliği serebral emboli için önemli bir predispozan durum olarak bilinir, bizim çalışmamızda da sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşük grupta ACEF risk skoru daha yüksek olarak serebral mikroemboliyi öngördüğü bulunmuştur.

Aortik ark tipi de dahil olmak üzere karmaşık vasküler anatomisinin, nörolojik komplikasyon riskini artırdığı bilinmektedir (25,33-34) ve karotis arter kanülasyonu ile ilişkili teknik zorluğa katkıda bulunmaktadır (35).

Ancak son zamanlardaki çalışmalar aortik ark tipi ile serebral emboli arasında korelasyon göstermedi (33). Bizim çalışmamızda ise aortik ark tipine göre mikroemboli iki grup arasında anlamlı farklı bulundu.

Bazı çalışmalar göstermiştir ki, perioperatif veriler (kontrast madde miktarı, floroskopi süresi ve filtre cihazı kullanımı vb) ile hastane içi istenmeyen olaylar arasında bir ilişki vardır (25,36,37). KAS işlemi sonrası serebral mikroemboli yüksek insidans göstermesine rağmen, emboli koruma cihazları KAS sonrası serebral emboli riskini önemli ölçüde azaltır (36,38). Şimdiki çalışmamızda da emboli koruma cihazı kullanımı ile mikroembolinin daha az görüldüğü önceki çalışmalarla korele saptanmıştır.

Çalışma kısıtlılıkları

Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif oluşu yanı sıra, küçük çaplı serebral mikroemboli geçiren (24 hasta) bir hasta grubunu içermesi ve hastaların mevcut kullandıkları ilaçlara erişim eksikliği kısıtlılıkları bulunmaktaydı. Çalışmamızın daha fazla hasta grubunda yapılarak desteklenmeye ihtiyacı vardır.

Sonuç

KAS yapılan hastalarda basit şekilde hesaplanabilen ACEF risk skorunun yüksekliği serebral mikroembolinin öngördürücüsüdür ve girişimsel işlem öncesi bu skorun kullanılması embolik komplikasyonların engellenmesinde kolaylık sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaides A, Fernandes e Fernandes J, et al. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37(4 Suppl):1-19.
2. Dumont TM, Rughani AI. National trends in carotid artery revascularization surgery. *J Neurosurg* 2012;116:1251-1257.
3. Higashida RT, Meyers PM, Phatourous CC, Connors JJ 3rd, Barr JD, Sacks D; Technology Assessment Committees of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology and the Society of Interventional Radiology. Reporting standards for carotid artery angioplasty and stent placement. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 421-2.
4. Brott TG, Hobson RW, Howard G, et al. Stenting vs endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11-23.
5. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, et al. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;358:1572-1579.
6. Ozskinis G, Pukacki F, Juszkat R, Weigele JB, Gabriel M, Krasinski Z, Zieliński M, Krejza J. Restenosis after carotid endarterectomy: incidence and endovascular management. *Interv Neuroradiol*. 2007 Dec;13(4):345-52.
7. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-87.
8. International Carotid Stenting Study investigators, Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*.
9. Faries PL, Chaer RA, Patel S, et al. Current management of extracranial carotid artery disease. *Vasc Endovasc Surg*. 2006;40:165-75.
10. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mish-kel GJ, et al. Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-501.
11. Boztosun, B., Can, M. M., & Kocabay, G. Karotis arter endarterektomisine karşı karotis artere stent: Bugün nerede duruyoruz? *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 2012;40(7):642-9.
12. Ranucci M, Castelvécchio S, Menicanti L, et al. Risk of assessing mortality risk in elective cardiac operations: age, creatinine, ejection fraction, and the law of parsimony. *Circulation* 2009; 119: 3053-61.
13. Capodanno D, Marcantoni C, Ministeri M, et al. Incorporating glomerular filtration rate or creatinine clearance by the modification of diet in renal disease equation or the Cockcroft-Gault equations to improve the global accuracy of the Age, Creatinine, Ejection Fraction [ACEF] score in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2013; 168: 396-402.
14. Biondi-Zoccai G, Romagnoli E, Castagno D, et al. Simplifying clinical risk prediction for percutaneous coronary intervention of bifurcation lesions: the case for the ACEF (age, creatinine, ejection fraction) score. *EuroIntervention* 2012; 8: 359-67.
15. Wykrzykowska JJ, Garg S, Onuma Y, et al. Value of age, creatinine, and ejection fraction (ACEF score) in assessing risk in patients undergoing percutaneous coronary interventions in the 'All-Comers' LEADERS trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4: 47-56.
16. Zbronski K, Huczek Z, Puchta D, et al. Outcome prediction following transcatheter aortic valve implantation: multiple risk scores comparison. *Cardiol J* 2016; 23: 169-77.
17. Palmerini T, Caixeta A, Genereux P, et al. Comparison of clinical and angiographic prognostic risk scores in patients with acute coronary syndromes: analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trial. *Am Heart J* 2012; 163: 383-91, 391.
18. Ando G, Morabito G, de Gregorio C, et al. The ACEF score as predictor of acute kidney injury in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2013; 168: 4386-7.
19. Natsis K, Tsiouridis I, Didagelos M, Fillipidis A, Vlassis K, Tsikaras P. Anatomical variations in the branches of the human aortic arch in 633 anigraphies: clinical significance and literature review. *Surg Radiol Anat*. 2009;31(5):319-23.
20. D'Ascenzo F, Ballocca F, Moretti C, Barbanti M, Gasparetto V, Mennuni M, et al. Inaccuracy of available surgical risk scores to predict outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2013; 14: 894-898.
21. Feldman DN, Gade CL, Slotwimer AJ, Parikh M, Bergman G, Wong SC, et al. Comparison of outcomes of percutaneous coronary interventions in patients of three age groups (<60, 60 to 80, and >80 years) (from the New York State Angioplasty Registry). *Am J Cardiol* 2006; 98: 1334-1339.
22. Shaw JA, Andrianopoulos N, Duffy S, Walton AS, Clark D, Lew R, et al. Renal impairment is an independent predictor of adverse events post coronary intervention in patients with and without drug-eluting stents. *Cardiovasc Revasc Med* 2008; 9: 218-223.
23. Keelan PC, Johnston JM, Koru-Sengul T, Detre KM, Williams DO, Slater J, et al. Comparison of in-hospital and one-year outcomes in patients with left ventricular ejection fractions <or=40%, 41% to 49%, and >or=50% having percutaneous coronary revascularization. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1168-1172.
24. Karaduman BD, Ayhan H, Keleş T, Bozkurt E. Efficacy and safety of carotid artery stenting: Experience of a single center *Türk Kardiyol Dern Ars* 2020;48:646-55.
25. Güner A, Çelik Ö, Topel Ç, Arif Yalçın A, Kalçık M, Uzun F, et al. The effect of complex vascular anatomy on silent new ischemic cerebral lesions in carotid artery stenting procedures (from the COMPLEX-CAS Trial). *Vascular* 2021;17085381211010016.
26. GÜNER, Ahmet, et al. "Prognostic Nutrition Index May Predict Cerebral Embolic Events Following Carotid Artery Stenting Procedure." *Koşuyolu Heart Journal* 25.1: 40-49.
27. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, et al. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann Intern Med* 2009;150:170-7.
28. Avci, Yalcin, et al. "A simplified acute kidney injury predictor following endovascular aortic repair: ACEF score." *Vascular* (2022): 17085381211059403.
29. Capodanno, Davide, et al. "Risk prediction of contrast-induced nephropathy by ACEF score in patients undergoing coronary catheterization." *Journal of cardiovascular medicine* 17.7 (2016): 524-529.
30. Şenöz O, Kış M, Güzel T. Akut Serebrovasküler Olay Geçiren Hastalarda ACEF Risk Skoru ile Aritmi Gelişimi Arasındaki İlişki, İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2022; 26(2), 183-189.
31. Şengün İŞ, Kutluk K, Ergör G. Atrial Fibrilasyonlu İskemik İnme Hastalarında İnme Alt Tipleri ve Diğer Risk Faktörleri, Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Dergisi 2004;18:133-9.
32. Babayigit, E., et al. "P4518 Cerebral blood flow is lower in heart failure patients with reduced ejection fraction." *European Heart Journal* 40.Supplement_1 (2019): ehz745-0911.
33. Xu X, Feng Y, Bai X, Ma Y, Wang Y, Chen Y, et al. Risk factors for silent new ischemic cerebral lesions following carotid artery stenting. *Neuroradiology* 2020;62:1177-84.
34. Conway AM, Nguyen Tran NT, Qato K, Ehidom C, Stoffels GJ, Giongola G, et al. Complexity of aortic arch anatomy affects the outcomes of transcatheter artery revascularization versus transfemoral carotid artery stenting. *Ann Vasc Surg* 2020;67:78-89.
35. Huibers A, Calvet D, Kennedy F, Czuringa-Kovács KR, Featherstone RL, Moll FL, et al. Mechanism of procedural stroke following carotid endarterectomy or carotid artery stenting within the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50:281-8.
36. Bijuklic K, Wandler A, Hazizi F, Schofer J. The PROFI Study (prevention of cerebral embolization by proximal balloon occlusion compared to filter protection during carotid artery stenting): a prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1383-9.
37. Naggara O, Touzé E, Beyssen B, Trinquart L, Chatellier G, Meder JF, et al. Anatomical and technical factors associated with stroke or death during carotid angioplasty and stenting: results from the endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3S) trial and systematic review. *Stroke* 2011;42:380-8.
38. Akkaya E, Vuruskan E, Gul ZB, Yildirim A, Pusuroglu H, Surgit O, et al. Cerebral microemboli and neurocognitive change after carotid artery stenting with different embolic protection devices. *Int J Cardiol* 2014;176:478-83.

Balçova İlçesinde Toplumun ve Dokuz Eylül Üniversitesinde Sağlık Personellerinin Sepsis Hakkındaki Farkındalık, Bilgi Düzeyleri Ve Tutumlarının Değerlendirilmesi: Bir Anket Çalışması

Evaluation of the Awareness, Knowledge Levels and Attitudes of the Society in the District of Balçova and the Health Personnel at Dokuz Eylül University about Sepsis: A Survey Study

Ruslan GASIMOV* 0000-0002-2018-8755

Uğur KOCA* 0000-0002-2949-4265

Volkan HANCI* 0000-0002-2227-194X

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

Öz

Giriş: Çalışmamızın amacı Balçova ilçesindeki toplumun sepsis hakkındaki bilgi düzeyleri ve tutumlarının; Dokuz Eylül Üniversitesindeki sağlık personellerinin sepsisin yeni tanı ve tedavi klavuzları konusundaki farkındalık düzeylerinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulundan etik onamı alınması ardından yapıldı. Çalışmanın ilk kısmında Balçova ilçesinde toplumun “sepsis” konusundaki farkındalık, bilgi düzeyleri ve tutumlarının belirlenmesi için 10 soruluk anket uygulandı. Diğer kısmında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesindeki hekim ve hemşirelerin “sepsis” konusundaki farkındalık, bilgi düzeyleri ve tutumlarının belirlenmesi için 24 soruluk bir anket uygulandı. Çalışmamızın verileri SPSS 24.0 istatistik paket programına girilerek analiz edildi.

Bulgular: Çalışmamızda Balçova bölgesinde halkın sepsisi duyma oranı %57,5 iken, sepsis bilgisi sorgulamasında ortalama %37 oranında, sepsis belirtileri sorgulamasında ortalama %28,9 oranında doğru yanıt verdikleri belirlenmiştir. Çalışmanın ikinci kısmında, Dokuz Eylül Üniversitesi hastanesindeki sağlık çalışanlarının %61,8’inin hızlı sepsis tanı skorunu, %56,3’ünün ise sepsis 3’e göre tanı kriterlerini bildiği belirlenmiştir.

Sonuç: Sepsis gibi hızlı tanı konulması gereken bir durumda halkın sepsis belirtilerini, sağlık çalışanlarının ise tanı kriterlerini yüksek oranlarda bilmesi oldukça önem taşımaktadır. Çalışmamızın sonuçları, sepsis eğitiminin farklı düzeylerde de olsa, toplumun her kesimine ve sağlık çalışanlarına kesintisiz olarak yapılması gerektiğini ve toplum geneli ile sağlık çalışanları arasında sepsis farkındalığının artırılmasına ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, sepsis-3, toplum, hekim, hemşire, farkındalık, bilgi

Abstract

Introduction: The aim of our study is to determine the knowledge levels and attitudes of the society in Balçova district about sepsis; the awareness level of healthcare personnel at Dokuz Eylül University about the new diagnosis and treatment guidelines of sepsis.

Materials and Methods: In the first part of the study, a questionnaire was applied to determine the awareness, knowledge levels and attitudes of the society about "sepsis" in Balçova district. In the other part of the study, a questionnaire was applied to determine the awareness, knowledge levels and attitudes of the healthcare personnel about "sepsis" in Dokuz Eylül University Hospital.

Results: The rate of sepsis knowledge was determined as 57.5% in Balçova. An average of 37% of the study group answered correctly in the questioning of sepsis information. An average of 28.9% of the study group answered correctly in the questioning of sepsis symptoms.

Yazışma Adresi: Volkan HANCI

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Balçova, İzmir

e-mail: vhanci@gmail.com

Geliş Tarihi:17/08/2022

Kabul Tarihi: 25/10/2022

In the second part of the study, determine the awareness, knowledge levels and attitudes of the healthcare personnel about "sepsis". 61.8% of the health workers who participated in the survey, had enough knowledge about rapid sepsis diagnosis score, while 56.3%, correctly defined the diagnostic criteria according to sepsis 3.

Conclusion: In a situation such as sepsis that needs to be diagnosed quickly, it is very important for the public to know the symptoms of sepsis and for healthcare professionals to know the diagnostic criteria with higher rates. These results show that sepsis education should be provided to all segments of the society and healthcare workers.

Keywords: Sepsis, sepsis-3, society, physician, nurse, awareness, knowledge

Giriş

Sepsis, konağın enfeksiyona karşı verdiği kontrolsüz sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanmaktadır. Sepsis tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen, halen önemli bir sağlık sorunu olarak ciddi bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir (1-6). Etiyolojisi, enfeksiyon veya enfeksiyon dışı nedenlerden kaynaklanabilir. En sık sorumlu olan enfeksiyon etmenleri arasında pyelonefrit, pnömoni, peritonit, kolanjit, sellülit ve menenjit sıralanabilir (5-9). Sepsisin tanısı erken konulmalı, tedavisi ise mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Sepsisin tedavisi organlarda oluşabilecek ikincil hasarı önlemeye ve düzeltmeye yönelik şekilde geniş kapsamlı olarak planlanmalıdır (3-13). Yüksek mortalite oranları ile seyreden sepsis, 1990'lı yılların başına dek bakteriyemi, sepsis sendromu, septisemi gibi tanımlarla ifade edilmiştir. Bu durum klinik, laboratuvar tanımlarında karmaşaya ve bilimsel iletişimde uyumsuzluklara neden olmaktaydı. Ağustos 1992'de Chicago'da, Amerikan göğüs hastalıkları uzmanları (American College of Chest Physicians) ve Yoğun bakım komitesi (The Society of Critical Care Medicine) tarafından bir "Uzlaşma Konferansı" yapılmış ve bazı kavramlar günümüzde de kullanılmaya devam ettiği şekilde tanımlanmıştır (1-4). Bununla birlikte Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM) ve Kritik Bakım Derneği (SCCM) Sepsis 3 isimli toplantıda sepsis ile ilgili tanımları değiştirme kararı aldı ve 23 Şubat 2016'da JAMA'da yayımlanan makale ile Sepsis-3 tanı kriterlerini yayınlamıştır (2). Mart 2017 tarihinde ise Intensive Care Medicine dergisinde yeni Sepsis Tedavi klavuzu yayınlanmıştır (4).

Çalışmamız birbirinden bağımsız olarak düzenlenen ve değerlendirilen iki farklı anket çalışmasından oluşmaktadır. İlk anketimizin amacı Balçova ilçesindeki toplumun sepsis hakkındaki bilgi düzeyleri ve tutumlarının belirlenmesidir. İkinci anketimizin amacı ise Dokuz Eylül Üniversitesindeki sağlık personellerinin sepsisin yeni tanı ve tedavi klavuzu konusundaki bilgi ve farkındalık düzeylerinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız dizayn olarak birbirinden bağımsız olarak düzenlenen ve değerlendirilen, yüz-yüze yöntem ile uygulanan iki farklı anket çalışmasından oluşmaktadır. Çalışmamız için Dokuz Eylül Üniversitesi girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulundan 16.09.2019 tarihinde 2019/23-25 karar numarası ile etik onamı alındı.

Çalışmamızın ilk kısmı oluşturan anket çalışmamızda, İzmir ili, Balçova ilçesinde toplumun "sepsis" konusundaki farkındalık, bilgi düzeyleri ve tutumlarının belirlenmesi amaçlandı. Bu amaçla oluşturulan anket İzmir ili Balçova ilçesinde yaşayan 18 yaş üzeri ve çalışmaya katılmayı kabul eden kişilerle yüz yüze görüşülerek uygulandı. Anket formu ile katılımcıların demografik verileri, sepsis belirtileri ile ilgili bilgileri (ateş, taşikardi, taşipne, hipotansiyon, ani bilişsel bozukluk, enfeksiyon varlığı), daha önceki sepsis deneyimleri, sepsis konusundaki bilgileri 10 soruluk bir anket formu aracılığı ile belirlenip kayıt edildi (14) (Ek-1).

Çalışmanın ikinci kısmını oluşturan anket çalışmasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde görev yapan hekim ve hemşirelerin "sepsis" konusundaki farkındalık, bilgi düzeyleri ve tutumlarının belirlenmesi amaçlandı. Bu amaçla oluşturulan anket Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesindeki hekim ve hemşire 18 yaş üzeri ve çalışmaya katılmayı kabul eden kişilerle yüz yüze görüşülerek uygulandı. Katılımcıların demografik verileri, yeni sepsis kriterleri ve sepsis konusundaki bilgileri 24 soruluk bir anket formu aracılığı ile belirlenip kayıt edildi. Doğru sepsis bilgileri sepsis-3 tanı klavusu (2016) ve sepsis tedavi klavuzu (2017) göz önüne alınarak belirlendi (2, 4) (Ek-2).

Araştırma anket formunu doldurmayı istemeyen kişiler çalışmanın dışlanma kriterini oluşturmaktadır.

Örneklem sayısı analizi

Çalışmamızın örneklem sayısı power analiz yapılarak belirlenmiştir.

Çalışmamızın ilk anketi olan ve Balçova ilçesinde halka yönelik olarak yapılacak anket çalışmamız için, geçmiş çalışmalarda belirlenen %45 sıklık öngörüsü (14), %80 güç ve %95 güven aralığı ile, çalışmaya dahil edilecek olgu sayısı 154 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızın ikinci anketi olan ve sağlık çalışanları ile ilgili anketimizde, geçmiş çalışmalarda sağlık çalışanlarının sepsis konusunda bilgi düzey oranı olan %59 (15) alınarak, %80 güç, %95 güven aralığında en az 130 kişinin çalışmaya dahil edilmesi gerektiği hesaplanmıştır.

İstatistik analiz

Çalışmamızın verileri SPSS 24.0 istatistik paket programına girilerek analiz edildi. Devamlı değerler alan veriler Ortalama $\pm$ Standart sapma; sıklık belirten veriler sayı ve yüzde (n, %) olarak belirtildi. Devamlı değerler alan verilerin dağılım paterni Kolmogorov Smirnov testi ile belirlenmesi ardından, dağılım paterni ve grup sayısına göre, devamlı değerler alan verilerin analizinde Student t testi, One Way ANOVA testi, Kruskal Wallis testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Sıklık belirten verilerin analizinde ki kare ve Fisher kesinlik testi kullanıldı. p değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Bulgular

Balçova İlçesinde Toplumun Sepsis Farkındalığı

Çalışmamızın ilk bölümünde Balçova ilçesinde toplumun sepsis konusunda farkındalık, bilgi düzeyleri ve tutumlarının değerlendirilmesi amacıyla toplam 200 kişiye yüz-yüze anket uygulaması yapıldı. Çalışmaya katılanların ortalama yaşı 39,07±17,68'di. Çalışmada 111 (%55,5) erkek, 89 (%44,5) kadın yer aldı (Tablo1).

Tablo 1. Katılımcıların Demografik Özellikleri

Yaş (yıl)	39,07±17,68
Erkek/Kadın(n)	111(%55.5) / 89(%44.5)
Eğitim Durumu (n)	
- İlkokul	19 (%9,5)
- Ortaokul	19 (%9,5)
- Lise	55 (%27,5)
- Yüksekokul	15 (%7,5)
- Üniversite	77 (%38,5)
- Yüksek lisans	15 (%7,5)
Meslek (n)	
- Memur	33 (%16,5)
- İşçi	47 (%23,5)
- Serbest meslek	31 (%15,5)
- Emekli	31 (%15,5)
- Ev hanımı	17 (%8,5)
- Öğrenci	41 (%20,5)

Anket sorgulamasında sepsis bilinme oranı %57,5 (115 kişi) olarak saptanmıştır. Sepsise karşı aşı durumunun sorgulanması sadece %16 (32 kişi) oranında evet cevabı almıştır (Tablo 2).

Sepsis bilgisi sorgulamasında çalışma grubunun doğru yanıt oranı ortalama %37 (%27,5-%45) olarak belirlenmiştir. Farklı sorularda yanlış cevaplama oranı %27,5-%42, bilinmeme oranı %22,5-%40,5 arasında değişiklik göstermektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Sepsis Bilgisi

	Evet	Hayır	Bilmiyorum
Sepsisi olan bir hastanın hemen acil servise başvurusu gereklidir	90 (%45)	65 (%32,5)	45 (%22,5)
Sepsis yoğun bir alerjik reaksiyondur	84 (%42)	67 (%33,5)	49 (%24,5)
Sepsis vücudun yoğun şekildeki bağışıklık tepkisinden kaynaklanır	55 (%27,5)	76 (%38)	69 (%34,5)
Sepsis, hastanelerde çok ilaca dirençli süper bakterilerden kaynaklanır	71 (%35,5)	70 (%35)	59 (%29,5)
Sepsis akciğer iltihabı nedeniyle olabilir	82 (%41)	69 (%34,5)	49 (%24,5)
Sepsis gripten kaynaklanabilir	81 (%40,5)	68 (%34)	51 (%25,5)
Kalp krizinden ölüm oranı sepsisten sonraki ölüm oranından daha yüksek mi?	55 (%27,5)	88 (%44)	57 (%28,5)
Sepsisli hasta sayısı meme kanseri hastasından daha fazla mı ?	58 (%29)	61 (%30,5)	81 (%40,5)

Sepsis belirtileri sorgulamasında çalışma grubunun ortalama doğru cevap oranı %28,9 (%20,5-%42,5) olarak belirlenmiştir. Farklı sorularda yanlış cevaplama oranı %23-%41,5, bilinmeme oranı %27,5-%41,5 arasında değişiklik göstermektedir (Tablo3).

Tablo 3. Sepsis Belirtileri

	Evet	Hayır	Bilmiyorum
Titreme ve ateş sepsis belirtileri midir?	83 (%41,5)	59 (%29,5)	58 (%29)
Oryantasyon bozukluğu sepsis belirtisi midir?	45 (%22,5)	73 (%36,5)	82 (%41)
Nefes darlığı sepsis belirtisi midir?	46 (%23)	71 (%35,5)	83 (%41,5)
Yüksek kalp hızı sepsis belirtisi midir?	43 (%21,5)	76 (%38,0)	81 (%40,5)
Düşük tansiyon sepsis belirtisi midir?	41 (%20,5)	80 (%40)	79 (%39,5)
İshal sepsis belirtisi midir?	46 (%23)	85 (%42,5)	69 (%34,5)
Sepsisin deri döküntüsü ve egzema semptomları var mı?	83 (%41,5)	62 (%31)	55 (%27,5)

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi sağlık çalışanları sepsis farkındalık, bilgi düzeyleri ve tutumları

Çalışmanın ikinci kısmı oluşturan anket çalışmamızda, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesindeki hekim ve hemşirelerin "sepsis" konusundaki farkındalık, bilgi düzeyleri ve tutumlarının belirlenmesi amacıyla Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesindeki hekim ve diğer sağlık çalışanı 18 yaş üzeri ve çalışmaya katılmayı kabul eden 144 kişiye yüz yüze anket uygulaması yapıldı.

Çalışmaya katılan sağlık çalışanlarının ortalama yaşı 30,74±3,74 (24-51) olarak belirlendi. Katılımcıların 52 (%36,1)'si erkek, 92 (%63,9)'si kadındı. Katılımcıların 107 (%74,3)'si doktor olarak görev yapmaktaydı. Doktorlar katılımcılar branşlara göre ayrıldığında 68 (%47,2)'inin İç Hastalıkları, 36 (%25,0)'sinin Anesteziyoloji ve Reanimasyon, 14 (%9,8)'ünün Göğüs Hastalıkları, 4 (%2,8)'ünün Yoğun Bakım Yandalı, 2 (%1,4)'sinin Genel Cerrahi, 2 (%1,4)'sinin Kadın Hastalıkları ve Doğum, 1 (%0,7)'inin Nöroloji uzmanlık dalından olduğu belirlendi. Katılımcıların 17 (%25,7)'si ise hemşire olarak görev yapmaktaydı.

Anket sonuçlarına göre katılımcıların çalıştıkları bölümlerde ortalama yoğun bakım yatağı ve ventilatör sayısı 14,7±5,56 (0-35) olarak saptanmıştır. Katılımcılar yıllık ortalama 215,65±87,54 sepsis/septik şok hastasını tedavi edildiği bulunmuştur. Ankete katılan sağlık çalışanlarının 89 (%61,8; doktor-%51,4, hemşire-%10,4, p=0,002)'u hızlı sepsis tanı skorunu, 81 (%56,3; doktor-%46,5, hemşire-%9,7, p=0,009)'i sepsis 3'e göre tanı kriterlerini bilmıştır. Sağlık çalışanlarının 101 (%70,1; doktor-%54,2, hemşire-%16,0, p=0,219)'i servislerinde standart sepsis tedavi şeması mevcut olduğunu belirtirken, sepsis 3 tanımının yayınlanması sonrası 82 katılımcı (%56,9; doktor-%43,8, hemşire-%13,2, p=0,425) departmanında şema değişiklikleri olduğunu belirtmiştir. Hızlı SOFA puanı 102 (%70,8; doktor-%50,7, hemşire-%20,1, p=0,241) sağlık çalışanının servisinde tarama aracı olarak kullanılmıştır. Sepsis 3 tanımına göre laktatin bir parametre olarak kullanımı %60,4 (doktor-%47,2, hemşire-%13,2, p=0,191) oranında bulunmuştur. Anket sorgulaması sonucu servislerde günlük hemogram, biyokimya, koagülasyon, kan gazı ve prokalsitonin takibi sırasıyla %65,3, %74,3, %26,4, %2,1, ve %0,7 olarak saptanmıştır. Doktor ve hemşire katılımcıların yanıtları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Trombosit sayısı, kan kreatinin ve bilirubin düzeyinin SOFA skorlamasında yer alıp almadığı sorusuna sırasıyla %72,2, %69,4 ve %61,8 oranında evet cevabı alınmıştır. Bilirubin dışındaki diğer parametrelerde doktor ve hemşire katılımcıların yanıtları arasında istatistiksel anlamlı fark görülmüştür (trombosit sayımı ve kan kreatinin düzeyi için sırasıyla, p=0,004 (%58,3 vs. %13,9) ve p=0,018 (%55,6 vs. %13,9). Anket sonuçlarına göre servislerde %59,7 oranında elektronik hasta veri hesaplama sistemi mevcuttur ve düzenli olarak SOFA puanını hesaplayan servis yüzdesi %51,4'tür. Günlük SOFA puanı hesaplayan servislerde %35,4'ü manuel hesaplama kullanırken, %16'sı otomatik hesaplama sistemi kullanılmaktadır. Bu parametreler açısından doktor ve hemşire katılımcılar arasında anlamlı fark yoktur (p>0,05). Katılımcıların %42,4 (doktor-%36,8, hemşire-%5,6, p=0,003)'ü sepsis-3 tanı kriterlerinin eğitimde yer aldığı ve tanımla ilgili %43,8 (doktor-%37,5, hemşire-%6,3, p=0,006) oranda katılımcının pratik çalışmalarında değişiklik planlandığı belirlenmiştir.

Yoğun bakımda çalışan sağlık çalışanlarının anket sorgulamasının istatistiksel değerlendirilmesinde, sepsis-3'te tanı (%96,3 vs %3,7, p=0,044); sepsiste tedavi şeması (%97,0 vs %3,0, p=0,001); sepsis-3 tanı kriterlerinde değişiklik (%96,3 vs %3,7, p=0,039); günlük hemogram bakılması (%88,3 vs %11,7, p=0,012); günlük prokalsitonin bakılması (%0 vs %100, p<0,001) açısından, yoğun bakımda çalışmayan sağlık çalışanları ile aralarında anlamlı farklılık saptanmıştır.

Tartışma

Sepsis, her yıl yaklaşık 31.5 milyon kişiyi etkilemektedir. Bu sayı giderek artış göstermektedir (11). Sepsis tanı ve tedavisindeki gecikmeler, mortalite oranında ciddi bir artışa neden olmaktadır (12, 13).

Sepsis toplumda sık görülen miyokard enfarktüsü ya da kanser gibi hastalıklardan daha ölümcül seyretmekte, daha fazla kişiyi etkilemekte, bu nedenle tanı ve tedavisinin gecikmesi oldukça yüksek bir maliyete neden olmaktadır. Septik şok ve sepsis hastasına yaklaşımda erken tanı konması, hızlı ve etkin bir şekilde müdahale edilmesi hayati önem taşımaktadır (11-13).

Çalışmamızın ilk bölümünde, Balçova ilçesinde toplumun sepsis konusunda farkındalık, bilgi düzeyleri ve tutumlarının değerlendirilmesi amacıyla anket uygulaması yapılmıştır. Almanya'da, çalışmamıza benzer şekilde halk arasında yapılan bir anket çalışmasında 2013 yılından 2017 yılına kadar, 60 yaşın üzerindeki nüfus içinde sepsis terimi bilgisinin %9,7 oranında artarak %64,7'ye yükseldiğini ortaya koymuştur (14). Farklı ülkelerde toplumun sepsis farkındalığı ile ilgili çalışmalarda sonuçlarda farklılıklar dikkati çekmektedir. İsveç'te görülen kişilerin %21'i (16), ABD'de %55'i (17) ve Birleşik Krallık'ta ise %66'sı sepsis terimini daha önce duyduğunu belirtmiştir (75 yaş üzeri grupta %75) (16, 18-20). Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'de yapılan çalışmalarda, yaşlı bireylerde sepsis farkındalığının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bizim anket çalışmamızda ise, kan zehirlenmesi bilinme oranı %63, sepsis bilinme oranı %57,5 olarak saptanmıştır. Bunun ötesinde, sepsis hakkındaki bilgilerdeki potansiyel artışlar, muhtemelen toplumun sepsis hakkında eğitilmesine yönelik olarak giderek artan çabalardan kaynaklanmaktadır. Özellikle Almanya'da bazı bölgelerde, Küresel Sepsis İttifakı Merkez Ofisi, Alman Sepsis Vakfı, Alman Sepsis Yardımı ofislerinin yerel mevcudiyeti ve çabaları sayesinde daha yüksek bir farkındalık beklenebileceği vurgulanmaktadır (14).

Sepsisi olan bir hastanın hızlıca acil servise başvurması gerektiği ile ilgili yüksek oranda doğru cevap verilmiştir. Etiyolojiye yönelik yapılan sorgulamada ise, sepsisin hastanelerde çok ilaca dirençli süper bakterilerden, akciğer enfeksiyonundan ve influenza enfeksiyonuna bağlı olarak gelişebileceği yüksek oranda doğru cevaplanmıştır. Çalışmamızda oryantasyon bozukluğu, hipotansiyon, nefes darlığı ve taşikardi varlığının sepsis bulguları olduğu bilinmemekteydi. Almanya'da yapılan bir anket çalışmasında, katılımcıların yalnızca küçük bir kısmının solunum yolu enfeksiyonları ve influenza'nın sepsise yol açabileceğini doğru cevaplamıştır (14). Bunun da ötesinde, özellikle sepsisin erken sinyalleri olan ani bilişsel bozukluk ve hipotansiyon gibi sepsisin birçok önemli semptomu bilinmiyordu (14). Yapılan bazı çalışmalarda anket katılımcılarının, sepsisten ölmenin göreceli riskini daha da küçümsediği vurgulanmıştır (14, 19). Bu nedenle, sepsis semptomlarının yetersiz bilinmesi ve hastalığın ciddiyetinin yeteri kadar değerlendirilmesi, hastaların bir sağlık tesisine zamanında başvurmasını engelleyebilir, bu da tıbbi tedavide gecikmeye ve ölüm oranının artmasına neden olabilir. Tedavideki her gecikme, antimikrobiyolojik tedavideki gecikme için %2 ve kaynak kontrolündeki gecikme için %1 oranında ölüm riskinde artış ile ilişkilidir, bu nedenle sepsis tedavisinde her saat oldukça önemlidir (14, 19).

Topluma yapılan anketimiz, sepsis, kaynağı ve önlenmesi hakkındaki halkın bilgilerin sınırlı olduğunu ve dünyada yapılan diğer çalışmalarda belirlenen oranlarla karşılaştırıldığında daha düşük olduğunu belirlemiştir. Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar olsa da bu sonuç, halk için eğitim ve bilinçlendirme kampanyalarına ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. İnme veya akut miyokard enfarktüsü gibi diğer tıbbi acil durumlar için, eğitim kampanyaları farkındalığı etkili bir şekilde artırmış ve başlangıç tedavisinin gecikmesini azaltmıştır. Politikacılar, araştırmacılar ve klinisyenler tarafından ulusal ve uluslararası destek çok önemlidir. Bu amaca ulaşmak için sepsis konusunda büyük bilgi boşluğu olan topluma yönelik sepsis eğitimlerinin genişletilmesi gerekmektedir (14, 15, 21).

Çalışmamızın ikinci kısmını oluşturan diğer anket çalışmamızda ise sağlık çalışanları arasında yeni sepsis tanı kriterlerinin bilinirliği araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda katılımcılar yıllık ortalama 215 sepsis veya septik şok hastasının tedavi edildiğini beyan ettikleri belirlenmiştir. Almanya'da yapılan benzer bir anket çalışmasında, sepsisin yoğun bakımlarda önemli bir sorun olduğu ve katılımcıların yarısından fazlasının yılda 100'den fazla sepsis vakası tedavi ettiği belirtilmiştir (22).

Anketimize katılan sağlık çalışanlarının %61.8'i hızlı sepsis tanı skorunu; %56.3'ü sepsis 3'e göre tanı kriterlerini doğru olarak cevaplamıştır. Buna karşılık, Hollanda'da yapılan bir çalışmada yoğun bakım doktorlarının %22'si ve yoğun bakım dışı doktorların yalnızca %5'i sepsis tanımına doğru cevap verebilmiştir (23). Brezilya'da yapılan başka bir çalışmada ise yoğun bakım doktorlarının %48'i, yoğun bakım dışı doktorların ise sadece %20'si sepsisi doğru tanımlayabilmişlerdir (21). Tayland'da yapılmış bir çalışmada, iç hastalıkları asistanlarının %45'i sepsis tanımlamasını doğru oranda yapabilmişken, cerrahi asistanlarının yalnızca %12'si bu konuda başarılı olmuştur (24). Bizim çalışmamızda ise iç hastalıkları asistanlarının %63,6'sı hızlı sepsis tanı skorunu, %57'si ise Sepsis-3 tanı kriterlerini doğru olarak bilmişlerdir. Çalışma sorularındaki farklılıklar bu farklı oranlara neden olmuş olabilir. Nedeni ne olursa olsun, bu kadar sık görülen ve mortalitesi oldukça yüksek olan bir hastalığın sağlık çalışanları arasında dahi doğru tanımlanamaması düşündürücüdür.

Bizim çalışmamızda, %70.1 sağlık çalışanının servisinde standart sepsis tedavi şeması mevcut iken, sepsis 3 tanımının yayınlanması sonrası %56.9 katılımcının departmanında şema değişiklikleri olmuştur. Hızlı SOFA puanı %70.8 sağlık çalışanının servisinde tarama aracı olarak kullanılmaktadır. Sepsis 3 tanımına göre laktatin bir parametre olarak kullanımı %60.4 oranında bulunmuştur. Türkiye'de yapılmış başka bir çalışmada ise sepsis tedavisiyle ilgilenen klinikler arasında sepsis tedavisi basamaklarına doğru yanıt, asistanlar arasında %12 ile %88 arasında, uzmanlar arasında ise %16 ve %90 arasında değişim göstermiştir (15). Bizim çalışmamızda yoğun bakımdan sorumlu olan ve olmayan sağlık çalışanlarının anket sorgulamasının istatistiksel değerlendirilmesinde, sepsiste tedavi şeması (%97,0 vs %3,0, p=0,001) kriterlerinde anlamlı fark saptanmıştır.

Yoğun bakım ünitesi olan sağlık çalışanlarının klinikte daha çok sepsis ve septik şok hastası görmesinden dolayı, tanı ve tedaviyle ilgili yapılması gerekenlere daha çok hakim olması nedeniyle sonuçların bu şekilde olduğu düşünülmüştür. Yoğun bakımda çalışan sağlık çalışanlarının sepsisle ilgili farkındalık düzeyleri belirli bir seviyenin üzerinde de olsa, sepsis tanısı konan hastaya neler yapılacağıyla ilgili bilgi düzeyinin eksik kaldığı görülmektedir. Bu durum ise, sağlık çalışanlarının daha çok sepsis hastası takip etmesi ve tedavi protokollerinin oluşması sağlanarak düzeltiler. Örnek gösterecek olursak sağlık çalışanlarını oluşturan personeller arasında önemi büyük olan hemşireler arasında yapılan bir çalışmada sepsis eğitimi öncesi ve sonrası sepsis tanısı ve yönetimi konusunda farkındalık düzeyinin hemşirelerin %30'unda arttığı gözlemlenmiştir (25).

Sepsisin erken tanısında hızlı SOFA (qSOFA) kriterleri önemli rol oynamaktadır ve yüksek bir sensitivitesi bulunmaktadır (26). Ancak çalışmamızda ankete yanıt verenlerin %49.3'ü qSOFA skorlamasını daha önce duymadıklarını belirtmiştir. Bir başka çalışmada ise teşhis aracı qSOFA'nın sadece tarama için %38,4 oranında kullanıldığı belirtilmiştir (27). Bizim çalışmamızda hızlı SOFA puanı 102 (%70.8, doktor-%50.7, hemşire-%20.1) sağlık çalışanının servisinde tarama aracı olarak kullandığı görülmüştür. Geçmiş çalışmalarda qSOFA'nın sepsis kriteri olarak yeri konusunda tartışmalar mevcuttur (27). Ancak buna karşıt olarak Franchini ve ark (28) bu konuda qSOFA skorlamasının geriye dönük verilere dayanarak tasarlandığını ve doğrudan karşılaştırmada SIRS'den üstün olduğunu kanıtlandığını belirtmektedir. Donnelly ve ark (29) ise SOFA ve qSOFA'nın enfeksiyonlu hastalar arasında ölüm riskinin artışının göstergesi olabileceğini vurgulamışlardır. SOFA skoru ile ilgili olarak yapılan diğer bir çalışmada ise SOFA skorunun hastane içi mortalite için SIRS kriterlerinden veya şüpheli enfeksiyonlu hastalarda qSOFA skorundan daha yüksek bir prognostik doğruluğa sahip olduğu bildirilmiştir (30). Yapılan geçmiş çalışmalar ile konu hakkında devam eden akademik tartışmalar, SIRS'nin yerini almada qSOFA ve SOFA üzerindeki mevcut belirsizliği yansıtmaktadır (5, 27-31). Bu belirsizlik, Sepsis-3 tanımı ve tıp eğitimi ile ilgili güncel ve gelecekteki değişikliklerle ilgili çeşitli yanıtlara da yansımaktadır. Sepsis-3 kavramı, 2017'de yayınlanan güncellenmiş uluslararası kılavuzlara dahil edilmemiştir. Bundan bağımsız olarak, yapılan geçmiş bir anket çalışmasına katılanların çoğu, belirsizliği çözmek için Sepsis-3'ün ulusal kılavuzlara dahil edilmesini istemektedir (5). Almanya yapılan geçmiş bir çalışmada Almanya gibi yüksek gelirli bir ülkede laboratuvar testleri veya teknik ekipmanın eksikliğinin sepsis tanı sürecine engel oluşturmadığı, SOFA'nın (kreatinin ve trombositler) üç laboratuvar parametresinden ikisinin neredeyse tüm katılımcılar tarafından günlük olarak ölçüldüğü vurgulanmaktadır. Almanya'da yapılan bu çalışmada bilirubin düzeylerine yalnızca %62 oranında bakıldığı ve henüz günlük rutine giremediği belirlenmiştir (32). Çalışmamızda ise trombosit sayısı, kan kreatinin düzeyinin SOFA skorlamasında yer alması sorgulanmış ve sırasıyla %72,2 ve %69,4 oranında kullanıldığı tespit edilmiştir. Bilirubin düzeyinin ise %61,8 oranında kullanıldığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda anket sorgulaması sonucu servislerde günlük hemogram, biyokimya, koagülasyon, kan gazı ve prokalsitonin tetkiklerinin rutin bakılma oranları sırasıyla %65,3, %74,3, %26,4, %2,1, ve %0,7 olarak saptanmıştır. Kliniklerinde yoğun bakım bulunan ve asistanlıkları süresince aktif olarak yoğun bakımdan sorumlu olan sağlık çalışanlarının anket sorgulamasının istatistiksel değerlendirilmesinde, sepsis-3'te tanı (%96,3 vs %3,7, $p=0,044$); sepsiste tedavi şeması (%97,0 vs %3,0, $p=0,001$); sepsis-3 tanı kriterlerinde değişiklik (%96,3 vs %3,7, $p=0,039$); günlük hemogram bakılması (%88,3 vs %11,7, $p=0,012$); günlük prokalsitonin bakılması (%0 vs %100, $p=0,000$); kriterlerinde anlamlı fark saptanmıştır. Asistanlık süresince aktif olarak yoğun bakımda çalışan katılımcıların cevap oranlarının anlamlı farkla daha yüksek çıktığı belirlenmiştir. Organ disfonksiyonunun yeni sepsis tanımının önemli bir bileşeni olmasıyla birlikte, bu SOFA puanının iki veya daha fazla puan yükselmesiyle somutlaştırılmıştır. SOFA'nın tüm parametrelerinin düzenli olarak değerlendirilmesi gerekir (32). Geçmiş çalışmalarda SOFA puanının, Sepsis-3'ten bağımsız olarak yayınlanmasından bu yana yoğun bakım ünitelerinin çoğunda uygulanmakta olduğu belirtilmektedir ve %60'ının günlük bazda SOFA'yı hesapladığı ve yalnızca %42'sinin Sepsis-3'e dayalı bir sisteme sahip olduğu vurgulanmaktadır (32).

Sonuç

Sonuç olarak, çalışmamızda birbirinden bağımsız olarak yapılan ve değerlendirilip tartışılan iki farklı anketimizin ilkinde Balçova bölgesindeki çalışmaya katılan halkın sepsisi duyma oranı, sepsis bilgisi ve sepsis belirtilerini hakkındaki farkındalıkları sorgulanmış, ikincisinde ise sağlık çalışanları arasında hızlı sepsis tanı skorunu, sepsis 3'e göre tanı kriterleri bilme oranları değerlendirilmiştir. Ülkemizde topluma ve sağlık çalışanları yönelik bu konuda daha önce yapılmış kısıtlı sayıda anket çalışması olduğu için, çalışmamız sepsis konusundaki farkındalığı göstermesi açısından oldukça önemlidir. Sepsis gibi hızlı tanı konulması gereken bir durumda halkın sepsis belirtilerini, sağlık çalışanlarının ise tanı kriterlerini yüksek oranlarda bilmesi oldukça önem taşımaktadır. Çalışmamızın sonuçları, sepsis eğitiminin farklı düzeylerde de olsa, toplumun her kesimine ve sağlık çalışanlarına kesintisiz olarak yapılması gerektiğini ve toplum geneli ile sağlık çalışanları arasında sepsis farkındalığının artırılmasına ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Kaynaklar

1. Levy MM, Fink MP, Marshall JC ve ark. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003;31(4):1250-1256.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW ve ark. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-810.
3. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit Care Med* 2014;42(3):625-631.
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W ve ark. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43(3):304-377.
5. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ ve ark. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(3):259-272.
6. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348(16):1546-1554.
7. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014;311(13):1308-1316.
8. Degoricija V, Sharma M, Legac A, Gradiser M, Sefer S, Vucicević Z. Survival analysis of 314 episodes of sepsis in medical intensive care unit in university hospital: impact of intensive care unit performance and antimicrobial therapy. *Croat Med J* 2006;47(3):385-397.
9. Kumar G, Kumar N, Taneja A ve ark. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest* 2011;140(5):1223-1231.
10. Uzun O, Akalin HE, Hayran M, Unal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. *Clin Infect Dis* 1992;15(5):866-873.
11. Esper AM, Martin GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. *Crit Care* 2009;13(1):120.
12. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G ve ark. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: Results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014;42(8):1749-1755.
13. Peltan ID, Brown SM, Bledsoe JR ve ark. ED door-to-antibiotic time and long-term mortality in sepsis. *Chest* 2019;155(5):938-946.
14. Eitze S, Fleischmann-Struzek C, Betsch C, Reinhart K; vaccination60+ study group. Determinants of sepsis knowledge: a representative survey of the elderly population in Germany. *Crit Care* 2018;22(1):273.
15. Tufan ZK, Eser FC, Vudali E ve ark. The knowledge of the physicians about sepsis bundles is suboptimal: a multicenter survey. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(7):13-16.
16. Mellhammar L, Christensson B, Linder A. Public awareness of sepsis is low in Sweden. *Open Forum Infect Dis* 2015;2(4):ofv161.
17. Jabaley CS, Blum JM, Groff RF, O'Reilly-Shah VN. Global trends in the awareness of sepsis: insights from search engine data between 2012 and 2017. *Crit Care* 2018;22(1):7.
18. Rubulotta FM, Ramsay G, Parker MM ve ark. An international survey: public awareness and perception of sepsis. *Crit Care Med* 2009;37(1):167-170.
19. Park M, Kim K, Lee JH ve ark. Awareness and knowledge of sepsis in the general Korean population: comparison with the awareness and knowledge of acute myocardial infarction and stroke. *Clin Exp Emerg Med* 2014;1(1):41-48.
20. Tversky A, Kahneman D. Judgment under uncertainty: heuristics and biases. *Science* 1974;185(4157):1124-1231.
21. Assunção M, Akamine N, Cardoso GS ve ark. Survey on physicians' knowledge of sepsis: do they recognize it promptly? *J Crit Care* 2010;25(4):545-552.
22. SepNet Critical Care Trials Group. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med* 2016;42(12):1980-1989.
23. Poeze M, Ramsay G, Gerlach H, Rubulotta F, Levy M. An international sepsis survey: a study of doctors' knowledge and perception about sepsis. *Crit Care* 2004;8(6):R409-413.
24. Suntornlohanakul O, Khwannimit B. A comparison of residents' knowledge regarding the surviving sepsis campaign 2012 guideline. *Indian J Crit Care Med* 2017;21(2):69-74.
25. Delaney MM, Friedman MI, Dolansky MA, Fitzpatrick JJ. Impact of a sepsis educational program on nurse competence. *J Contin Educ Nurs* 2015;46(4):179-186.
26. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ ve ark. Assessment of clinical criteria for sepsis for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):762-774.
27. Vincent JL, Martin GS, Levy MM. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. *Crit Care* 2016;20(1):210.
28. Franchini S, Duca A. qSOFA should replace SIRS as the screening tool for sepsis. *Crit Care* 2016;20(1):409.
29. Donnelly JP, Safford MM, Shapiro NI, Baddley JW, Wang HE. Application of the Third International Consensus Definitions for Sepsis (Sepsis-3) classification: a retrospective population-based cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017;17(6):661-670.
30. Raith EP, Udy AA, Bailey M ve ark. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA* 2017;317(3):290-300.
31. Makam AN, Nguyen OK. Clinical criteria to identify patients with sepsis. *JAMA* 2016;316(4):453.
32. Keppler U, Schmoch T, Siegler BH, Weigand MA, Uhle F. Implementation of the Sepsis-3 definition in German university intensive care units: A survey. *Anaesthesist* 2018;67(9):647-653.

Covid-19 Hastalarında Uyku Apnesi ile İlgili Bulguların Prognoza Etkisi

The Effect of Findings Related to Sleep Apnea on Prognosis in Covid-19 Patients

Sedat ALAGÖZ* 0000-0003-2323-0792

Talih ÖZDAŞ* 0000-0003-3651-1892

Vedat DELİBAŞ* 0000-0003-0404-3019

Furkan Fatih ŞENOĞUL* 0000-0001-8899-8378

Gonca UĞURLUGÜLBÜKEN* 0000-0002-1042-4873

Kemal Koray BAL** 0000-0002-2000-0601

Gökhan KURAN* 0000-0002-0709-1887

Orhan GÖRGÜLÜ* 0000-0001-6566-843X

* Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve

Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği, Adana

** Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, KBB Kliniği,

Mersin

Yazışma Adresi: Vedat DELİBAŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim

ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği, Adana

E-posta: delibasvedat.vd@gmail.com

Geliş Tarihi: 29/08/2022

Kabul Tarihi: 25/10/2022

Öz

Amaç: Covid-19 tanısıyla tedavi ve takipleri, hospitalize edilerek yapılan hastalarda; tanıklı uyku apnesi bulgularının Covid-19 hastalarının prognoza etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Hastanesi Covid-19 Kulak Burun Boğaz (KBB) pandemi servisinde Şubat 2021 ve Mart 2021 tarihleri arasında yatırılarak takip ve tedavisi yapılan 34 hasta prospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların tanıklı apne varlığı ve Epworth Uykululuk Skalasının (ESS) da içerisinde bulunduğu anket formu doldurularak elde edilen bilgiler ile hastanın yatış süresi, yattığı süre boyunca oksijen saturasyonu, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılan 34 hastanın 18'i erkek (%52.9), 16'sı kadındı (%47.1). Hastaların yaşları 26 ile 97 arasında olup ortalama değeri 61.2±15 idi. Yatış süresi 1 ile 15 gün arasında olup ortalaması; 7.7±2.8 gündü. ESS skoru ortalaması; 4.2±3 tür. Tanıklı uyku apnesi olan (Grup 1) ve tanıklı uyku apnesi olmayan (Grup 2) deki hastalar karşılaştırıldığında; yaş ile yatış süresi; yoğun bakım öyküsü ile tanıklı apne; yatış süresi ile ESS ve ESS ile yoğun bakım öyküsü arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır.(p>0.05)

Sonuç : Uykuda tanıklı apne varlığının Covid 19 hastalarında prognoza etkisi olmadığı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Covid19, Epworth Uykululuk Skalası, Tanıklı uyku apnesi

Abstract

Objective: In patients hospitalized with the diagnosis of Covid-19 and treated and followed up; It was aimed to investigate the effect of witnessed sleep apnea findings on the prognosis of Covid-19 patients.

Methods: Hospital Covid-19 Ear Nose Throat (ENT) pandemic service between February 2021 and March 2021, 34 patients who were followed up and treated were included in the study prospectively. The relationship between the patient's presence of witnessed apnea and the information obtained by filling out a questionnaire including the Epworth Sleepiness Scale (ESS) and the patient's hospitalization duration, oxygen saturation during the hospitalization, need for intensive care, and mortality were statistically investigated.

Results: Eighteen of the 34 patients participating in the study were male (52.9%) and 16 were female (47.1%). The ages of the patients were between 26 and 97, and the mean value was 61.2±15. The length of stay is between 1 and 15 days, and the average is; It was 7.7±2.8 days. ESS score average; 4.2±3 species.

When the patients in with witnessed sleep apnea (Group 1) and without witnessed sleep apnea (Group 2) were compared; there were no statistical relationship between length of stay with age; presence of witnessed apnea with a history of intensive care; length of stay and ESS, and between ESS and intensive care history.(p>0.05)

Conclusion : It is thought that the presence of witnessed apnea during sleep has no effect on the prognosis in Covid 19 patients.

Keywords: Covid19, Witnessed sleep apnea, Epworth Sleepiness Scale

Giriş

SARS-Cov-2 2019 yılının aralık ayında tespit edilen ilk vaka olarak Çin'in Wuhan eyaletinde ortaya çıktı ve Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19)'un nedeni olarak saptandı. 2020'nin başında COVID-19'un küresel bir salgına dönüştüğü görüldü(1). Çin ve İtalya'dan gelen ilk raporlara göre, Covid-19'a yakalanan hastalarda en sık eşlik eden hastalıklar hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM) ve kardiyovasküler hastalıklar iken daha sonraki raporlara göre obezite de eklenmiştir(2).

Küresel olarak, 30 Temmuz 2021 itibariyle, DSÖ'ye bildirilen 4.200.412 ölüm dahil 196.553.009 onaylanmış COVID-19 vakası olmuştur(3). Türkiye ise ilk vakayı 10 Mart 2020'de bildirdi ve vaka sayısı hızla arttı. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın son tahminlerine göre, yaklaşık 51 bin ölüm ve teyit edilen vaka sayısı 5,68 milyonu aşmıştır(1 ağustos 2021)(4).

Obstrüktif uyku apnesi (OSA), uyku sırasında solunumun aralıklı olarak kısmen veya tamamen kesilmesiyle, aralıklı hipoksemi ve uykudan uyanma ile karakterize bir durumdur ve bu durum obezite, hipertansiyon ve diyabet ile güçlü bir şekilde ilişkilidir(2). Literatürde; OSA ve Covid-19 ilişkisi incelenmesinde OSA'nın doğrudan covid-19 prognozunu kötüleştirdiğini düşünmeyen ancak OSA hastalarında ve COVID-19'da bulunan ortak risk faktörleri olan HT, DM ve obezitenin COVID-19 prognozunu kötüleşmesine sebep olabileceğini düşündüren çalışmalar da mevcut olmakla birlikte, OSA'nın covid-19 için bir risk faktörü olmadığını ifade eden çalışma da vardır(5-7).

Çalışmamızda, Covid19 tanısıyla tedavi ve takipleri hospitalize edilerek yapılan hastalarda; tanıklı uyku apnesi varlığının hastalarının prognozuna etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

..... Hastanesi Covid19 KBB pandemisi servisinde Şubat 2020 ve Mart 2020 tarihleri arasında yatırılarak takip ve tedavisi yapılan 34 hasta prospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar tanıklı uyku apnesi varlığı sorgulanarak, tanıklı uyku apnesi olan Grup1 ve tanıklı uyku apnesi olmayan Grup 2 olarak iki gruba ayrılmıştır. Astım, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı(KOAH) gibi obstrüktif solunum problemleri olan, DM, HT, nörolojik hastalık gibi sistemik hastalık öyküsü olanlar çalışma dışı bırakılarak sadece tanıklı apne varlığının etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Tanıklı apne sayısı ve epworth uykululuk skalasının da içerisinde bulunduğu anket forumunun doldurularak elde edilen bilgiler ile hastanın yatış süresi, yattığı süre boyunca oksijen saturasyonu seyri, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite arasındaki ilişkiyi araştırılmıştır.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 21.0 istatistik paket programı (deneme sürümü) ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma değerleri dikkate alınarak sunulmuştur, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzdeleri ile verilmiştir. Kategorik yapıdaki değişkenlerin analizi için ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli yapıdaki değişkenler için normal dağılıma uygunluk kontrolü shapiro-wilks ve kolmogorov testleri kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin gruplarda karşılaştırılması parametrik test varsayımları sağlanıyorsa "Student t Test" sağlanmıyorsa "Mann Whitney U Test" kullanılarak analiz edilmiştir. p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Etik Beyan

Bu çalışma için Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 13.01.2021 tarih ve 74/1241 sayılı yazı ile izin alınmış olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur. Çalışmaya katılan hastalar ayrıntılı bilgilendirilmiş olup sözlü ve yazılı onamları alınmıştır.

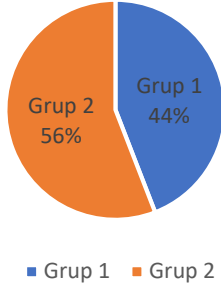
Bulgular

Çalışmaya alınan toplam 34 hastanın 18'i erkek (%52.9), 16'sı kadındı (%47.1). Hastaların yaşları 26 ile 97 arasında değişmekle birlikte, ortalaması; 61.2±15 idi. Hospitalizasyon süresi 1 ile 15 arasında olup, ortalaması; 7.7±2.9 gündü. Epworth Uykululuk Ölçeği(ESS) ortalaması; 4.2±3 tü.(Tablo 1.)

Tablo 1. Tanımlayıcı istatistikler

	Hasta sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
Yaş (yıl)	34	26	97	61,18	14,927
Yatış süresi (gün)	34	1	15	7,74	2,810
Epworth ss (puan)	34	0	11	4,18	3,030

Tanımlı apnesi olan 15 (%44.1), olmayan 19 (%55.9) hasta vardı. Hastalarımızı tanımlı apnesi olanlar grup 1 ve olmayanlar grup 2 olmak üzere gruplandırılmıştır.(Resim 1.)



Resim 1. İki grubun hasta sayılarının karşılaştırılması

Hastalardan 4 (%11.8)'ü yatışı sırasında yoğun bakım ihtiyacı olurken, 30 (%88.2) hasta serviste takip edilmiştir.(Tablo 2)

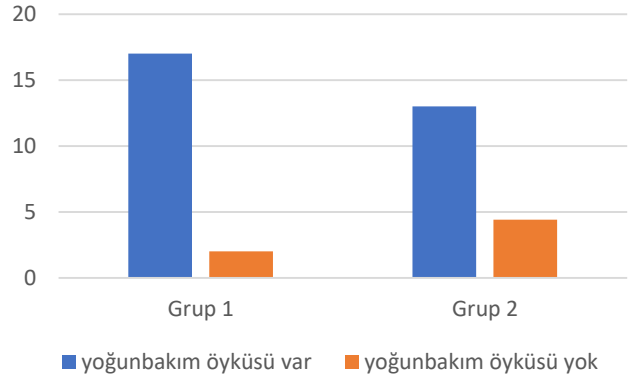
Tablo 2. Tanımlayıcı istatistikler 2

		Frekans (sayı)	Yüzde (%)
Değerler	Erkek	18	52,9
	Kadın	16	47,1
	Apne var	15	44,1
	Apne yok	19	55,9
	Yoğunbakım yatışı var	4	11,8
	Yoğunbakım yatışı yok	30	88,2

Yaş ile yatış süresi arasındaki korelasyon incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p: 0.179). Yani hastanın yaşı olması yatış süresini uzatmamıştır. Yatış süresi ile ESS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. (p: 0.540)

Grup 1 ve Grup 2 deki hastalarda yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (p: 0.431). Tanımlı apne varlığı yatış süresini değiştirmemiştir.

Yoğun bakım öyküsü ile tanımlı apne arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (p>0.05).(Resim 2.)



Resim 2. İki grup arasında yoğunbakım gereksiniminin karşılaştırılması

Yatış süresi ve ESS arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05). ESS ile yoğun bakım öyküsü arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p>0.05). Her 2 grupta da exitus olan hastamız yoktu.

Tartışma

Çalışmamızda uyku apnesi olan grup ile uyku apnesi olmayan grup arasında, yatış süresi, yoğun bakım ihtiyacı arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık saptanamamıştır. ESS ile yatış süresi ve yoğun bakım öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Hastalarımızdan her 2 grupta da exitus olmadığı için mortalite açısından da gruplar arasında fark izlenmemiş ve tüm hastalarımız şifa ile taburcu olmuştur.

Peker ve ark.'nın 2021 yılında yaptıkları 320 vakalılık bir kohort çalışmasında Covid-19 nedeniyle takip edilen hastaları Berlin Questionnaire(BQ) skorlarına göre yüksek risk OSA(mHR-OSA) ve düşük risk OSA(mLR-OSA) olarak gruplandırdıklarında; mHR-OSA'lı Covid-19 hastalarının, mLR-OSA'lı Covid-19 hastalarına kıyasla klinik iyileşmede gecikme, klinik kötüleşme ve ek oksijen ihtiyacı riski altında olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, horlama paternleri (yüksek sesle horlama ve/veya sık horlama), gecikmiş klinik iyileşme ve klinik kötüleşmenin yanı sıra hastaneye yatış, ek oksijen ve yoğun bakım ünitesi ihtiyacı ile ilişkilendirilmiştir (2).

Kar ve ark.'nın 2021 yılında yaptıkları gözlemsel bir çalışmada, Covid-19 pozitifliği RT-PCR(Reverse transcription polymerase chain reaction) ile doğrulanmış 213 hastaya OSA ile ilgili farklı anketlerdeki (STOPBANG, Berlin Questionnaire, NoSAS, and Epworth Scale) sorular yöneltilmiş ve bu anketlerden elde edilen skorlar yaşayan hastalara kıyasla ölen hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür(1). Ayrıca tüm anketlerde skorları belirtilen sınırlardan yüksek çıkan hastalarda artmış oksijen ihtiyacı mevcut olduğu belirtilmiştir(1).

Yine başka bir çalışmada uyku ilişkili solunum bozuklukları olan hastalarda; solunum bozukluğunun şiddeti, Covid-19 nedeniyle mekanik ventilasyon ihtiyacı, vazopressör kullanımı, hastanede kalış süresi veya ölüm ile ilişkili olmadığına değinilmiştir(6).

Lannella ve ark.'nın 2021 yaptıkları 96 hastalık çalışmada, covid hastalarını solunumsal durumlarına göre konvansiyonel oksijen tedavisi yeterli olan(grup 1) ve ileri oksijen desteğine ihtiyaç duyan(grup 2) olarak iki gruba ayırmışlardır ve grup 2 deki hastaların, grup 1 e kıyasla daha yüksek stop-bang skoruna ≥ 5 sahip olduğunu görmüşlerdir(5). Ve yüksek risk OSA hastalarında, 'Covid-19'un kötü prognozlu bir vakaya dönüşme ihtimali açısından düşünülmelidir' sonucuna varmışlardır(8).

20 ülkede gerçekleştirilen Uluslararası Covid-19 Uyku Çalışması (ICOSS) web tabanlı çalışmada; 26.539 hastadan 622(%3) si covid geçirmiş olup, OSA riski yüksek olan katılımcıların Covid-19 teşhisi konduğunu bildirme olasılıkları daha yüksek tespit edilmiştir(9).

Brutto ve ark.'nın 2021 yılında OSA ve Covid-19 birlikteliğini araştırmak için izole bir alanda yaşayan OSA tanılı olan hastaları incelemiş olup bu çalışmada, OSA öyküsü ile SARS-CoV-2 seropozitifliği veya semptomatolojisi arasında hiçbir ilişki göstermemekte, OSA'lı kişilerin enfeksiyona daha yatkın oldukları ve daha şiddetli bir hastalığa sahip oldukları yönündeki önceki önerilere karşı çıkmaktadır(10).

Kravitz ve ark.'nın 2021 yılında yaptıkları 312 kişilik osa tanılı ve covid pozitif olan hastaltın olduğu bir çalışmada Uyku apnesi şiddeti, Covid-19 ile hastaneye yatış için belki bir risk faktörü olabileceği ancak hastanede yatan hastalarda uyku apnesi şiddetinin mekanik ventilasyon, yoğun bakım ünitesine kabul ve ölümle ilişkili ilişkili olduğuna dair hiçbir kanıt bulamadıklarını belirtmişlerdir(11).

Çalışmamızın limitasyonları arasında hasta sayımızın yetersizliği ve hastalarımızın polisomnografi yapılarak apne hipopne indeksleri ile değerlendirilememesi sayılabilir. Ancak pandemi şartlarında bulaş riski açısından prospektif böyle bir planlama yapılması doğru olmayabilir.

Sonuç

Uykuda tanıklı apne varlığının Covid-19 hastalarında prognoza etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ve solunum izolasyonu sağlanabilmiş polisomnografi ile yapılacak olan çalışmalar belki de uyku apnesinin Covid-19 için bir risk faktörü olmadığını ortaya koyabilecektir.

Kaynaklar

1. Kar A, Saxena K, Goyal A et al. Assessment of Obstructive Sleep Apnea in Association with Severity of COVID-19: A Prospective Observational Study. *Sleep Vigil* . 2021;6: 1-8.
2. Peker Y, Celik Y, Arbatli S et al. [Effect of High-Risk Obstructive Sleep Apnea on Clinical Outcomes in Adults with Coronavirus Disease 2019: A Multicenter, Prospective, Observational Cohort Study](#). *Ann Am Thorac Soc* . 2021;1: 1-43.
3. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cited 2020 Oct 26]. <https://covid19.who.int/>.)
4. Ministry of Health, Republic of Turkey (MoH-TR). COVID-19 web page of the Republic of Turkey, Ministry of Health. Available from URL: <https://covid19.saglik.gov.tr>; (accessed on 1 Aug 2021).
5. McSharry D, Lam MT, Malhotra A. OSA as a probable risk factor for severe COVID-19. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(9): 1647.
6. Goldstein CA, Rizvydeen M, Conroy DA et al. The prevalence and impact of pre-existing sleep disorder diagnoses and objective sleep parameters in patients hospitalized for COVID-19. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(5):1039-1050.
7. Maas MB, Kim M, Malkani RG, Abbott SM, Zee PC. Obstructive Sleep Apnea and Risk of COVID-19 Infection, Hospitalization and Respiratory Failure. *Sleep Breath*. 2021;25(2):1155-1157.
8. Iannella G, Vicini C, Lechien JR et al. Association Between Severity of COVID-19 Respiratory Disease and Risk of Obstructive Sleep Apnea. *Ear Nose Throat J*. 2021;28: 1455613211029783.
9. Chung F, Waseem R, Pham C et al. The association between high risk of sleep apnea, comorbidities, and risk of COVID-19: a population-based international harmonized study. *Sleep Breath*. 2021;25(2): 849-860.
10. Brutto OH, Mera RM, Castillo PR, Recalde BY, Costa AF. Previously diagnosed obstructive sleep apnea is not associated with increased risk of SARS-CoV-2 infection in community-dwelling older adults living in a highly endemic setting. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;12(205): 106639.
11. Kravitz MB, Yakubova E, Yu N, Park SY. Severity of Sleep Apnea and COVID-19 Illness. *OTO Open*. 2021;5(2): 2473974X211016283.

Investigation of Bronchiolitis Cases in the Infant Service in the Fall-Winter Period of 2021-2022 in terms of Viral Etiologies

2021-2022 Sonbahar-Kış Döneminde Süt Çocuğu Servisinde Yatan Bronşiolit Olgularının Viral Etiyolojiler Açısından İncelenmesi

Gülberat İNCE*0000 0002 1845 4161

Özlem ÜZÜM* 00000-0003 3297 7476

* Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir

* Health Sciences University, Tepecik Education and Research Hospital, Department of Pediatrics, İzmir

Corresponding author: Gülberat İNCE
Health Sciences University, Tepecik Education and Research Hospital, Department of Pediatric Diseases, İzmir, Turkey
E-mail: dr_gince@hotmail.com

Geliş Tarihi: 27/10/2022
Kabul Tarihi: 30/11/2022

Abstract

Aim: Acute bronchiolitis is a lower respiratory tract infection characterized by small airway inflammation and quarantine methods changed the spread and clinical course of bronchiolitis. The aim of our study was to determine the clinic of the cases followed up with the diagnosis of acute bronchiolitis due to non-SARS-CoV-2 viral causes

Materyal and Methods: Cases hospitalized in the pediatric health and diseases service in the autumn–winter months of 2021–2022 with the diagnosis of acute bronchiolitis caused by non-SARS-CoV-2 viral agents were included in this retrospective study. Demographic characteristics of the cases, laboratory values, treatment methods and the viral agents were evaluated.

Results: A total of 188 cases followed up with the diagnosis of non-SARS-CoV-2 acute bronchiolitis were included in the study. The mean age of the cases was 7.6±5.9 months and 62.8% were male. There was a chronic disease in 21.3% of the cases. In cases with positive respiratory viral panel, RSV/B was the most common in 47.7%, rhinovirus in 26.2%, and coronavirus in only four cases. It was seen that 44.7% of the cases received high-flow nasal cannula treatment support and 29.8% of them needed intensive care unit.

Conclusion: Compared to previous studies in our institution before pandemic, it was seen that RSV was the most common viral agent, and the need for intensive care and high-flow nasal cannula treatment increased. As a result, it was observed that inpatients with acute bronchiolitis needed more requirement for high-flow nasal cannula treatment and intensive care in in the pandemic.

Keywords: Acute bronchiolitis, pandemic, RSV

Öz

Amaç: Akut bronşiolit, küçük hava yolu inflamasyonu ile karakterize alt solunum yolu enfeksiyonudur ve karantina yöntemleri bronşiolitin yayılımını ve klinik seyrini değiştirmiştir. Çalışmamızın amacı SARS-CoV-2 dışı viral nedenlere bağlı akut bronşiolit tanısı ile takip edilen olguların kliniğini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya 2021-2022 sonbahar-kış aylarında SARS-CoV-2 dışı viral etkenlerin neden olduğu akut bronşiolit tanısıyla çocuk sağlığı ve hastalıkları servisine yatırılan olgular edildi. Olguların demografik özellikleri, laboratuvar değerleri, tedavi yöntemleri ve viral etkenler değerlendirildi.

Bulgular: Bu retrospektif çalışmaya 2021-2022 sonbahar-kış aylarında SARS-CoV-2 dışı viral etkenlerin neden olduğu akut bronşiolit tanısıyla çocuk sağlığı ve hastalıkları servisine yatırılan olgular dahil edildi. Olguların demografik özellikleri, laboratuvar değerleri, tedavi yöntemleri ve viral etkenler değerlendirildi.

Sonuç: Pandemi öncesi hastanemizde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında, RSV'nin en sık görülen viral etken olduğu, yüksek akışlı nazal kanülle oksijen tedavisi ile yoğun bakım ihtiyacının arttığı gözlemlendi. Sonuç olarak pandemide akut bronşiolit tanısıyla yatan hastalarda yüksek akışlı nazal kanülle oksijen tedavisi ve yoğun bakım ihtiyacının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Akut bronşiolit, pandemi, RSV

Introduction

Acute bronchiolitis is a common lower respiratory tract infection characterized by small airway inflammation and edema in children under two years of age. Viral agents are involved in its etiology, and the most common viral agents are Respiratory syncytial virus (RSV) and rhinovirus (1). Prematurity, immunodeficiency, chronic lung disease or congenital heart disease may cause worsening in the clinical course (1,2,3).

Acute bronchiolitis is seen in children younger than two years of age, and peaks most frequently between 2 and 12 months (4). In the compilations and recommendations of the American Academy of Pediatrics, it is stated that it is more common in children under 12 months of age, and close follow-up is recommended because this group is a risky group (1).

Many studies have reported that laboratory tests (white blood cell elevation, C-reactive protein values/CRP) and respiratory virus typing have no effect on predicting clinical severity (1,5,6). There are also studies showing that RSV and rhinovirus worsen the clinical course. Variation of viral agents according to seasons is also observed in acute bronchiolitis (2,7).

There are different approaches to the treatment of bronchiolitis. In the protocols published by the American Academy of Pediatrics (AAP), the basic treatment is stated as providing oral/intravenous hydration and oxygen support (1). It has been stated that hydration is the first-line treatment to meet the dehydration that occurs as a result of fever and malnutrition, especially in children with acute bronchiolitis (8). It has been reported that nebulized salbutamol, nebulized adrenaline, and steroid therapy are not effective in the long term (1,2).

Quarantine methods applied due to the COVID-19 pandemic after the observation of the first case on March 11, 2020, in our country, changed the spread of respiratory tract infections. Contact isolations taken during the pandemic process caused a decrease in the spread of viral agents, and the loosening of isolations and the onset of contact caused seasonal changes in acute bronchiolitis and viral agents according to seasons (9,10,11).

The aim of this study was to elucidate the demographic characteristics, clinical and laboratory findings, treatment methods and viral agents of non-covid bronchiolitis cases admitted to the pediatric health and diseases service during the pandemic period during the autumn-winter period.

Materials and Methods

Patients admitted to the Child Health and Diseases Service in the autumn-winter months of 2021 – 2022 with the diagnosis of acute bronchiolitis caused by non-SARS-CoV-2 viral agents were included in the study. It was observed that 195 cases. Cases over the age of 2 who received treatment with recurrent acute bronchiolitis diagnoses (patients followed up with the diagnosis of acute bronchiolitis ≥ 3 times), those who were followed up for more than one month due to wheezing and seven cases were not included in the study due to lack of data were not included in the study. In this cross-sectional study, patient data were obtained retrospectively from patient records.

Patients' age, gender, month of admission, symptoms (fever, cough, decreased feeding), presence of respiratory distress and/or wheezing, presence of chronic disease, complete blood count, acute phase reactants (C-reactive protein, procalcitonin), respiratory viral panel Results and treatment modalities (oxygen therapy, intravenous fluid therapy, nebulized therapies, antibiotic and/or antiviral therapy) were recorded. Those who received high-flow nasal cannula therapy (HFNC) in oxygen therapy and those who were hospitalized in intensive care were noted. The relationship between gender and presence of chronic disease and intensive care admission was evaluated.

The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki with the permission of the local ethics committee (15.02.2022, decision No: 2022/02–15). Since the data were obtained from patient records, patient consent was not obtained.

Statistical analysis was performed using the IBM SPSS 24 program (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA). Before proceeding to the analysis of the data regarding the variables in the case form, firstly, "Shapiro-Wilk" and "Kolmogorov Smirnov" were examined by considering the number of cases to see if they were compatible with the normal distribution. After providing the assumption that the data had a normal distribution, the 'Fisher's Exact', 'Chi-Square test' and 'Student t test' were used to compare the means for two independent groups, depending on the number of cases. The 'Mann Whitney U test' was used for non-normally distributed variables. The significance level was accepted as $p < 0.05$ in all statistical tests.

Results

It was observed that 195 cases were followed up with the diagnosis of bronchiolitis developing due to non-SARS-CoV-2 viral causes in the autumn–winter months of 2021–2022 in the pediatric health and diseases service. Seven cases were not included in the study due to lack of data. The mean age of the cases was 7.6 ± 5.9 months and two-thirds were male. While cough and decreased feeding were present in nearly all of the cases, fever was present in one third of them. On physical examination, 93.6% had respiratory distress and 97.5% had wheezing. In previous history, 21.3% of the cases had a chronic disease.

The most common chronic diseases were prematurity and diseases secondary to prematurity (PDA, IVK, ROP, Hydrocephalus, etc.). It was observed that the cases applied most frequently in November (20.2%) and December (20.7%) (Table 1).

Table 1. Demographic data of the cases

Gender (n,%)	
Female	70 (37.2)
Males	118 (62.8)
Fever (n,%)	74 (39.4)
Cough (n,%)	172 (91.5)
Decreased nutrition (n,%)	174 (92.6)
Respiratory Distress (n,%)	176 (93.6)
Wheezing (n,%)	183 (97.8)
Presence of Chronic Diseases (n,%)	40 (21.3)
Chronic Diseases	
None	148 (78.7)
Prematurity	26 (13.8)
Cardiovascular system diseases	2 (1.1)
Respiratory system diseases (Laryngomalacia)	2 (1.1)
Down syndrome	3 (1.6)
Metabolic syndrome	3 (1.6)
Hypothyroidism	2 (1.1)
Congenital adrenal hyperplasia	1 (0.5)
Meningomyelocele	1 (0.5)
Admission Month (n,%)	
September	30 (16)
October	32 (17)
November	38 (20.2)
December	39 (20.7)
January	30 (16.0)
February	19 (10.1)

In laboratory tests, white blood cell count was 11300 (8500 – 14266) (x 103/ml), C-reactive protein 7.8 (1.9 – 15.4) mg/L, procalcitonin value 0.09 (0.06 – 32,1) µg/L detected. Respiratory viral panel was taken from 79.3% of the cases, negative in 10.1% of the cases, RSVA/B with a single or multiple agents in 47.7% of the positive cases, rhinovirus in 26.2% of the cases with the second frequency, only coronavirus was seen in four cases (Table 2).

Table 2. Respiratory virus panel results of the cases

Virüs tipi	n	Virüs tipi	n
RSV A/B	71	Influenza A virüsü	5
Rinovirüs	39	Coronavirüs	4
Bocavirüs	14	Adenovirüs	3
Parainfluenzavirüs	13	Enterovirüs	2
Tip 1/3/4	1/10/2		
Metapneumovirüs	6	Negatif	19

The mean hospital stay was 4.5±2.6 days. It was observed that 52.1% of the cases received only oxygen and fluid therapy, other cases received antiviral treatment (oseltamivir) in addition to these treatments, and 9.1% of the cases received antibiotic treatment. It was observed that 44.7% of the cases received high-flow nasal cannula treatment and 29.8% of the cases needed intensive care unit, but no mortality was detected (Table 3). Twenty of the girls and 36 of the boys were admitted to intensive care. In addition, 13 of 40 patients with chronic diseases were followed up in the intensive care unit. It was observed that gender and presence of chronic disease were not associated with intensive care hospitalization (p=0.779; p=0.672, respectively).

Table 3. Laboratory examinations of the cases and treatment methods

White Blood Cells (median, 25 – 75) (x 10 ³ /ml)	11300 (8500 – 14266)
CRP (median, 25 – 75)	7.8 (1.9 – 15.4)
Prokalsitonin (median, 25 – 75)	0.09 (0.06 – 32.1)
Treatment (n,%)	
Oxygen and fluid therapy	98 (52.1)
Oxygen, fluid and antiviral therapy	73 (38.8)
Oxygen, fluid, antiviral and antibiotic therapy	17 (9.1)
HFNC	84 (44.7)
PICU Admission (n,%)	56 (29.8)

CRP: C reactive protein
HFNC: High-flow nasal cannula oxygen therapy
PICU: Pediatric intensive care unit

Discussion

In this study, two-thirds of the cases were male and approximately one-fourth had chronic disease and most common one was prematurity. It was observed that gender and the presence of chronic disease were not associated with the clinical course.

In our study, the number of male patients was found to be high in accordance with the literature, but it was not found to be related to the clinical course (2,4). In some studies, the reason why acute bronchiolitis is more common in boys is explained by the smaller ratio of airway diameter to lung volume in boys (12,13).

The mean age of the cases was 7.6±5.9 months. Acute bronchiolitis peaks most frequently between 2 and 12 months, and it is seen in children younger than two years of age (4).

In our study, approximately one quarter had chronic disease, the most common being prematurity. Studies have reported that acute bronchiolitis clinical course is severe, especially in children with a history of preterm birth, immune deficiency or cardiopulmonary disease (1,4,14). Apneas may develop and high mortality/morbidity rates may be observed, especially in RSV-positive acute bronchiolitis cases with a history of premature birth (15).

Similarly, in our study, the most common chronic disease was found to be prematurity and its secondary complications, but the presence of chronic disease was not associated with the clinical course.

In this study, it was observed that white blood cell, CRP and procalcitonin values were not effective in predicting the need for HFNC and intensive care hospitalization in patients with acute bronchiolitis. Similar results were found in the previous study in our hospital (2). It is stated that white blood cell, CRP, and procalcitonin values are not significant in the diagnosis of acute bronchiolitis, and it is not necessary to request additional tests in outpatients (2,16).

RSV was found to be the most common viral agent in the study. Although RSV ranks first as the cause of acute bronchiolitis, the number of rhinovirus cases is increasing, as shown in another study conducted in our hospital (2). While some health centers detected RSV in the first place in the literature studies, rhinovirus was in the first place in new studies conducted during the pandemic period. It has been stated that the reason for this may be increased due to the partial resistance of rhinovirus to ethanol-based disinfectants (3). However, contrary to this situation, in another study conducted before and after the pandemic, it was shown that RSV was still in the first place (9). When the study conducted in our hospital before the pandemic was compared with our study, it was seen that while rhinovirus was in the first place before the pandemic, RSV was in the first place and rhinovirus was in the second place during the pandemic (2). These studies showed that RSV and rhinovirus, which are the causes of acute bronchiolitis before and during the pandemic, are in the first place, and viral agents may differ between centers.

Oxygen and hydration therapy were the most common treatment modalities in the study. The American Academy of Pediatrics stated that the effective treatment in acute bronchiolitis is hydration and oxygen therapy, and many meta-analyses have shown that nebulized salbutamol and intravenous corticosteroids are not effective in acute bronchiolitis (1,17,18). In addition, it is stated that the side effects (tachycardia, arrhythmia) of these drug treatments make clinical follow-up difficult (1). It has been stated that hydration is the first-line treatment to meet the dehydration that occurs as a result of fever and malnutrition, especially in children with acute bronchiolitis (8). However, some authors suggest that systemic steroids should be tried in the treatment management if acute bronchiolitis cannot be clinically differentiated from acute asthma attack (19).

When our data were evaluated with the study conducted in our hospital between 2015 – 2019 in cases diagnosed with acute bronchiolitis, it was seen that the gender distribution was similar before and during the pandemic. Between HFNC and intensive care hospitalizations, a significant increase was noteworthy during the pandemic period. Before the pandemic, the requirement for HFNC was 44.7%, and the intensive care unit admission was 29.8% (2). It was thought that these numbers were higher because the patients with good-moderate clinic were followed in the emergency department, but the patients with moderate-serious clinic were hospitalized in pandemic.

Study Limitations

This study has been performed on a limited number of patients due to the pandemic services established, the number of beds in the pediatric health and diseases service of our hospital had to be significantly reduced.

Conclusion

As a result, it was seen that acute bronchiolitis did not change the course of gender and chronic disease before and during the pandemic, but mostly patients who needed HFNC and intensive care were hospitalized.

References

1. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134:1474–502. doi: [10.1542/peds.2014-2742](https://doi.org/10.1542/peds.2014-2742).
2. Üzümlü Ö, Kanık A, Eliaçık K, ve ark. Comparison of clinically related factors and treatment approaches in patients with acute bronchiolitis. *Türk Pediatri Ars*. 2020;55(4): 376–85. doi: [10.14744/TurkPediatriArs.2020.46144](https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2020.46144).
3. Yiğit M, Özkaya Parlakay A. Decreased Pediatric Viral Burden and Increased Rhinovirus Infection During The COVID-19 Pandemic. *Turkish J Pediatr Dis*. 2022;16:1–7. doi: [10.12956/tchd.1026670](https://doi.org/10.12956/tchd.1026670).
4. Özköse R. Akut bronşiolit ön tanısı ile yatarak tedavi gören hastaların retrospektif olarak incelenmesi. Uzmanlık Tezi. T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. 2008.
5. Ergül AB, Altuner Torun Y, Uytun S, Aslaner H, Paç Kısaslan A, Şerbetçi MC. Reduction in mean platelet volume in children with acute bronchiolitis. *Türk Pediatri Ars*. 2016;51:40–5. doi: [10.5152/TurkPediatriArs.2016.3140](https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2016.3140).
6. Janahi I, Abdulkayoum A, Almeshwesh F, Alkuwari M, Hammadi A, Alameri M. Viral etiology of bronchiolitis in hospitalized children in Qatar. *BMC Infect Dis*. 2017;17:139. doi: [10.1186/s12879-017-2225-z](https://doi.org/10.1186/s12879-017-2225-z).
7. Nicolai A, Frassanito A, Nenna R, et al. Risk Factors for Virus-induced Acute Respiratory Tract Infections in Children Younger Than 3 Years and Recurrent Wheezing at 36 Months Follow-Up After Discharge. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:179–83. doi: [10.1097/INF.0000000000001385](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001385).
8. Yıldırım Ş, Kaymaz N, Topaloğlu N, et al. Do we really ponder about the necessity of intravenous hydration in acute bronchiolitis? *Colombia Médica* 2016;47:21–24. doi: [10.25100/cm.v47i1.1933](https://doi.org/10.25100/cm.v47i1.1933).
9. Bermúdez Barrezueta L, Gutiérrez Zamorano M, López-Casillas P, Brezmes-Raposo M, Sanz Fernández I, Pino Vázquez MA. Influence of the COVID-19 pandemic on the epidemiology of acute bronchiolitis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2022 Sep 20: S2529-993X(22)00176-9. doi: [10.1016/j.eimce.2022.09.001](https://doi.org/10.1016/j.eimce.2022.09.001).
10. Friedrich F, Ongaratto R, Scotta MC, et al. Early Impact of Social Distancing in Response to Coronavirus Disease 2019 on Hospitalizations for Acute Bronchiolitis in Infants in Brazil. *Clin Infect Dis*. 2021;72(12):2071–5. doi: [10.1093/cid/ciaa1458](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1458).
11. Yeoh DK, Foley DA, Minney-Smith CA, et al. Impact of Coronavirus Disease 19 public health measures on detections of influenza and respiratory syncytial virus in children during the 2020 Australian winter. *Clin Infect Dis*. 2021;72:2199–20. doi: [10.1093/cid/ciaa1475](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1475).
12. Benigno V, Cusimano RA, Colanino G, Basile A, Varia F, Grutta S. Is appetite of bronchiolitis affected by environmental and genetic factors? [Article in Italian]. *Pediatr Med Chir*. 1991;13:155–7. PMID: 1896381.
13. Turan S, Nalbantoğlu B, Çelik Güzel E, Nalbantoğlu A, Hatipoğlu S. Evaluation of Socioeconomic Status of Bebebs With Acute Bronchiolitis. *Child J*. 2013;13:29–35. doi: [10.5222/j.child.2013.029](https://doi.org/10.5222/j.child.2013.029).
14. Nenna R, Cutrera R, Frassanito A, et al. Modifiable risk factors associated with bronchiolitis. *Ther Adv Respir Dis* 2017;11(10): 393–401. doi: [10.1177/1753465817725722](https://doi.org/10.1177/1753465817725722).
15. Karakoç F, Dağlı E. Bronşiolit Tanı ve Tedavisi. *Çocuk Göğüs Hastalıkları* 2007; 133–7. doi: [10.4274/jcp.52244](https://doi.org/10.4274/jcp.52244).
16. Sanchez-Luna M, Elola FJ, Fernandez-Perez C, Bernal JL, Lopez- Pineda A. Trends in respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalizations in children less than 1 year: 2004-2012. *Curr Med Res Opin*. 2016; 32: 693-8. doi: [10.1185/03007995.2015.1136606](https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1136606).
17. Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummings P, Davis RL. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2000;105(4):E44. doi: [10.1542/peds.105.4.e44](https://doi.org/10.1542/peds.105.4.e44).
18. Ricci V, Delgado Nunes V, Murphy MS, Cunningham S; Guideline Development Group and Technical Team. Bronchiolitis in children: summary of NICE guidance. *BMJ* 2015; 350: h2305. doi: [10.1136/bmj.h2305](https://doi.org/10.1136/bmj.h2305).
19. Bülow SM, Nir M, Levin E, et al. Prednisolone treatment of respiratory syncytial virus infection: a randomized controlled trial of 147 infants. *Pediatrics*. 1999; 104(6): e77. doi: [10.1542/peds.104.6.e77](https://doi.org/10.1542/peds.104.6.e77).

İnlet Patch (Proksimal Özofagusta Heterotropik Mide Mukozası): Klinik Önemi, Histolojisi ve Endoskopik Sıklığı

Inlet Patch (Heterotropic Gastric Mucosa in Proximal Esophagus): Clinical Significance, Histology and Endoscopic Frequency

İsmail TAŞKIRAN * 0000-0001-5450-5133

Adil COŞKUN* 0000-0002-1549-5451

Altay KANDEMİR* 0000-0002-2918-3811

Hakan YILDIZ** 0000-0002-3459-5669

Deniz Armağan DENİZ* 0000-0001-8761-1354

İbrahim METEOĞLU *** 0000-0001-5367-0495

Mehmet Hadi YAŞA* 0000-0002-0571-2766

* Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi İç

Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bölümü

** İstanbul Yeniüzyıl Üniversitesi, Gaziosmanpaşa

Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü

*** Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Patoloji

Anabilim Dalı

Yazışma Yazarı: İsmail TAŞKIRAN

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji

Bölümü Efeler, Aydın 09100 , Türkiye

E-posta: dr_istaskiran@hotmail.com

Geliş Tarihi: 31/08/2022

Kabul Tarihi: 07/10/2022

Öz

Amaç: İnlet patch proksimal özofagusta lokalizedir. Yeri itibarı ile atlanma olasılığı yüksektir. Çalışmamızda inlet patch bulunan hastaların klinik ve histopatolojik özellikleri ile eşlik eden endoskopik bulgularını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Mart 2021-Mart 2022 yılları arasında herhangi bir nedenle özofagogastroduodenoskopi yapılan ardışık 3335 hastanın endoskopi ve patoloji sonuçları retrospektif olarak incelendi. İnlet patch saptanan hastaların demografik, histopatolojik ve eşlik eden endoskopik bulguları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 3335 hastanın 57'sinde (% 1.7) inlet patch saptandı. Hastaların 32'si (% 56.1) kadındı. Hastaların ortalama yaşı 47.4±15.3 idi. Lezyonların özofagustaki lokalizasyonları 13-20 cm arasındaydı. Lezyon boyutları 4-25 mm arasında değişmekteydi. Lezyonlar % 66.7 oranda soliterdi. En sık endoskopi istem nedeni % 28.4 oranında dispepsiydi. İnlet patch'e eşlik eden en sık endoskopik bulgu % 67.6 oranında gastritti. Histopatolojik incelemede 40 (% 70.2) hastada fundal tip mide mukozası izlenirken, 17 (% 29.8) hastada antral tip mide mukozası izlendi.

Sonuç: Az görülen klinik bir antite olan inlet patch herhangi bir nedenle özofagogastroduodenoskopi istenilen hastalarda unutulmaması gereken bir tanıdır.

Anahtar Kelimeler: Dispepsi, gastrit, inlet patch

Abstract

Objective: The inlet patch is localized in the proximal esophagus. Due to its location, it is highly likely to be skipped. In our study, it was aimed to evaluate the clinical and histopathological features and accompanying endoscopic findings of patients with inlet patches.

Methods: Endoscopy and pathology results of 3335 consecutive patients who underwent esophagogastroduodenoscopy for any reason between March 2021 and March 2022 were retrospectively analyzed. Demographic, histopathological and accompanying endoscopic findings of the patients with inlet patch were recorded.

Results: Inlet patch was detected in 57 (1.7%) of 3335 patients included in the study. Thirty-two (56.1%) of the patients were women. The mean age of the patients was 47.4±15.3. The localization of the patches in the esophagus was between 13-20 cm. The patch sizes ranged from 4-25 mm. Patches were solitary in 66.7%. The most common reason for requesting endoscopy was dyspepsia with a rate of 28.4%. The most common endoscopic finding accompanying inlet patch was gastritis with a rate of 67.6%. In the histopathological examination, fundal type gastric mucosa was observed in 40 (70.2%) patients, and antral type gastric mucosa was observed in 17 (29.8%) patients.

Conclusion: Inlet patch, which is a rare clinical entity, is a diagnosis that should not be forgotten in patients who request esophagogastroduodenoscopy for any reason.

Keywords: Dyspepsia, gastritis, inlet patch

Giriş

Proksimal özofagusta heterotropik gastrik mukoza, inlet patch (İP) olarak adlandırılmakta ve sıklıkla asemptomatik olup endoskopi esnasında tesadüfen saptanmaktadır. İP ilk kez 1805 yılında Schimdt tarafından otopsi çalışmaları esnasında tanımlanmıştır (1). İP sıklıkla konjenital bir antite olarak düşünülse de, sonradan kazanılmış bir bulgu olduğuna dair klinik çalışmalar da mevcuttur (2-3). İP, ön kesici dişlerden 14-22 cm uzaklıkta üst özofagus sfinkterinin hemen altında posterior veya lateral duvarda izlenir. Genelde boyutları 3-4 mm den 2-3 cm ye kadar değişebilen yüzeyden hafif kalkık, yüzeyi düzgün veya nodüler somon renginde kadifemsi lezyonlardır. Soliter yada multipl olabilir. Genelde semptom yaratmayan bir durum olsa da, globus hissi, larengofarengeal reflü ve disfaji en sık izlenen semptomlardır (4). Özofagusun proksimal bölümü endoskopi esnasında sıklıkla hızlı girilip çıkılan bir bölge olması nedeni ile İP 'nin insidansı farklılık göstermektedir. İP'nin bilinen insidansı % 0.1-13.8 arasında değişmekle beraber otopsi serilerinde bu oran % 70'lere kadar çıkmaktadır (5-6). Biz bu çalışmada kliniğimizde İP tanısı alan hastaların demografik, histolojik, klinik özellikleri ve eşlik eden endoskopik bulguları belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Mart 2021- Mart 2022 yılları arasında hastanemiz Gastroenteroloji Endoskopi ünitesinde farklı şikayetler nedeni ile özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) işlemi yapılan ardışık 3335 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, endoskopi istem nedenleri, endoskopik bulguları ve patoloji sonuçları etik kurul onamı alındıktan sonra retrospektif olarak incelendi.

Tüm hastalardan ÖGD işlemi öncesi aydınlatılmış onam formu alındı. ÖGD işlemi video-endoskop (Olympus Exera II GIF Q165) ile sekiz saatlik açlık sonrası tüm hastalara öncelikle % 10'luk lidokainle topikal anestezi sonrası midazolam ve propofolden oluşan premedikasyon ile yapıldı. Tüm işlemler deneyimli gastroenteroloji uzmanları tarafından yapıldı. İP'nin tanımı, normal mukozadan belirgin sınırlarla ayrılan, tek veya multipl olabilen, boyutu 3-4 mm'den 2-3 cm ye kadar değişen, somon renkli kadifemsi mukoza olarak yapıldı. Tüm hastalarda İP'nin ön kesici diştten uzaklığı, açık biyopsi forsepsine göre boyutu, eşlik eden endoskopik bulguları kaydedildi. Hastalarda İP tespit edildiğinde İP'den ve mideden biyopsiler alındı. Preparatlar Hematoksilin-eozin ile boyandıktan sonra patoloj tarafından Sydney sınıflamasına göre değerlendirildi.

Özofagus cerrahisi geçiren, acil üst gastrointestinal sistem kanaması nedeni ÖGD 'si yapılan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Bu çalışma 3.basamak bir hastanede Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun, etik kurul onayı alınarak yapılmıştır (karar:11, protokol no: 2022/75).

İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 23.0 for Windows programı kullanılarak yapılmış olup kategorik veriler için tanımlayıcı istatistikler ortalama, yüzde ve standart deviasyon olarak verilmiştir.

Bulgular

Çalışmamızda ÖGD'si yapılan 3335 hastanın 57'sinde (% 1.7) endoskopik olarak İP saptandı. İP saptanan hastaların yaş ortalaması 47.4±15.3 olup, 32'si (% 56.1) kadın, 25'i (% 43.9) erkekti. Hastalar İP'nin lokalizasyonu açısından değerlendirildiğinde, İP'nin ön kesici dişlerden uzaklığı 13-20 cm arası değişmekteydi. İP büyüklüğü 4-25 mm arasındaydı. Hastaların 38'inde (% 66.7) İP soliter, 19'unda (% 33.3) multipldi (Tablo 1).

Tablo 1: İP'li hastaların demografik verileri

İP (n:57)	
Kadın (n,%)	32 (% 56.1)
Erkek (n,%)	25 (% 43.9)
Ortalama yaş (yıl)	47.4±15.3
Yaş aralığı (yıl)	18-76
İP büyüklük (min-max, mm)	4-25
İP ön kesici diş uzaklık (min-max, cm)	13-20
İP, soliter/multipl (n,%)	38 (66.7)/19 (33.3)

*İP: İnlet patch

Hastaların endoskopi yapılma nedenleri incelendiğinde en sık dispepsi (n:16,% 28.4) ve disfaji (n:11, % 19.2) semptomları mevcuttu (Tablo 2). İP'ye eşlik eden en sık endoskopik tanı gastritti (n:46, % 67.6) (Tablo 3). Hastaların birinde özofagusa yabancı cisim takılması nedeni yapılan endoskopide inlet patch zemininde oluşan darlık olduğu izlendi (Resim 1), buji dilatasyonu sonrası hastada darlık açılarak semptomatik iyileşme sağlandı.

Tablo 2: İP'li hastaların endoskopi yapılma nedenleri

	Hastalar (n:57)	
	Sayı	%
Dispeptik yakınmalar	16	28.4
Disfaji	11	19.2
Retrosternal yanma, regürjitasyon	10	17.5
Globus hissi	6	10.5
Larengofarengeal reflü	3	5.2
Tarama amaçlı	11	19.2

*İP: İnlet patch

Tablo 3: İP'ye eşlik eden endoskopik tanılar

Endoskopik tanılar	Endoskopik tanı sayısı	%
Gastrit (pangastrit, antral gastrit, alkalemi reflü gastrit, atrofik gastrit)	46	67.6
Peptik ülser	7	10.3
Reflü özofajit	5	7.3
AÖS yetmezliği	4	5.9
Hiatal herni	4	5.9
Barrett özofagusu	1	1.5
Özofageal darlık	1	1.5

*Bir hastaya birden fazla endoskopik tanı eşlik edebilmekteydi.

*İP: İnlet patch

**Resim 1:** İnlet Patch zemininde özofagus darlığı

Histopatolojik incelemede 40 (% 70.2) hastada fundal tip mide mukozası izlenirken, 17 (% 29.8) hastada antral tip mide mukozası izlendi. Hastaların hiçbirinde metaplazi izlenmedi (Tablo 4).

Tablo 4: İP'ye eşlik eden histolojik bulgular

Histolojik bulgular	Hasta sayısı	%
İP'nin tipi (fundal/antral)	40/17	70.2/29.8
Kronik inflamasyon	46	63
Nötrofil aktivasyonu	6	8.2
Atrofi	4	5.4
Metaplazi	yok	-
H.pylori	6	8.2
Histolojik bulgu yok	11	15

*Bir hastaya birden fazla histolojik bulgu eşlik edebilmekteydi.

*İP: İnlet patch

Tartışma

Literatürde İP insidansı ile ilgili veriler farklılıklar göstermektedir. İP'nin bilinen sıklığı % 0.1-13.8 arasında değişmekle beraber bu sıklık otopsi serilerinde daha yüksektir (5-6). Bizim çalışmamızda İP insidansı % 1.7 olarak saptandı. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Akbayır (7) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada % 1.67, Yüksel (8) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada % 1.8, Savaş (9) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada % 2.5, Kekilli (10) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada % 0.4 olarak tespit edilmiştir. İP sıklığındaki değişik sonuçların nedeni, İP 'nin proksimal özofagusta yerleşik olması, bu bölgenin ÖGD esnasında hızlı çıkılan ve girilen bir lokalizasyon olması ve sedasyon verilmeyen hastalarda öğürmeye bağlı olarak işlem kalitesinin düşmesi gibi nedenlere bağlanabilir.

İP saptanan hastaların önemli bir kısmı asemptomatik seyretmektedir (5). Genelde İP tanısı dispeptik yakınmalar veya tarama amaçlı ÖGD yapılan hastalarda tesadüfen saptanmaktadır. İP'ye sıklıkla eşlik eden semptomlar ise disfaji, globus hissi, larengofarengeal reflü, boğaz ağrısı ve öksürüktür. Bizim çalışmamızda 37 (% 65) hastada İP ile olası ilişkisiz nedenler sonucu İP saptanmışken (dispepsi, reflü-regürjitasyon, tarama amaçlı), 20 (% 35) hastada ilişkili olabilecek semptomları (disfaji, globus hissi, larengofarengeal reflü) olan hastalarda İP saptanmıştır. Maconi (11) ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İP ile semptom ilişkisine bakıldığında hastaların % 77'si asemptomatik iken % 23'ü semptomatik ti (disfaji+globus hissi). Sonuçlarımız literatür ile benzerdi. Literatürde İP ile ilişkili olabilecek farklı klinik durumlar mevcuttur. İP'nin olduğu yerde fistül, striktür, ring, web ve buna bağlı disfajiler İP mukozasından salgılanan asit üretimi sonucu olduğu düşünülmektedir (12-13). Bizim çalışmamızda da 1 hastada özofagusa yabancı cisim takılması sonucu yapılan endoskopide proksimal özofagusta İP zemininde darlık olduğu tespit edilmiş, darlık buji dilatasyonu sonrası genişletilip semptomatik iyileşme sağlanmıştır.

Literatürde İP ile Barrett özofagusu ilişkisi ile ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır. Bazı yayınlarda (3,8,14) Barrett özofagusu İP ilişkisi desteklenirken bazı yayınlarda da (7) bu ilişki ile ilgili anlamlı sonuçlar bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda 1 (% 1.5) hastada Barrett özofagusu tespit edilmiş olup bu oran düşük ve İP-Barrett özofagusu ilişkisini desteklemiyordu. Türkiyede Barrett özofagus sıklığı gelişmiş ülkelere kıyasla düşük oranda (% 2) izlenmektedir (15). Bizim çalışmamızdaki düşük oran ülkemizde Barrett özofagus sıklığının düşük olması nedeni olabileceğine bağlanmıştır.

Literatür incelendiğinde İP'nin en sık histolojik tipi fundal tip mide mukozasıdır, bunu antral tipte mukoza takip eder (6). Bizim çalışmamızda da en sık histolojik tip fundal tip mide mukozasıydı. Histopatolojik olarak İP mukozasında H.pylori kolonizasyonu literatürde % 19-82 arasında saptanmıştır (4,7). H.pylorinin oral yolla bulaştığı düşünülürse, İP 'nin proksimal lokalizasyonu nedeni ile H.pylori için kolonize olabilecek önemli bir bölge olarak düşünülebilir. Bizim çalışmamızda H.pylori kolonizasyonu % 8.2 oranında saptanmıştır. Bu oran literatüre oranla düşük görülmektedir. Bu durumun sebebi bu hastaların yakın zamanlı antibiyotik veya H.pylori eradikasyon tedavisi alıp almadıklarını bilmememizden kaynaklanabilir. Hastalarımızın hiçbirinde metaplazi, displazi, malign transformasyon görülmemiştir.

İP'li hastalarda tedavi semptom varsa verilmektedir. Proton pompa inhibitörleri (PPI) veya H2 reseptör antagonistleri tedavide kullanılmaktadır. Displazisi olan hastalarda argon plazma koagülasyonu (APC), endoskopik mukozal rezeksiyon uygulanmaktadır. Darlık olan hastalarda buji veya balon dilatasyonu yapılabilir. Biz de semptomatik hastalarda PPI tedavisi kullandık, 1 hastamızda proksimal özofageal darlık olması nedeni buji dilatasyonu uyguladık. PPI tedavisi sonrası özellikle globus hissi ve larengofarengeal reflü şikayetleri olan hastalarda önemli düzeltilmeler tespit ettik. PPI tedavisi ile globus şikayetleri düzeltilmeyen 1 hastamıza İP mukozasına APC uygulaması sonrası şikayetlerinde önemli derecede düzeltilmeler tespit ettik.

Sonuçlar

Sonuç olarak, İP az görülen ve ÖGD yapılırken akılda olması gereken klinik bir antitedir. Asit sekresyonu nedeni ile önemli özofageal komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu nedenle görüldüğünde biyopsi alınmalıdır. Malign transformasyon çok az olmakla birlikte, displazi saptanan olgulara lokal tedaviler (APC, mukozal rezeksiyon) ve endoskopik takip yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Schmidt FA. De Mammalian Esophago atque Ventriculo [inaugural dissertation]. Halle, in off, Batheana;1805. Cited by Truong LD, Stroehlein JR, Mc Kechnie JC. Gastric heterotopia of the proximal esophagus and review of literature. *Am J Gastroenterol* 1986;81:1162-6.
2. Meining A, Bajbouj M. Erupted cysts in the cervical esophagus result in gastric inlet patches. *Gastrointest Endosc* 2010;72:603-5.
3. PM Avidan B, Sonnenberg A, Chejfec G, Schnell TG, Sontag SJ. Is there a link between cervical inlet patch and Barrett' s esophagus? *Gastrointest Endosc*. 2001; 53: 717-21.
4. Chong Heng V. Clinical significance of heterotopic gastric mucosal patch of the proximal esophagus. *World J Gastroenterol* 2013;19:331-8.
5. Von Rahden BH, Stein HJ, Becker K, Liebermann-Meffert D, Siewert JR. Heterotopic gastric mucosa of the esophagus: literatüre review and proposal of a clinicopathologic classification. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:543-51.
6. Borhan-Manesh F, Farnum JB. Incidence of heterotopic gastric mucosa in the upper oesophagus. *Gut* 1991; 32: 968-72
7. Akbayır N, Alkim C, Erdem L et al. Heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus (inlet patch): Endoscopic prevalence, histological and clinical characteristics. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (2004) 19, 891–896.
8. Yüksel I, Uskudar O, Koklu S, et al. Inlet patch: Association with endoscopic findings in the upper gastrointestinal system. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:910-4.
9. Savaş N, Akbaş E. Heterotopic gastric mucosa prevalence, clinical importance and associated endoscopic findings. *Endoscopy Gastrointestinal* 2014;22:60-63.
10. Kekilli M, Sayılır M, Yeşil Y, et al. Servikal özofagustaki HGM'nin endoskopik sıklığı; bir referans merkez çalışması. *Akademik Gastroenteroloji* 2009;8:119-22.
11. Maconi G, Pace F, Vago L, Carsana L, Bargiggia S, Bianchi G. Prevalence and clinical features of heterotopic gastric mucosa in the upper oesophagus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:745-9.
12. Neumann WL, Lujan GM, Genta RM. Gastric heterotopia in the proximal oesophagus (inlet patch): Association with adenocarcinomas arising in Barrettt mucosa. *Dig Liv Dis* 2012;44:292-6.
13. Kohler B, Köhler G, Riemann JF. Spontaneous esophagotracheal fistula resulting from ulcer in heterotopic gastric mucosa. *Gastroenterology* 1988;95:828-30.
14. Tang P, McKinley MJ, Sporrer M, Kahn E. Inlet patch: prevalence, histologic type, and association with esophagitis, Barrett esophagus, and antritis. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128:4447.
15. Bayrakci B, Kasap E, Kitapcioglu G, Bor S. Low prevalence of erosive esophagitis and Barrettt esophagus in a tertiary referral center in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2008;19:145-51.

Predictive Value Of Systemic Inflammatory Indices In Bronchopulmonary Dysplasia Bronkopulmoner Displazi Tanısında Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin Rolü

Aslıhan ABBASOĞLU *0000-0001-5434-646X

Mustafa Agâh TEKİNDAL **0000-0002-4060-7048

*İzmir Katip Celebi University, Faculty of Medicine,
Department of Pediatrics, İzmir, Turkey

** İzmir Katip Celebi University, Faculty of Medicine,
Department of Biostatistics, İzmir, Turkey

Yazışma Yazarı: Aslıhan ABBASOĞLU

İzmir Katip Celebi University

Balatçık Mahallesi

Çiğli İzmir

E-Mail: doktoraslihan@gmail.com

Abstract

Objective: We aimed to determine the predictive role of systemic inflammatory biomarkers for bronchopulmonary dysplasia (BPD).

Methods: We examined infants who were born at gestational age below 32 weeks and followed in a neonatal intensive care unit (NICU) of a tertiary center between January 2017 and August 2022. The neutrophil lymphocyte ratio (NLR), systemic immune-inflammation (SII) index, systemic inflammation response index (SIRI), and pan-immune-inflammation value (PIV) were calculated from peripheral whole blood cell counts at birth and 72 hours for infants with BPD and without BPD.

Results The study comprised a total of 118 infants, including 55 with BPD and, 63 without BPD. The monocyte count at 72 h was significantly lower and SII at the 72 h was significantly higher in the BPD group.

Conclusion: Systemic inflammatory indices are practical, affordable, and easily available tools derived from serum whole blood cell counts that could be used for BPD early diagnosis and prevention.

Keywords: Bronchopulmonary dysplasia, inflammation, monocyte, systemic immune-inflammation index

Öz

Amaç: Bu çalışmada bronkopulmoner displazi erken tanısında sistemik inflamatuvar biyobelirteçlerin tanımlayıcı rolünü belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: Ocak 2017-Ağustos 2022 tarihleri arasında üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen ve 32 haftanın altında doğan bebekleri inceledik. Hastalar BPD olan ve BPD olmayan bebekler olarak 2 gruba ayrıldı. Tam kan hücresi sayımlarından; nötrofil lenfosit oranı (NLR), sistemik immün inflamasyon (SII) indeksi, sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI) ve pan-immün inflamasyon değeri (PIV), doğum ve 72. saat değerleri hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya BPD'si olan 55 ve BPD'si olmayan 63 bebek olmak üzere toplam 118 bebek dahil edildi. BPD grubunda 72. saatte monosit sayısı istatistiksel anlamlı düşük ve 72. saatte SII istatistiksel anlamlı yüksek bulundu.

Sonuç: Sistemik inflamatuvar indeksler, BPD'nin erken teşhisi ve önlenmesi için kullanılabilecek serum tam kan hücresi sayımlarından elde edilen pratik, uygun fiyatlı ve kolay erişilebilir araçlardır.

Anahtar Kelimeler: Bronkopulmoner displazi, inflamasyon, monosit, sistemik immün-inflamasyon indeksi

Geliş Tarihi: 15/09/2022

Kabul Tarihi: 30/10/2022

Introduction

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a chronic lung disease with a significant cause of morbidity and mortality in preterm infants (1). Advancements in perinatal and neonatal care have increased the survival rate of extremely preterm newborns, but unfortunately, BPD and BPD-related morbidities remained unchanged (2,3). The pathogenesis of BPD is multifactorial, including immature lung tissue, excessive inflammatory damage, oxygen toxicity, and genetics (4). Survivors with BPD may have lifelong respiratory sequela because of their impaired lung development (5). Prevention and early diagnosis are critical for preventing disease progression.

Systemic inflammatory indices, calculated with the ratio of whole blood cell counts, have been studied in various adult diseases lately. Hematological inflammatory markers and ratios including neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), the systemic immune inflammation index (SII), and the systemic inflammation response index (SIRI) have been used to predict outcomes in sepsis, lung diseases, cancer, and finally COVID-19 (6-9).

We hypothesized we could show the potential mechanism of early inflammation with increasing peripheral hematologic inflammatory markers. As lung inflammation plays an important role in pathogenesis, we aimed to determine the predictive role of systemic inflammatory biomarkers for BPD.

Methods

This retrospective medical chart review included infants born at a gestational age below 32 weeks and followed in a tertiary care center's neonatal intensive care unit (NICU) between January 2017 and August 2022. We excluded infants with congenital heart disease, chromosomal/congenital abnormalities, incomplete information, or who died. We did not include infants who had early onset sepsis proven with blood culture. The study has been approved by the local ethical committee (0158/2022)

The research team obtained variables such as gestational age, birth weight, sex, maternal age and health status, antenatal steroid administration, presence of premature rupture of membranes (PROM), diagnosis of respiratory distress syndrome (RDS), mechanical ventilation, exogenous surfactant therapy, oxygen therapy, and duration of NICU stay from the medical records.

Using the consensus definition of the National Institute of Child Health and Human Development, our team made the BPD diagnosis for infants born at gestational age (GA) <32 weeks, as a minimum of 28 days long oxygen support requirement followed up by an evaluation at 36 weeks postmenstrual age (10).

The patients were categorized as BPD group and the non-BPD group. The systemic inflammatory markers were calculated from peripheral complete blood cell counts at birth and 72 hours after birth. NLR was calculated by dividing the absolute peripheral neutrophil count (N) count by the absolute lymphocyte (L) count using the formula: $NLR = N/L$ (11).

The systemic immune-inflammation (SII) index, calculated as $SII = \text{platelet count} \times N/L$, is a newly introduced inflammation-related index based on peripheral L, N, and platelet counts (12). The systemic inflammation response index (SIRI), calculated using the following formula: $SIRI = N \times M/L$ (13), is based on peripheral N, monocyte (M), and L blood counts. The recently proposed pan-immune-inflammation value (PIV), calculated using the following formula: $PIV = \text{Platelet} \times N \times M/L$, is a scoring system that includes all immune-inflammatory cells in the peripheral blood count (14).

Statistical Analysis

For discrete and continuous variables, descriptive statistics (mean, standard deviation, median, minimum value, maximum value, and percentile) were given. In addition, the homogeneity of the variances, which is one of the prerequisites of parametric tests, was checked through Levene's test. The assumption of normality was tested via the Shapiro-Wilk test. To compare the differences between the two groups, the Student's t-test was used when the parametric test prerequisites were fulfilled, and the Mann Whitney-U test was used when such prerequisites were not fulfilled. BPD cut-off values in superovulation responses were evaluated by ROC analysis. Also, AUC Value, Sensitivity, and Selectivity values were calculated. For the significance level of the tests, $p < 0.05$ and $p < 0.01$ were accepted.

Results

This study comprised a total of 118 infants, including 55 with BPD and 63 without BPD. All patients severity classified as mild BPD with $FiO_2=21\%$. The main characteristics of the infants are presented in Table 1. The mean gestational week of the infants diagnosed with BPD was 27.36 ± 2.14 weeks, and their mean birth weight was 985.55 ± 314.12 g. The mean gestational week of the infants without BPD was 30.24 ± 1.42 weeks, and their mean birth weight was 1392.30 ± 315.35 g. The mean gestational age and birth weight values in the BPD group were significantly lower than those of infants in the non-BPD group. The BPD group had significantly longer therapy durations for therapies, such as continuous positive airway pressure (CPAP), synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV), and oxygen therapy. The BPD group experienced also a significantly prolonged period of intravenous nutrition and NICU stay (Table 1).

Table 1: Descriptive characteristics

	BPD n= 55	Non-BPD n =63	p
Sex (Female)	27 (49.1) ^a	16 (25.4) ^b	0.008
Gestational age (weeks) <i>M (IQR)</i>	27.0 (3.0)	30.0 (1.0)	<0.001
BirthWeight (grams) <i>x ± sd</i>	985.5±314.1	1392.30±315.3	<0.001
Antenatal steroid, <i>n (%)</i>	15 (27.3)	27 (42.9)	0.078
Maternal age (years) <i>x± sd</i>	28.20±7.13	29.07±7.39	0.514
Gestational hypertension, <i>n (%)</i>	12 (21.8)	13 (20.6)	0.875
Gestational diabetes mellitus, <i>n (%)</i>	4 (7.3)	4 (6.3)	0.842
Multiple pregnancy	8 (14.5)	14 (22.2)	0.285
Caeserean birth <i>n (%)</i>	49 (89.1)	55 (87.3)	0.764
PROM, <i>n (%)</i>	10 (18.2)	9 (14.3)	0.566
RDS <i>n (%)</i>	41 (74.5) ^a	19 (30.2) ^b	<0.001
Surfactant therapy, <i>n (%)</i>	40 (72.7) ^a	19 (30.2) ^b	<0.001
CPAP <i>M (IQR)</i>	26.0 (14.0)	4.0 (5.0)	<0.001
SIMV <i>M (IQR)</i>	9.0 (22.0)	0.0 (2.0)	<0.001
Oxygen <i>M (IQR)</i>	10.0 (21.0)	0.0 (0.0)	<0.001
Total Oxygen <i>M (IQR)</i>	48.0 (39.0)	6.0 (7.0)	<0.001
Postnatal corticosteroid, <i>n (%)</i>	32 (58.2) ^a	0 (0.0) ^b	<0.001
TPN <i>M (IQR)</i>	25.0 (22.0)	10.0 (10.0)	<0.001
Duration of NICU stay <i>M (IQR)</i>	81.0 (50.0)	38.0 (20.0)	<0.001

x̄: mean, *sd*: Standart Deviation, *M*: Median, *IQR*: Inter Quartile Range. Abbreviations: PROM,premature rupture of membranes; RDS,respiratory distress syndrome; CPAP,continuous positive airway pressure; SIMV,synchronized intermittent mandatory ventilation; NICU, neonatal intensive care unit.Total oxygen:with SIMV,CPAP, and incubator

In the comparison of two groups regarding the blood count and systemic inflammatory indices at birth and 72nd hour, the monocyte count at the 72nd hour was significantly lower, and SII at the 72nd hour was significantly higher in the BPD group (Table 2).

Table 2 :The hematological indices at birth and 72nd hour between BPD and non-BPD groups

	BPD n= 55	Non-BPD n =63	p
At birth			
N 10 ⁹ /L <i>M (IQR)</i>	3,4 (5,7)	4,0 (3,5)	0,658
L <i>M (IQR)</i>	3,6 (1,8)	3,0 (2,5)	0,312
NLR <i>M (IQR)</i>	1,3 (2,0)	1,4 (1,2)	0,620
P <i>x ± sd</i>	229,81±70,58	212,61±61,23	0,159
M <i>M (IQR)</i>	0,6 (0,8)	0,7 (0,9)	0,831
SII <i>M (IQR)</i>	327,7 (464,3)	314,7 (310,6)	0,802
SIRI <i>M (IQR)</i>	0,6 (1,8)	0,9 (1,7)	0,523
PIV <i>M (IQR)</i>	160,7 (458,7)	190,2 (373,1)	0,688
At 72 h			
N <i>M (IQR)</i>	3,8 (6,0)	2,4 (2,1)	0,079
L <i>M (IQR)</i>	3,0 (2,7)	2,8 (1,6)	0,738
NLR <i>M (IQR)</i>	1,3 (2,1)	0,9 (1,1)	0,9 (1,1)
P <i>x ± sd</i>	205,0 (128,0)	192,0 (105,0)	0,381
M <i>M (IQR)</i>	0,5 (0,9)	1,1 (0,9)	0,008
SII <i>M (IQR)</i>	262,5 (629,2)	178,0 (296,2)	0,044
SIRI <i>M (IQR)</i>	0,7 (2,7)	1,1 (1,6)	0,627
PIV <i>M (IQR)</i>	128,8 (471,2)	187,5 (284,7)	0,916

x̄: mean, *sd*: Standart Deviation, *M*: Median, *IQR*: Inter Quartile Range, *t*: Independet Sample t test, *z*: Mann Whitney U test Abbreviations: N, neutrophil; L, lymphocyte; M, monocyte; P, platelet; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio; SII, systemic immune-inflammation index; SIRI, systemic inflammation response index; PIV, pan-immune-inflammation value

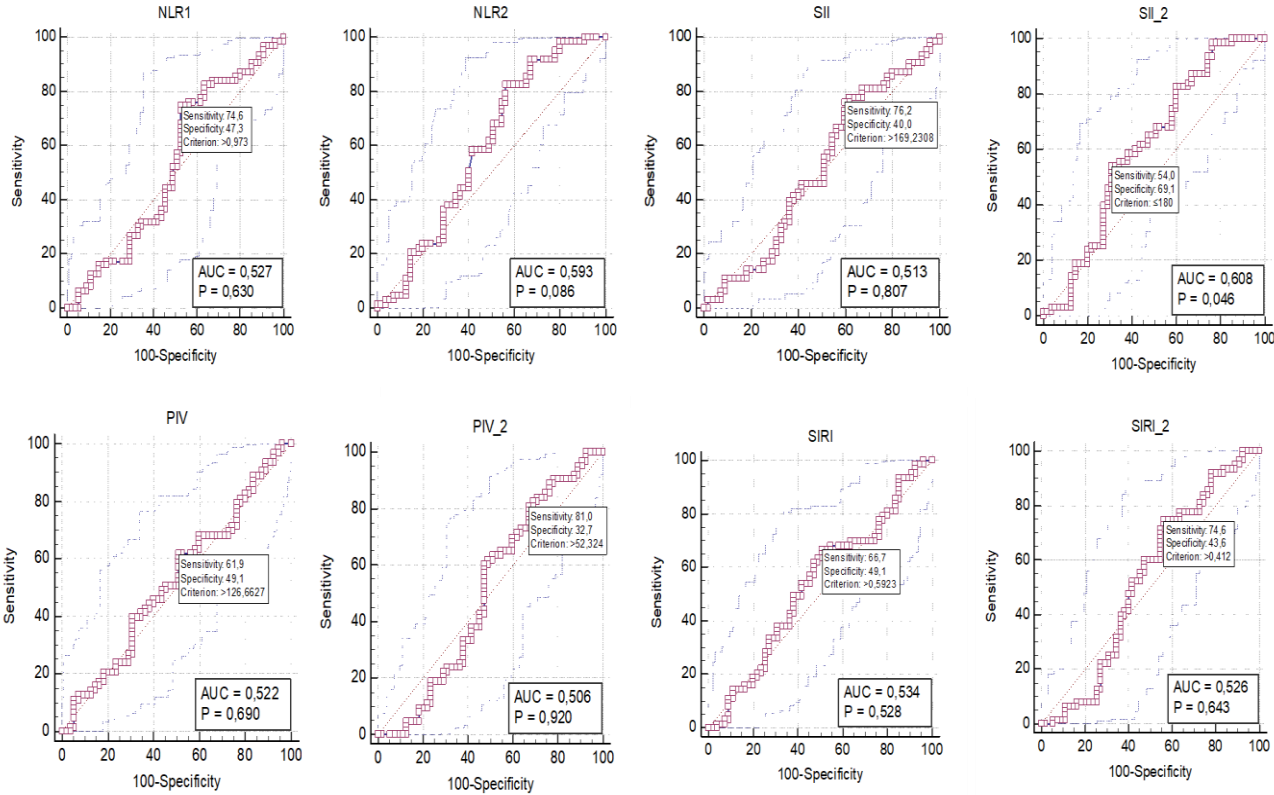
Regarding the ROC analysis, the AUCs for the SII at 72nd h was 0.608 with a sensitivity of 53.97% and specificity of 69.09%, and the cut-off value in predicting BPD was lower than 180 (Table 3, Fig. 1).

Table 3: Sensitivity, specificity, and AUC of NLR, SII, SIRI, and PIV in infants with BPD

	AUC	p	95% CI		Sensitivity	Specificity	Cutoff value
			Lower	Upper			
NLR1	0,527	0,629	0,433	0,619	74,60	47,27	>0,973
NLR2	0,593	0,086	0,499	0,683	82,54	43,64	≤1,8
SII	0,533	0,806	0,420	0,606	76,19	40,00	>169,23
SII2	0,608	0,045	0,513	0,696	53,97	69,09	≤180
SIRI	0,534	0,527	0,440	0,627	66,67	49,09	>0,59
SIRI2	0,526	0,643	0,432	0,618	74,60	43,64	>0,41
PIV	0,522	0,690	0,428	0,614	61,90	49,09	>126,66
PIV2	0,506	0,919	0,412	0,599	80,95	32,73	>52,32

Abbreviations: AUC, area under curve; CI, confidence interval; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio; SII, systemic immune-inflammation index; SIRI, systemic inflammation response index; PIV, pan-immune-inflammation value. 1; at birth, 2; at 72h

Figure 1. Sensitivity, specificity, and AUC of NLR, SII, SIRI, and PIV in infants with BPD



Abbreviations: AUC, area under curve; CI, confidence interval; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio; SII, systemic immune-inflammation index; SIRI, systemic inflammation response index; PIV, pan-immune-inflammation value. 1; at birth, 2; at 72h

Discussion

In this study, we found SII at the 72nd hour to be an early indicator of BPD in preterm infants. Additionally, we found that the BPD group's monocyte count at the 72nd hour was significantly lower. This is the first study in the literature in which systemic inflammatory indices were used to predict BPD in preterm infants.

Bronchopulmonary dysplasia remains the most important chronic lung disease of the preterm infant, and inflammation plays an important role in pathogenesis. Early pulmonary inflammation is known as the key factor in BPD pathogenesis (15,16). Thus, the association between inflammatory cells and BPD has been investigated in recent studies (17,18). It has been shown that polymorphonuclear cells, macrophages, platelets, and proinflammatory cytokines indicate early inflammation after high oxygen exposition with initial lung injury. Due to the long-term effects of BPD, many biomarkers, scoring systems, and even the latest artificial intelligence have been used so far for early diagnosis and development of preventive strategies (19,20). However, these tests are not included in routine examinations and are not easily accessible.

There is still a need for early biomarkers for preventive strategies.

In adult studies, the absolute counts of white blood cells, neutrophils, lymphocytes, and their ratios have been shown to reflect chronic inflammatory diseases. Especially, NLR seems to be the most used systemic inflammatory marker. In a recent study, serum NLR values were found significantly lower in the BPD group of infants when compared to the non-BPD at birth. They have found NLR as an independent risk factor for BPD (21). Sun et al. studied serum NLR values of preterm infants at birth and 72nd hour to examine the association with BPD. They have claimed that an increase in serum NLR at the 72nd hour could be a predictor of BPD (22). We calculated serum NLR values at birth and 72nd hour, and we found NLR at the 72nd hour significant at borderline ($p=0.086$) but we found no statistically significant difference in NLR values between BPD and non-BPD infants.

In our study, we only found the N count higher at the 72nd hour in the BPD group, but it was not significant. In a recent study, serum neutrophil count $\geq 4,141/\mu\text{L}$ at birth had an AUC of 0.83, a sensitivity of 56 %, and a specificity of 90% for predicting BPD in infants. Sun et al. have found the N count in the BPD group significantly increased at birth and the 72nd hour (22).

Monocytes are subtypes of leukocytes and are an essential part of the innate immune system. They play an important role in the inflammatory response, and MLR values have been studied as inflammation markers. Some studies have shown a decrease in monocytes in COVID-19 patients. Similarly, we found the monocyte count was significantly lower in the BPD group.

The systemic immune-inflammation index is a novel parameter that reflects the immune and inflammatory status which is a combination of platelets, neutrophils, and lymphocytes. It is associated with clinical outcomes and prediction of the prognosis of several solid tumors (23). Based on its role in inflammation-related events, studies about SII's role in COVID-19 or hypoxic-ischemic encephalopathy have been carried out (24,25). We found that the AUCs for the SII at the 72nd hour was 0.608 with 53.97% sensitivity and 69.09% specificity, and the SII at the 72nd hour could predict BPD.

The study results must be interpreted within its limitations. First, the study was a single-center, retrospective, observational study. Therefore, the potential for residue confounding could not be ruled out. The results must be confirmed by multicenter studies. Second, we did not evaluate the other conventional inflammatory markers, such as CRP or procalcitonin, nor examine the correlations of these parameters with N count and the NLR. And finally, it can be said that preterm birth is a stress factor in itself triggering inflammation but we have also the control group with similar characteristics without BPD.

Anything that can be used for the early diagnosis will help identify high-risk patients early and determine treatment options for them. Based on the precursor role of inflammation in the development of BPD, we inquired whether there is a diagnostic or prognostic effect of systemic inflammatory indices. To summarize, systemic inflammatory indices are practical, affordable, and easily available tools derived from serum complete blood cell counts that could be used for BPD early diagnosis and prevention.

References

1. Rivera L, Siddaiah R, Oji-Mmuo C, et al. [Biomarkers for Bronchopulmonary Dysplasia in the Preterm Infant](#). *Front Pediatr* 2016; 4:33. doi: 10.3389/fped.2016.00033. eCollection 2016.PMID: 27065351
2. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010; 126:443–456.
3. Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. *BMJ* 375: n1974, 2021. doi:10.1136/bmj.n1974.
4. Shahzad T, Radajewski S, Chao CM, Bellusci S, Ehrhardt H. [Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia: when inflammation meets organ development](#). *Mol Cell Pediatr*. 2016;3(1):23. doi: 10.1186/s40348-016-0051-9.
5. Davidson LM, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary dysplasia: chronic lung disease of infancy and long-term pulmonary outcomes. *J Clin Med* 2017; 6:4. doi:10.3390/jcm6010004
6. Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume-to-platelet count ratio as biomarkers in critically ill and injured patients: which ratio to choose to predict outcome and nature of bacteremia? *Mediators Inflamm* 2018; 2018:3758068.
7. Çakir E, Özkoçak Turan I. Which hemogram-derived indices might be useful in predicting the clinical outcomes of sepsis patients in the intensive care unit? *Cukurova Med J* 2021;46(02):532–539.
8. Fest J, Ruiter R, Mulder M, et al. The systemic immune-inflammation index is associated with an increased risk of incident cancer-a population-based cohort study. *Int J Cancer* 2020;146(03):692–698.
9. Nalbant A, Kaya T, Varim C, et al. Can the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) have a role in the diagnosis of coronavirus 2019 disease (COVID-19)? *Rev Assoc Med Bras* 2020 ;66(6):746–751. doi: 10.1590/1806-9282.66.6.746.
10. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 163:1723–1729. doi:10.1164/ajrccm.163.7.2011060
11. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102(01):5–14.
12. Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014;20(23):6212–6222.
13. Xu L, Yu S, Zhuang L, et al. Systemic inflammation response index (SIRI) predicts prognosis in hepatocellular carcinoma patients. *Oncotarget* 2017;8(21):34954–34960.
14. Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, et al. The pan-immune-inflammation value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. *Br J Cancer* 2020;123(03):403–409.
15. Bhandari V. Postnatal inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Birth defects research Part A. Clin Mol Teratol* 2014; 100:189–201. doi: 10.1002/bdra.23220
16. Holzfurtner L, Shahzad T, Dong Y, et al. [When inflammation meets lung development-an update on the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia](#). *Mol Cell Pediatr* 2022;9(1):7. doi: 10.1186/s40348-022-00137-z.PMID: 35445327
17. Köksal N, Kayik B, Çetinkaya M, et al. Value of serum and bronchoalveolar fluid lavage pro- and anti-inflammatory cytokine levels for predicting bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Eur Cytokine Netw* 2012; 23:29–35. doi: 10.1684/ecn.2012.0304
18. Rocha G, Proenca E, Guedes A, et al. Cord blood levels of IL-6, IL-8 and IL-10 may be early predictors of bronchopulmonary dysplasia in preterm newborns small for gestational age. *Dis Markers* 2012; 33:51–60. doi: 10.1155/2012/925632
19. Onland W, Debray TP, Laughon MM, et al. Clinical prediction models for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and external validation study. *BMC Pediatr* 2013;13: 207. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-207>
20. Verder H, Heiring C, Ramanathan R, et al. Bronchopulmonary dysplasia predicted at birth by artificial intelligence. *Acta Paediatr* 2021;110(2):503-509. doi: 10.1111/apa.15438.
21. Ozdemir A. Predictive value of serum neutrophil-to-lymphocyte ratio in bronchopulmonary dysplasia: A retrospective observational study. *Annals of Medical Research* 2018; 25(4): 512 - 517. 10.5455/annalsmedres.2018.07.134
22. Sun Y, Chen C, Zhang X, Weng X, Sheng A, Zhu Y, Chen S, Zheng X, Lu C. [High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is an Early Predictor of Bronchopulmonary Dysplasia](#). *Front Pediatr*. 2019 Nov 12; 7: 464. doi: 10.3389/fped.2019.00464. eCollection 2019.PMID: 31781524
23. Zhong JH, Huang DH, Chen ZY. [Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis](#). *Oncotarget* 2017;8(43):75381-75388. doi: 10.18632/oncotarget.18856. eCollection 2017 Sep 26.PMID: 29088873
24. Nalbant A, Demirci T, Kaya T, et al. [Can prognostic nutritional index and systemic immune-inflammatory index predict disease severity in COVID-19?](#) *Int J Clin Pract* 2021;75(10): e14544. doi: 10.1111/ijcp.14544. Epub 2021 Jul 14.PMID: 34137143
25. Ceran B, Alyamaç Dizdar E, Beşer E, et al. [Diagnostic Role of Systemic Inflammatory Indices in Infants with Moderate-to-Severe Hypoxic Ischemic Encephalopathy](#). *Am J Perinatol* 2021;19. doi: 10.1055/a-1673-1616.

Supraventriküler Taşikardi Tanısı İle İzlenen Hastaların Klinik Özellikleri

Clinical Characteristics of Patients Followed with Supraventricular Tachycardia

Münevver YILMAZ* 0000-0002-5076-1479

Dolunay GÜRSES* 0000-0001-7456-9791

Merve OĞUZ* 0000-0002-7211-327X

Fatma Gül ÖK** 0000-0001-5053-2492

Zeynephan YURTSEV** 0000-0002-6639-3228

Azize Refianur KIRLI* 0000-0003-4845-7387

Mert BOZDEMİR** 0000-0001-7099-8505

* Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yazışma Adresi: Münevver YILMAZ

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Polikliniği, DENİZLİ

E-mail: munevveryl@yahoo.com

Geliş Tarihi: 26/09/2022

Kabul Tarihi: 05/11/2022

Öz

Giriş: Supraventriküler taşikardi, çocukluk çağında en sık görülen sürekli taşiaritmidir. Özellikle süt çocukluğu döneminde tehlikelidir. Büyük çocuklarda ise tekrarlayan çarpıntılar yaşam kalitesini bozabilir. Çalışmamızda çocuk kardiyoloji kliniğimizde supraventriküler taşikardi tanısı alan hastaların klinik özelliklerini literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Kliniği'nde 2017-2021 yılları arasında ilk atak supraventriküler taşikardi tanısı alan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik özellikleri, fizik muayene, laboratuvar, elektrokardiyografi, 24 saatlik Holter elektrokardiyografi, olay kaydedici elektrokardiyografi, Efor testi ve ekokardiyografi bulguları ile birlikte hastalara uygulanan tedaviler kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 32 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı $9,1 \pm 6,2$ yıl, erkek/kız oranı 1,13/1 idi. En sık başvuru nedeni 19 hastada (%59,4) çarpıntıydı. Beş (%15,6) hasta hastanede yatışı sırasında supraventriküler taşikardi tanısı almıştı. Bu hastalardan dördü ve huzursuzluk yakınması ile başvuran üç hasta bir yaş altındaydı. Poliklinik izlemi sırasında Holter elektrokardiyografi, olay kaydedici elektrokardiyografi ve Efor testi ile tanı alan beş hasta vardı. Akut atak tedavisi uygulanan 26 hastanın altısında (%23) supraventriküler taşikardi vagal manevrayla sonlandı. İlaç tedavisi verilen 20 hastadan 13'ünde (%65) ilk doz adenozinle (0,1 mg/kg), dördünde (% 20) ikinci adenozinle (0,2 mg/kg), ikisinde amiodaronla ve birinde kardiyoversiyonla sinüs ritmine döndü. Hastaların 27'sine (%84,4) profilaktik olarak beta bloker başlandı.

Sonuç: Kendini ifade edemeyen çocuklarda huzursuzluk gibi nonspesifik bulguların varlığında supraventriküler taşikardi akılda tutulmalıdır. Bu çocuklar hastaneye yattığında; taşikardi sırasında hızla elektrokardiyografi çekilerek tanı konulmalı, hızlı ve uygun bir şekilde tedavi verilmelidir. Supraventriküler taşikardi tanısında, ayaktan elektrokardiyografi izlemi ve Efor testinin değerlendirmenin önemli bir parçası olduğu unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Adenozin; Ayaktan elektrokardiyografi izlemi, Efor testi, Supraventriküler taşikardi, Süt çocuğu

Abstract

Introduction: Supraventricular tachycardia is the most common sustained tachycardia in childhood. It could be life threatening during infancy. In older children, recurrent palpitations may impair quality of life. In our study, we aimed to discuss the clinical features of patients diagnosed with supraventricular tachycardia in our pediatric cardiology clinic, in the light of the literature.

Materials and Methods: The files of newly diagnosed supraventricular tachycardia patients in Pamukkale University Medical Faculty Hospital Pediatric Cardiology Clinic between 2017-2021 were retrospectively analyzed.

The demographic characteristics of all patients included in the study, physical examination, laboratory, electrocardiography, 24-hour Holter electrocardiography, event recorder electrocardiography, Effort test and echocardiography findings, as well as the treatments administered to the patients were recorded.

Results: The study included 32 patients. The mean age of the patients was 9.1 ± 6.2 years, and the male/female ratio was 1.13/1. The most common reason for admission was palpitation in 19 (59.4%) patients. Five (15.6%) patients were diagnosed with supraventricular tachycardia during hospitalization. Four of these patients and three patients who presented with the complaint of restlessness were under the age of one. There were five patients who were diagnosed supraventricular tachycardia with Holter electrocardiography, Event recorder electrocardiography and Exercise test during the outpatient follow-up. Supraventricular tachycardia was terminated with vagal maneuver in 6 (23%) of 26 patients who received acute attack treatment. The rhythm of 20 patients who were given drug therapy was converted to sinus rhythm; only one dose of adenosine (0.1 mg/kg) was administered in 13 (65%) patients, two doses of adenosine (0.2 mg/kg) in four (20%) patients, amiodarone in two patients, and cardioversion in one patient. Beta-blockers were started prophylactically in 27 (84.4%) of the patients.

Conclusion: In children who cannot express themselves, supraventricular tachycardia should be remained in mind in the presence of nonspecific findings such as restlessness. When these children are hospitalized; during tachycardia, the diagnosis should be made by rapid electrocardiography, and treatment should be given quickly and appropriately. It should not be forgotten that outpatient electrocardiography monitoring and Exercise test are important parts of the evaluation in the diagnosis of supraventricular tachycardia.

Keywords: Adenosine; Outpatient electrocardiography monitoring, Exercise electrocardiography, Supraventricular tachycardia, Infant

Giriş

Supraventriküler taşikardi (SVT), genel popülasyonda 250-1000 çocuktan birini ve doğuştan kalp hastalığı olan çocukların ise yaklaşık %7'ini etkileyen, çocukluk çağında en sık görülen sürekli taşiaritmidir. Taşikardi atağının SVT olarak nitelendirilebilmesi için taşikardinin atriyal dokudan kaynaklanması ya da atriyoventriküler (AV) nodu içermesi gerekmektedir (1-4). Genellikle atakların kısa sürmesi, elektrokardiyografi (EKG) kaydı alınamadan sonlanması nedeniyle tanıda güçlükler yaşanabilmektedir. Çocukluk çağında görülen SVT'lerde klinik bulgular hastanın yaşına, taşikardi hızına ve altta yatan nedene bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Süt çocukluğu döneminde SVT'de hastalar solukluk, beslenme güçlüğü, takipne, terleme ve kusma gibi nonspesifik bulgularla başvurabilir (1,3).

Uzun süreli ve/veya tedavi edilmemiş SVT atakları, [kalp yetmezliği](#) ve/veya kardiyomiyopatiye yol açabilir (1-3). Tedavi; akut atağı durdurmak için uygulanan acil tedavi ve atak sonrasında tekrarlamayı engellemek için uygulanan kronik ya da profilaktik tedaviyi içermektedir (1,2,5).

SVT, özellikle erken süt çocukluğu döneminde tehlikelidir ve nadiren ölümle sonuçlanabilir. Büyük çocuklarda ise tekrarlayan çarpıntılar nedeniyle yaşam kalitesi ciddi bir şekilde bozulabilir (1,2,5). Bu nedenle, hastalığın doğru tanı ve tedavisi çok önemlidir. Çalışmamızda çocuk kardiyoloji kliniğimizde SVT tanısı alan hastaların klinik özelliklerini literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Kliniği'ne 2017-2021 yılları arasında herhangi bir şikâyetle başvuran veya takibi sırasında SVT tanısı alan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Öncesinde SVT tanısı almış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik özellikleri, ilk atak yaşı, ilk atakla başvurudaki şikayeti, ilk tanının nasıl konulduğu, altta yatan hastalık olup olmadığı, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, taşikardi atağı sırasında ve sinüs ritmi oluştuktan sonra çekilmiş EKG, 24 saatlik Holter EKG, olay kaydedici EKG, Efor EKG ve ekokardiyografi bulguları kaydedildi. Ek olarak hastaların SVT atağı sırasında uygulanan acil ve uzun süreli profilaktik tedavileri de kaydedildi. Çalışma öncesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan 28.12.2021 tarih ve 23 sayılı onay alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na göre yapıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde; "Statistical Package Social Sciences for Windows" (SPSS 18, Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde (%) ile sürekli veriler ise aritmetik ortalama±standart sapma (en düşük-en yüksek) olarak verildi.

Bulgular

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Kliniği'nde Ocak 2017-Aralık 2021 tarihleri arasında SVT tanısı alan 32 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünün ilk SVT atağı idi. Hastaların ortalama yaşı 9.1 ± 6.2 yıl, erkek/kız oranı 1,13/1 idi. Hastaların en küçüğü 8 günlükken, en büyüğü 17 yaşındaydı. Bir yaşın altında 7 (%21,9) hasta vardı; bunlardan üçünün yaşı (%9,4) 0-1 ay arasındayken, dördünün (%12,5) 1-12 ay arasındaydı. Çalışmaya dahil edilen 32 hastanın vücut ağırlığı ortalama 35.9 ± 24.3 (2-84) kg ve boyu ortalama 127 ± 43.5 (45-185) cm olarak bulundu (Tablo 1).

Hastaların başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde; en sık başvuru nedeninin 19 hastada (%59,4) çarpıntı olduğu görüldü, 2 (%6,2) hastada çarpıntıya baş dönmesi ve bir (%3,1) hastada ise nefes darlığı eşlik ediyordu. Göğüs ağrısı üç (%9,4), huzursuzluk üç (%9,4) ve senkop iki (%6,2) hastada vardı. Beş (%15,6) hasta farklı nedenlerle hastanede yatışı sırasında taşikardi saptanması ile SVT tanısı almıştı (Tablo 1). Bu hastalardan dördü bir yaş altındaydı.

Diğer hasta ise bir yaş üzerinde, ancak serebral palsili bir hasta idi. Huzursuzluk yakınması ile başvuran üç hastanın hepsi bir yaş altındaydı. Pnömoni nedeniyle hastanede yatan bir hasta inhale salbutamol tedavisi alıyordu. Hastaların başvuru yerlerine bakıldığında; 22 hastanın (%68,8) ilk tanısını çocuk acil polikliniğinde aldığı görüldü. Hastaların beşi (%15,6) hastanede yatışı sırasında ve diğer beşi de (%15,6) poliklinik izlemi sırasında tanı almışlardı. Poliklinik izleminde tanı alan hastalar çarpıntı şikayeti ile başvurmuştu ve iki hastada 24 saatlik Holter EKG, iki hastada olay kaydedici EKG kayıtlarında SVT izlenmişti. Hastalardan birinde ise Efor EKG testi sırasında SVT ortaya çıkmıştı.

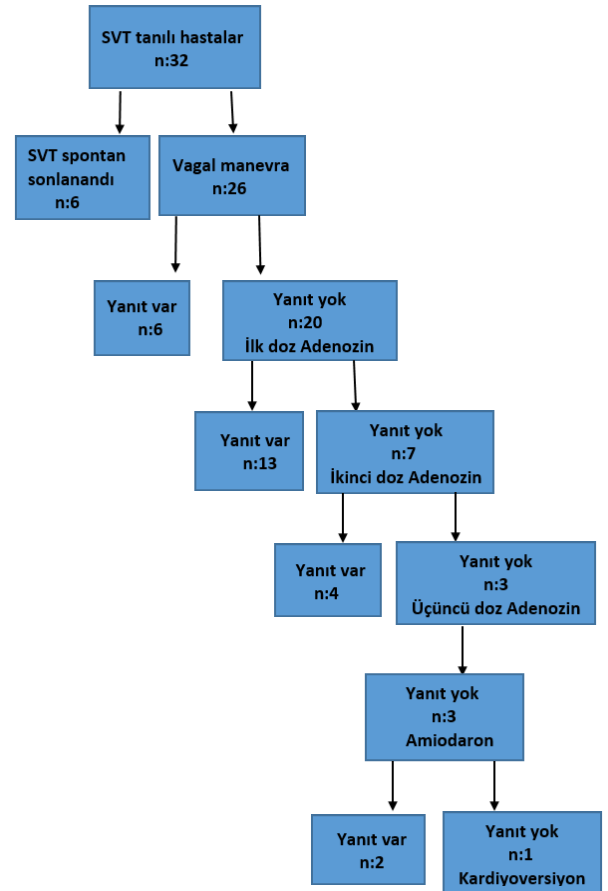
Hastaların tamamına taşikardi sırasında ve normal sinüs ritmine döndükten sonra EKG çekildi. Taşikardi sırasında, 12 kanallı EKG ile yapılan incelemede düzenli, dar QRS taşikardi gözlemlendi. Kalp hızı dakikada 178 ile 280 arasında değişiyordu, ortalama 224 ± 31 atım/dakika idi. Sinüs ritminde çekilen EKG'de 3 hastada (%9,4) Wolff Parkinson White sendromu saptandı. Tüm hastaların tiroid fonksiyon testleri normaldi. Troponin 21 (%65,6) hastada bakılmıştı ve ortalama troponin düzeyi $13,8 \pm 16,7$ (3-54) ng/L (N:<14 ng/L) idi. Altı (%28,6) hastada troponin yüksekti. İzlemede hastaların tamamında troponin değerleri normale döndü. Hastaların 22'sinde (%68,8) ekokardiyografi normaldi. Dört (%12,5) hastada küçük sekundum atriyal septal defekt, iki (%6,2) hastada biküspit aortik kapak, birer hastada ise mitral kapak prolapsusu, perimebranöz ventriküler septal defekt ve periferik pulmoner stenoz saptandı. Sadece bir hastada tanı anında sol ventrikül sistolik fonksiyonları azalmıştı, tedavi sonrası izlemede normale döndüğü görüldü. Holter EKG izlemi 24 (%75) hastaya yapıldı. İki (%6,2) hastada SVT ve bir (%3,1) hastada Wolff Parkinson White sendromu saptandı. Ek olarak iki (%6,2) hastada nodal erken vuru ve bir (%3,1) hastada ventriküler erken vuru saptandı.

Akut atak tedavisi değerlendirildiğinde; poliklinikte tanı alan hastalar ve acil polikliniğe başvuran hastalardan birinde olmak üzere toplam 6 (%18,8) hastada SVT atağı spontan sonlanmıştı. Toplam 26 hastanın tümüne SVT'yi sonlandırmak için ilk tedavi olarak vagal manevralar denendi ve sadece 6 (%23) hastada SVT sonlandı. Yanıt vermeyen 20 hastaya adenosin tedavisi uygulandı. Bu hastalardan 13 (%65) hasta ilk doz adenosine (0,1 mg/kg), dört (%20) hasta ikinci adenosine (0,2 mg/kg) yanıt verdi. Üç doz adenosine yanıt vermeyen iki hasta amiodaron infüzyonuna (5 mg/kg) yanıt verirken, amiodaron infüzyonuna yanıt vermeyen ve çocuk yoğun bakım ünitesine yatırılan bir hastada ise kardiyoversiyon sonrası normal sinüs ritmine döndü (Şekil 1). Kardiyoversiyon uygulanan hastanın yaşı 3 aydı ve ilk ekokardiyografisinde sol ventrikül sistolik fonksiyonları azalmıştı.

SVT'li 32 hastanın 27'sine (%84,4) profilaktik ilaç tedavisi başlandı. Profilaksi olarak hastaların tümüne beta bloker verilmişti. Beta bloker başlanan hastalardan 16'sına (%50) propranolol ve 11'ine (%34,4) metoprolol başlanmıştı (Tablo 1). Propranolol kullanan bir hastanın tedavisine izlemede satolol eklenirken, astım atakları olan altı aylık bir bebeğin tedavisi de digoksin ile yeniden düzenlendi.

Tablo 1. Demografik ve klinik veriler

Yaş (yıl)	9,1±6,2 (8 gün -17 yaş)
Cinsiyet (E/K)	17/15
Boy (cm)	127±43,5 (45-185)
Vücut ağırlığı(kg)	35,9±24,3 (2-84)
Başvuru şikayeti	
Çarpıntı	19 (%59,4)
Hastanede yatarken taşikardi	5 (%15,6)
Huzursuzluk	3 (%9,4)
Göğüs ağrısı	3 (%9,4)
Senkop	2 (%6,2)
Profilaktik tedavi	
İlaçsız izlem	5 (%15,6)
Propranolol	16 (%50)
Metoprolol	11 (%34,4)



Şekil 1. Hastaların akut tedaviye klinik yanıtı

Tartışma

Supraventriküler taşikardiler hayati risk oluşturmayan ve tedavisi mümkün olan ritim bozuklukları olmakla beraber özellikle süt çocukluğu döneminde fark edilmediği takdirde uzun süren ataklar ciddi kalp yetmezliği hatta ölümle sonuçlanabilir (1,2).

SVT hastalarında erkek-kız oranı 1,2-3,2/1 olarak bildirilmektedir ancak tedaviye yanıt ve prognoz açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark gösterilmemiştir. Ülkemizde yapılan iki farklı çalışmada supraventriküler taşikardilerin erkek çocuklarda daha sık görüldüğü bulunmuştur (4-6). Çalışmamızda da benzer şekilde erkek çocuklar çoğunluktadır. SVT her yaşta görülebilmekle birlikte, çoğunlukla süt çocukluğu döneminde başlamaktadır (1,2,4). Bılcıoğlu ve ark.'nın (5) yaptığı çalışmada hastaların %30'u ve Tavlı ark.'nın (7) yaptığı çalışmada hastaların %25'i bir yaş altındaydı. Bizim çalışmamızda da bu oran %21,9 olarak saptandı.

Çocukluk çağında görülen SVT'ler hastanın yaşına, taşikardi hızına ve altta yatan nedene bağlı olarak değişik bulgularla ortaya çıkabilir. Hastalar SVT sırasında asemptomatik olabilecekleri gibi nonspesifik semptomlarla da başvurabilirler. Özellikle süt çocukluğu döneminde solukluk, beslenme güçlüğü, takipne, terleme ve kusma gibi nonspesifik bulgular görülebilir (1,2,7). Daha büyük çocuklar ve ergenler daha çok dinlenme sırasında ya da egzersiz ile ortaya çıkan çarpıntı şikâyeti ile başvurmaktadır (1,8). Clausen ve ark. (9) SVT tanısı alan hastaların en sık başvuru nedeninin çarpıntı olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da en sık başvuru nedeni çarpıntı idi. Bir yaştan altındaki hastalarımızdan üç hasta huzursuzluk ile başvurmuşken, dört hasta hastanede yatışı sırasında tanı almıştı. Süt çocuklarında bulguların nonspesifik olmasının tanıda gecikmelere neden olduğu bilinmektedir (1,2,7). Özellikle hastanede yatan çocuklarda hastanede yatıştan kaynaklanan anksiyete nedeniyle huzursuzluk fark edilemeyebilir. Sonuçlarımız kliniklerde yatan kendini ifade edemeyen çocukların (süt çocukları ve nörolojik sekeli olan çocuklar gibi), yakın takibinin ve bu çocuklarda taşikardi fark edildiğinde hızlı değerlendirmenin önemini göstermektedir.

SVT'li hastalarda çarpıntı genellikle ani başlayıp çok hızlı şekilde sonlanmaktadır. Bu nedenle tanıda güçlükler yaşanmaktadır. Bu durum çocuk ve ailesinde anksiyeteye neden olmakta ve yaşam kalitesini bozmaktadır (2,10,11). Holter monitörizasyon, 24 saatlik dönemlerde elektrokardiyografik kayıt alır. Bu süre boyunca oluşan aritmilerin ve bunlara bağlı semptomların belirlenmesinde faydalıdır. Olay kaydedici, yakınmaları EKG ve Holter monitörizasyonu sırasında kaydedilemeyecek kadar seyrek olan hastalarda daha yararlı olabilmektedir (2,10). Draper ve ark (11) yaptıkları bir çalışmada hastaların %13'nün ayaktan EKG izlemi ile SVT tanısı aldıklarını bildirmişlerdir. Bizim de hastalarımızın %12,5'inde çarpıntı nedeni ile poliklinik başvurularında Holter EKG ve olay kaydedici EKG izlemleri ile SVT tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada hastaların %10'nunda egzersiz testi ile SVT ortaya çıkmıştır (11). Bizim de bir hastamızda Efor EKG sırasında SVT tetiklenmiştir. Bu bulgular SVT tanısında ayaktan EKG izlemi ve Efor EKG'nin önemini vurgulamaktadır.

Çocuklarda SVT'lerin çoğunda altta yatan bir hastalık bulunmamaktadır. Bu hastalarda enfeksiyon, miyokardit, ateş veya ilaç kullanımı gibi hazırlayıcı faktörler olabilir (1,2,6). Çalışmamızda sadece bir hastada inhale salbutamol kullanımı dışında hazırlayıcı faktör saptanmamıştı.

SVT'li olguların %15 ila %27'sine doğuştan kalp hastalığının eşlik ettiği bildirilmektedir (12,13). Çalışmamızda literatürle benzer şekilde hastalarımızın %28'inde doğuştan kalp hastalığı vardı. Ek olarak yüksek hızlı taşiaritmiler koroner perfüzyonu bozarak sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını bozabilir (14). Bizim de bir hastamızda tanı anında sol ventrikül sistolik fonksiyonları azalmıştı. Literatürde SVT'li hastaların %22'sinde sinüs ritmi sırasında çekilen yüzey EKG'de WPW sendromu varlığı rapor edilmiştir (15). Çalışmamızda hastalarımızın %12,5'inde WPW sendromu saptandı. Bu hastalardan birinde taşikardi sonrası EKG'de WPW bulgusu saptanmazken, Holter EKG'de aralıklı olarak WPW bulgularının ortaya çıktığı görüldü. SVT hastalarında WPW bulgularının aralıklı görülebileceği unutulmamalıdır. Hemodinamisi dengede olan SVT tanılı çocuklarda, vagal manevra uygulamaları önerilmektedir. Çocukluk ve ergenlik döneminde uygulanan vagal manevralar, oldukça etkilidir; %20-62 oranında atağı sonlandırdığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (16-18). Çalışmamızda tedavi hazırlığı sırasında tüm hastalarımıza vagal manevra uygulanmış ve hastaların %23'ünde vagal manevra ile SVT sonlanmıştı.

Son yıllarda SVT tedavisinde adenozin, tüm yaş gruplarında etkinliği ve emniyeti ile ilk seçenek haline gelmiştir. Adenozinin yarı ömrü çok kısa olduğu için uygulanması önem taşımaktadır. Önerilen ilk doz 0,1 mg/kg (en çok 6 mg) ve ikinci doz 0,2 mg/kg (en çok 12 mg) şeklindedir (18-19). Kliniğimizde de bu dozlar uygulanmaktadır. Adenozin tedavisine genel yanıt oranı %60-80 arasında değişmektedir. İlk doz adenozine yanıt oranı ise %22-56 arasında bildirilmektedir (20-22). Biz de hastalarımızın %85'inde adenozine yanıt aldık ve bu oran ilk doz adenozinde %65 idi. Oranımızın yüksek olmasının nedeninin adenozin uygulamasının uygun doz ve teknikle yapılmış olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

SVT'li çocukların %21-28'inde, iki doz adenozin sonrasında devam eden refrakter SVT görülebilir. Adenozin refrakter hastalarda amiodaron, esmolol, prokainamid ve büyük çocuklarda verapamil gibi tedavi seçenekleri bulunmaktadır (19-21). Biz de adenozine yanıt vermeyen üç hastamıza amiodaron tedavisi verdik, buna rağmen yanıt alamadığımız bir hastamıza ise, kardiyoversiyon uygulamak zorunda kaldık.

SVT'li hastalarda akut atak kontrol altına alındıktan sonra tekrarları önlemek için profilaktik olarak antiaritmik tedavi başlanıp başlanmayacağına da karar vermek gereklidir. Seyrek gelen, kısa süren, kendiliğinden sonlanan ve belirgin bir semptoma yol açmayan SVT'lerde profilaktik tedavi verilmeyebilir (23,24). Küçük çocuklarda ebeveyn eğitimi, hemodinamik bozulma ve/veya taşikardi kaynaklı kardiyomiyopatiye neden olabilecek SVT'nin erken tanınması için çok önemlidir.

Eğitim, SVT'nin tanınması ve vagal manevralar gibi potansiyel evde yapılabilecek önlemleri içermelidir. Hasta için optimal tedavi düşünülürken sağlık kuruluşuna erişim de dikkate alınmalıdır.

Taşikardi atakları sık olan, uzun süren, semptomatik seyreden ve günlük yaşamı etkilenen hastalarda uzun dönem profilaktik tedaviye ihtiyaç vardır. Bu tedavideki amaç taşikardinin başlamasını engellemek veya atakların sıklığını azaltıp, süresini kısaltmaktır. Kronik SVT tedavisinde digoksin, beta bloker, verapamil, sotalol, propafenon ve amiodaron gibi bir çok ilaç tek başına ya da birlikte kombinasyon şeklinde kullanılabilir (1,2,24). Literatürde en sık tercih edilen ilaçların propranolol ve digoksin olduğu, kombine tedavide ise en sık propranolol ve digoksin kombinasyonunun tercih edildiği bildirilmiştir (25). Biz de hastalarımızın % 84,4'üne profilaktik beta bloker tedavisi kullandık.

Sonuç olarak, SVT en sık görülen semptomatik taşikardidir. Kronik ve kalıcı taşikardi kardiyomiyopatiye neden olabilir. Özellikle kendini ifade edemeyen küçük ve nörolojik sekeli olan çocuklarda huzursuzluk gibi nonspesifik bulguların varlığında SVT akılda tutulmalıdır. Ek olarak bu çocuklar hastaneye yattığında; yakın takip edilmeli, taşikardi sırasında hızla EKG çekilerek tanı konulmalı, hızlı ve uygun bir şekilde tedavi edilmelidir. SVT tanısında, ayaktan EKG izlemi ve Efor EKG'nin değerlendirmenin önemli bir parçası olduğu unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Chun TUH, Van Hare GF. Advances in the approach to treatment of supraventricular tachycardia in the pediatric population. *Current Cardiology Reports*. 2004;6:322-326.
2. Balaji S. Supraventricular Tachycardia in Children. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2000;2(6):521-528.
3. Tripathi A, Black GB, Park YM, Jerrell JM. Factors Associated With The Occurrence And Treatment Of Supraventricular Tachycardia In A Pediatric Congenital Heart Disease Cohort. *Pediatr Cardiol* 2014;35:368-373.
4. Wu MH, Chen HC, Kao FY, Huang SK. Postnatal cumulative incidence of supraventricular tachycardia in a general pediatric population: A national birth cohort database study. *Heart Rhythm*. 2016;13(10):2070-5.
5. Bicioglu Y, Anil M, Gökalp G, Berksoy EA, Ince G and Bakiler AR. Çocuk Acil Serviste Supraventriküler Taşikardi Tedavisi: Adenozin Dozu ve Tedaviye Yanitin Degerlendirilmesi/Supraventricular Tachycardia Treatment in the Pediatric Emergency Department: Evaluation of Adenosine Dose and Treatment Response. *Journal of Pediatric Emergency and Intensive Care Medicine*. 2020;7(1):13-19.
6. Üçsel R, Çıtak A., Karaböcüoğlu M, Aydın F, Ömeroğlu R, Uzel N. Çocukluk Çağında Supraventriküler Taşikardiye Acil Yaklaşım. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*. 2000;63:4
7. Tavlı V, Şaylan B, Sarıtaş T, Meşe T, Bayram M. Supraventriküler taşikardi tanılı çocukların retrospektif değerlendirmesi. *Ege Pediatri Bülteni*. 2006;13(3):143-148.
8. Quattrocelli A, Lang J, Davis A, Pflaumer A. Age makes a difference: Symptoms in pediatric supraventricular tachycardia. *J Arrhythm*. 2018;34(5):565-571.
9. Clausen H, Theophilos T, Jackno K, Babl FE. Paediatric arrhythmias in the emergency department. *Emerg Med J*. 2012;29:732-7.
10. Francisco-Pascual J, Cantalapiedra-Romero J, Pérez-Rodon J, et al. Cardiac monitoring for patients with palpitations. *World J Cardiol*. 2021;13(11):608-627.
11. Draper DE, Giddins NG, McCort J, Gross GJ. Diagnostic usefulness of graded exercise testing in pediatric supraventricular tachycardia. *Can J Cardiol*. 2009 Jul;25(7):407-10.
12. Tanel RE, Walsh EP, Triedman JK, Epstein MR, Bergau DM, Saul JP. Five-year experience with radiofrequency catheter ablation: Implications for management of arrhythmias in pediatric and young adult patients. *J Pediatr*. 1997;131:878-87.
13. Etheridge SP, Judd VE. Supraventricular Tachycardia in Infancy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. American Medical Association. 1999;153:267-71.
14. Range FT, Paul M, Schafers KP, et al. Myocardial perfusion in nonischemic dilated cardiomyopathy with and without atrial fibrillation. *J Nucl Med*. 2009;50:390-396.
15. Deal BJ, Keane JF, Gillette PC, Garson A. Wolff-Parkinson-White syndrome and supraventricular tachycardia during infancy: management and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:130-5.
16. Delacréz E. Clinical practice. Supraventricular tachycardia. *N Engl J Med*. 2006;354:1039-51.
17. Müller G, Deal BJ, Benson DW. Vagal maneuvers and adenosine for termination of atrioventricular reentrant tachycardia. *Am J Cardiol*. 1994;74:500-3.
18. Lewis J, Arora G, Tudorascu DL, et al. Acute Management of Refractory and Unstable Pediatric Supraventricular Tachycardia. *J Pediatr*. 2017;181:177-82.
19. Berg MD, Schexnayder SM, Chameides L, et al. Part 13: Pediatric basic life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122:862.
20. Clausen H, Theophilos T, Jackno K, Babl FE. Paediatric arrhythmias in the emergency department. *Emerg Med J*. 2012;29:732-7.
21. Gandhi A, Uzun O. Adenosine dosing in supraventricular tachycardia: time for change. *Arch Dis Child*. 2006;91:373.
22. Losek JD, Endom E, Dietrich A, et al. Adenosine and pediatric supraventricular tachycardia in the emergency department: multicenter study and review. *Ann Emerg Med*. 1999;33:185-91.
23. Brembilla-Perrot B, Olivier A, Villemin T, et al. Follow-up of children or teenagers with paroxysmal supraventricular tachycardia, but without pre-excitation syndrome. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2017;110: 599-606.
24. Philip Saul J, Kanter RJ, Abrams D, et al. PACES/HRS expert consensus statement on the use of catheter ablation in children and patients with congenital heart disease: Developed in partnership with the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American Academy of Pediatrics (AAP), the American Heart Association (AHA), and the Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Heart Rhythm*. 2016;13:251-289.
25. Guerrier K, Shamszad P, Czošek RJ, Spar DS, Knillans TK, Anderson JB. Variation in Antiarrhythmic Management of Infants Hospitalized with Supraventricular Tachycardia: A Multi-Institutional Analysis. *Pediatr Cardiol*. 2016;37:946-52.

Memenin Paget Hastalığı: Klinik, Radyolojik ve Patolojik Bulgular

Paget's Disease of the Breast: Clinical, Radiological and Pathological Findings

Emine YILDIRIM* 0000-0003-2733-402X,
Zeynep Deniz ŞAHİN* 0000-0002-4367-1272,
Ahenk KARAGÜLLE** 0000-0001-5690-041X,
Emir Mehmet YÜNLÜEL* 0000-0002-4958-5594,
Neşe UÇAR*** 0000-0003-2233-4338,
Sibel Bektaş** 0000-0003-0248-9869

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye.
**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye.
***Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye.

Yazışma Adresi: Emine YILDIRIM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği. Karayolları Mah., Osmanbey Cad., 621. Sokak, 34255 Gaziosmanpaşa, İstanbul, Türkiye.

E-Mail: opdreyildirim@gmail.com

Geliş Tarihi: 29/09/2022

Kabul Tarihi: 02/11/2022

Öz

Amaç: Memenin Paget Hastalığı nipple-areola kompleksinde iyileşmeyen eritem, deskuamasyon ve ülserasyonla karakterli ender görülen ve tüm meme kanserlerinin %1-3'ünü oluşturan bir hastalıktır. Klinik görünümünden dolayı çoğu zaman geç tanı konan hastalıkta altta yatan in-situ veya invaziv kanseri atlamamak için detaylı değerlendirme yapmak gereklidir. Biz de çalışmamızda hastalarımızın klinik, radyolojik ve histopatolojik bulgularını değerlendirerek eşlik eden meme patolojilerini ve tanı yöntemlerini araştırmayı planladık.

Materyal ve metod: Hastanemizde 2013-2022 yılları arasında meme kanseri nedeni ile ameliyat edilen 409 hasta içinden Memenin Paget Hastalığı tanısı ile tedavi ettiğimiz 16 hastanın verileri retrospektif olarak taranarak hastaların kayıtları incelendi

Bulgular: Meme kanseri tanısı ile tedavi ettiğimiz hastaların %3.91'i Paget hastalığı tanısı almıştı. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 57.56 ± 12.69 yıl idi. Tüm hastalarda başvuru şikayeti meme başında kaşıntı ve deskuamasyon idi. Hastaların %50'si bu nedenle daha önce topikal tedavi almıştı. Lezyonun başlangıcı ile tanı arasında geçen süre ortalama 109.13 ± 145.81 gün olarak hesaplandı. Hastaların %37.50'sinde başvuruda memede palpabl kitle saptandı. Radyolojik şüphe ile hastaların %56.25'inde memeden de biyopsi alınmış ve bu hastaların hepsinde ek invaziv/in-situ odak saptanmıştı. Final değerlendirmede hastalarımızın %31.25'inde invaziv meme kanseri, %31.25'inde invaziv+in-situ meme kanseri ve %37.50'sinde in-situ meme kanseri saptanmıştı

Sonuç: Memenin Paget Hastalığı klinik şüphe ile tanı konan bir hastalıktır. Ancak hastaların büyük bir kısmında klinik bulgu vermese bile eşlik eden in-situ veya invaziv meme kanseri olabilir. Bu nedenle tanı konan hastalar radyolojik olarak detaylı değerlendirilmeli eşlik eden patolojiler gözden kaçırılmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Memenin Paget Hastalığı, invaziv meme kanseri, İn-situ meme kanseri

Abstract

Aim: Paget's Disease of breast is a rare disease characterized by non-healing erythema, desquamation and ulceration over the nipple-areola complex and it constitutes 1-3% of all breast cancers. A detailed evaluation is necessary not to miss the underlying in-situ or invasive cancer in the disease which is often diagnosed late because of its clinical appearance. In our study, by evaluating the clinical, radiological and histopathological findings, we planned to investigate the accompanying breast pathologies of our patients and diagnostic methods.

Materials and method: We retrospectively reviewed records of 16 patients treated with the diagnosis of Paget's disease of the breast, among 409 patients who were operated by the diagnoses of breast cancer between 2013 and 2022 in our hospital.

Results: Paget's disease was diagnosed in 3.91% of the patients we treated with the diagnosis of breast cancer. The mean age of the patients in the study was 57.56±12.69 years. The complaint of the all patients at presentation was itching and desquamation of the nipple. Because of this, 50% of the patients had previously received topical therapy. The mean time between the onset of the lesion and the diagnosis was calculated as 109.13±145.81 days. We detected a palpable mass in 37.50% of the patients at admission. With radiological suspicion, biopsy was taken from the breast in 56.25% of the patients, and additional invasive/in-situ focus was detected in all of these patients. In the final evaluation, we found that 31.25% of our patients had invasive breast cancer, 31.25% had invasive + in-situ breast cancer, and 37.50% had in-situ breast cancer.

Conclusion: Paget's Disease of the breast is a disease diagnosed with clinical suspicion. However, in the majority of patients, even without clinical signs, there may be an accompanying in-situ or invasive breast cancer. For this reason, the diagnosed patients should be evaluated radiologically in detail, and accompanying pathologies should not be overlooked.

Keywords: Paget's disease of the breast, invasive breast cancer, in-situ breast cancer.

Giriş

Memenin Paget Hastalığı ilk olarak 1874 yılında Sir James Paget tarafından nipple-areola kompleksinde iyileşmeyen eritem, deskuamasyon ve ülserasyonla başvuran hastalarda tanımlanmıştır (1). Çoğunlukla tek taraflı ortaya çıkan hastalıkta ağrı, yanma ve kaşıntı sık görülürken, kanlı meme başı akıntısı ve nipple retraksiyonu da kliniğe eşlik edebilir (2). Oldukça ender görülen hastalık tüm meme kanserlerinin %1-3'lük kısmını oluşturur (3). Memede Paget Hastalığı tanısı alanların yaklaşık %50'sinde areolaya yakın palpe edilen bir meme kitlesi varken, %20'sinde kitle olmadan mamografi (MG) ile saptanan bulgular mevcuttur ve hastaların neredeyse %90'ında eşlik eden invaziv veya in-situ meme kanseri saptanır (4).

Paget Hastalığında tanı başlangıçta klinik bulgulara dayansa da eşlik eden maligniteyi gözden kaçırmamak için radyolojik inceleme mutlaka yapılmalıdır. Kesin tanı meme başından alınan tam kat biyopsi ile konur. Biyopside epidermiste tekli veya gruplar halinde bulunan malign intraepitelyal adenokarsinom hücrelerinin yani Paget hücrelerinin görünmesi tanı koydurucudur. Hastaların yaklaşık yarısında östrojen reseptörü (ÖR) ve progesteron reseptörü (PR) mevcuttur, bu da tanıyı destekler. Ayrıca biyopside human epidermal büyüme faktörü reseptör 2 (Her-2) pozitifliği altta yatan yüksek dereceli invaziv kanserle ilişkiyi düşündürür (5).

Radyolojik görüntüleme özelliklerini araştırmak için yapılan çalışmalarda MG ile saptanan mikrokalsifikasyon varlığı, kitle imajı, distorsiyon, meme başı retraksiyonu ve nipple-areola kompleksinde asimetrik kalınlaşma olabileceği bildirilmiştir. Genellikle MG'deki bulgular nipple-areola kompleksinde ve yakınında lokalizedir (6).

Palpe edilen kitle varlığında veya biyopsi yapılacak hastalarda meme ultrasonografisi de (US) MG'ye ek olarak kullanılabilir. Ancak MG'ye ek US yapılmasının sensitiviteyi artırmadığı düşünülmektedir (7). Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) Paget Hastalığında faydasını araştıran çok fazla çalışma yoktur. Yine de MG ile saptanan bulgusu olmayan hastalarda faydası olduğunu savunanlar vardır (8).

Paget Hastalığı tanısı konan hastalarda altta yatan in-situ veya invaziv hastalığa tanı konması bir yandan seçilecek tedavi yöntemini etkilerken, öte yandan hastanın sağkalımı için belirgin önem taşır.

Çalışmamızda memede Paget Hastalığı tanısı alan hastalarımızda klinik bulguları, radyolojik görüntüleme özelliklerini, histopatolojik bulguları ve ameliyat yöntemlerini retrospektif olarak değerlendirdik. Hastaların lezyon ortaya çıktıktan yaklaşık ne kadar süre sonra tanı aldığını, ne kadarında eşlik eden invaziv ve in-situ meme kanseri olduğunu, eşlik eden hastalığa nasıl tanı konduğunu, ameliyat yöntemini ve ortalama sağkalımı değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışma tasarımı ve hasta popülasyonu

Retrospektif vaka serisi olarak düzenlenen çalışma için hastanemizin bağlı olduğu Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (onay numarası: 02 ve tarih: 19/01/2022) alındı. Anonim idari verilerin geriye dönük kullanımı nedeniyle hasta bilgilendirilmişi onamı gerekli değildi.

2013-2022 yılları arasında hastanemizde meme kanseri nedeni ile ameliyat edilen 409 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. Histopatolojik olarak Paget Hastalığı tanısı 16 hasta çalışmaya dahil edildi. Dışlama kriterleri olarak invaziv meme kanseri tanısı ile mastektomi yapıldıktan sonra rastlantısal olarak meme başında Paget Hastalığı tanısı alan hastalar, tanı konduğunda hamile olan hastalar belirlendi. Hastaların yaş, fizik muayene, tıbbi hikaye gibi klinik ve demografik verileri, radyolojik bulguları ve ameliyat notları retrospektif olarak hasta dosyalarından derlendi.

Radyolojik Değerlendirme

Hastalar meme US, MG ve meme MRG ile değerlendirilmiştir. Ultrasonografik muayeneleri, 5-14 MHz lineer dizilimli prob ile Toshiba Aplio 500 yazılım sürümü 6.0 (Toshiba Corporation, Tokyo, Japonya) olan ultrason cihazı kullanılarak yapılmış, US görüntüleri kitle ve mikrokalsifikasyon varlığı açısından değerlendirilmiştir.

Mamografi görüntüleri dijital mamografi ünitesi (Giotto Image MC, IMS, İtalya) kullanılarak iki düzlemde (mediolateral oblik ve kraniyokaudal) elde edilmiş ve görüntüler BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data Systems) değerlendirme kategorisi ile değerlendirilmiştir. Mamografik görüntülemelerde, fokal kitle, mikrokalsifikasyonlar, asimetrik distorsiyon, asimetrik yoğunluk, aksiller lenfadenopati ve cilt kalınlaşması, meme başı retraksiyonu ve meme ödemi gibi ilişkili özellikler belirtilmiştir.

MRG çalışmaları, 8 kanallı faz dizili meme yüzeyi bobini kullanılarak 1,5 Tesla birim (GE Signa HDx, GE Medical Systems, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiş, tüm MRG görüntüleri, bir PACS görüntüleme sistemi (Infinitt PACS; Infinitt Healthcare, Seul, Kore) ile yorumlanmıştı. MRG bulgusu olarak kitle varlığı, kontrast tutulumu ve cilt kalınlık artışı belirtilmişti.

Patolojik Değerlendirme

Hastalar meme muayenesi ve görüntülemeleri sonrasında meme başından alınan tam kalınlıkta punch veya kama biyopside epidermiste intraepitelyal adenokanser hücrelerinin (Paget hücrelerinin) görülmesi ile tanı almışlardı. Görüntülemelerde invaziv veya in-situ hastalık şüphesi olan hastalara ayrıca US eşliğinde lokal anestezi altında kalın iğne biyopsisi yapılmış ve biyopsi materyali, histolojik-nükleer grad, Ki-67 seviyesi, ÖR, PR ve Her-2 reseptör durumu açısından değerlendirilmişti.

Cerrahi

Hastalara cerrahi tedavi olarak mastektomi ve sentinal lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapılmıştı. Mastektomi yapılan hastalara SLNB sonrası frozen sonucuna göre metastaz saptanmışsa aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) uygulanmıştı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 21 programı kullanılarak yapılmış, homojen dağılımlar için ortalama ve standart sapma tercih edilmiştir. Hastalar başvuru şikayeti, lezyon başlangıcı ile tanı konması arasında geçen süre, meme başındaki lezyonun çapı, memede palpabl kitle varlığı, eşlik eden radyolojik bulgular, preoperatif ve postoperatif tanımlar açısından değerlendirilmiş ve bu tanımlayıcı bulgular oranları ile sonuç kısmında belirtilmiştir.

Sonuçlar

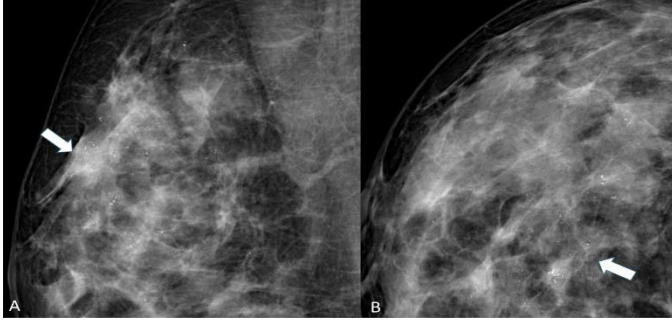
Çalışmaya 16 hasta dahil edildi. Bu sayı 2013-2022 yılları arasında meme kanseri tanısı ile ameliyat ettiğimiz hastaların %3.91'i idi. Paget Hastalığı tanısı alan en genç hasta 30, en yaşlı hasta 82 yaşında idi. Hastaların yaş ortalaması 57.56 ± 12.69 yıl olarak bulundu. Hastaların hepsinde başvuru şikayeti meme başında kaşıntı ve uzun süreli iyileşmeyen deskuamasyon idi, Üç (%18.75) hastada kanlı meme başı akıntısı ve iki (%12.50) hastada meme başı retraksiyonu tabloya eşlik ediyordu. Memenin Paget Hastalığının tanısı alan hastaların klinik görünümü resim 1'de gösterildi.

Resim 1: Memenin Paget Hastalığının klinik görünümü. **A)** Meme başında kabuklanma, retraksiyon ve ele gelen kitle şikayeti ile başvuran 82 yaşında kadın hasta, **B)** Meme başında kabuklanma, iyileşmeyen yara şikayeti ile gelen 72 yaşında kadın hasta, **C)** Meme başında kabuklanma, deskuamasyon ve kanlı meme başı akıntısı şikayeti ile gelen 30 yaşında kadın hasta.

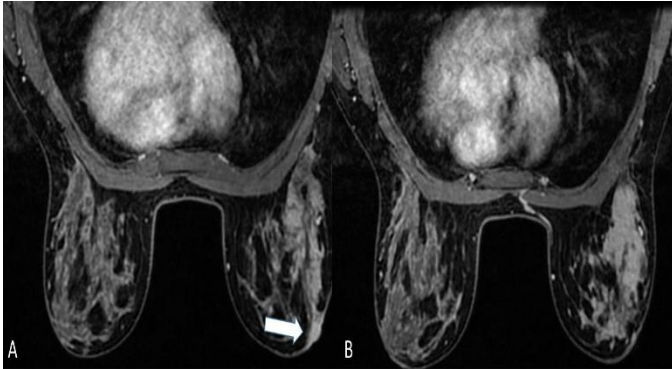


Hastalardan sekizi (%50) bu şikayetle daha önce hastaneye başvurmuş ve topikal tedavi almıştı. Lezyonların başlangıcı ve tanı konması arasında geçen ortalama süre 109.13 ± 145.81 gün idi. Hastalardan bir tanesi (dört numaralı hasta) ameliyat kararı verilmesine rağmen komorbiditeleri nedeni ile tedaviyi ertelemiş, bir yıllık gecikme ile ameliyata karar vermişti. Bu hastada semptomların başlaması ile Paget Hastalığı tanısı konması arasında geçen süre 52 gün idi. Bir başka hasta meme başında döküntü olması üzerine doktora başvurmuş (13 numaralı hasta) biyopsi önerilmiş, ancak 360 gün sonra memede eline şişlik de gelince biyopsiyi kabul ederek tekrar başvurmuştu, bu hastanın ikinci başvurusunda meme başı retraksiyonu da vardı. Meme başında ortalama lezyon çapı 13.81 ± 10.86 mm idi. Fizik muayene ile altı (%37.50) hastada ilk başvuruda ele gelen kitle saptandı. İki hastada ise ilk başvuruda ele gelen kitle yokken takipten çıktıktan sonra ikinci kez başvurdıklarında palpe edilen kitle saptanmıştı. Genel cerrahi polikliniğimize başvuru sonrası hastaların tamamı meme US ve MG ile değerlendirilmiş, ek olarak 11 hastaya (%68.75) MRG yapılmıştı. Meme US ile en çok saptanan bulgu düzensiz konturlu solid kitle, MG ile asimetrik yoğunluk artışı ve eşlik eden mikrokalsifikasyondur. Memenin Paget Hastalığında eşlik eden patolojik bulgulara ait radyolojik görüntülemeler resim 2 ve 3'de gösterildi.

Resim 2: Meme başında kabuklanma, deskuamasyon ve kanlı meme başı akıntısı şikayeti ile gelen 30 yaşında kadın hastada Aksiyal T1 postkontraslı manyetik rezonans görüntülemesinde nipple areolar komplekste cilt kalınlığında artış (beyaz ok) ve sağ meme üst dış kadranda kitlesel olmayan kontrastlanma (A,B)

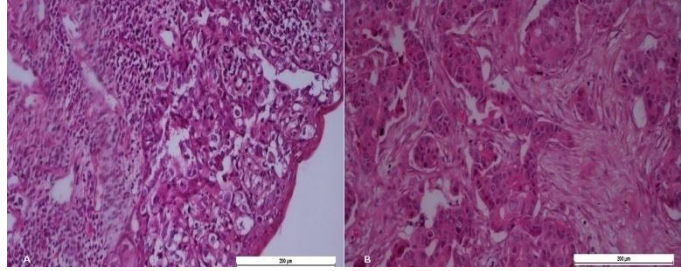


Resim 3: Meme başında kabuklanma, deskuamasyon ve kanlı meme başı akıntısı şikayeti ile gelen 30 yaşında kadın hastada Mamografide (A,B) sağ memede kümeleşme eğilimi gösteren pleomorfik mikrokalsifikasyonlar (beyaz ok)

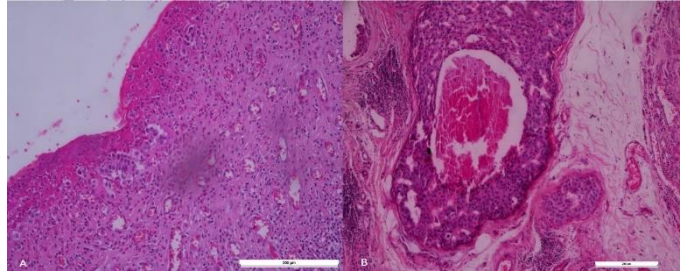


Tüm hastalarda meme başındaki şüpheli lezyondan nipple ve areolayı içerecek şekilde kama şeklinde alınan biyopside Paget hücrelerinin görünmesi ile tanı konmuştu. Memenin Paget Hastalığının ve eşlik eden invaziv/ in-situ hastalığın histopatolojik görüntüsü resim 4 ve 5 ile gösterildi.

Resim 4: 30 yaşında meme başında kabuklanma, deskuamasyon ve kanlı meme başı akıntısı ile gelen kadın hasta. **A)** Meme başından alınan biyopside Paget Hastalığı(H&E x200) **B)** Memede invaziv tümör (H&E x200)



Resim 5: 77 yaşında meme başında kabuklanma ve deskuamasyon şikayeti ile gelen kadın hasta. **A)** Meme başından alınan biyopside Paget Hastalığı (H&Ex200) **B)** Memede duktal karsinoma in-situ (H&E x100)



Hastaların dokuzunda (%56.25) ilk başvuruda radyolojik olarak maligniteden şüphelenilip biyopsi alınmış, bir hasta şüpheli odak görülmesine rağmen biyopsiyi kabul etmemiş, bir hastada ise ikinci başvuruda radyolojik şüpheli odak bulunmuştu. Preoperatif görüntüleme ile biyopsi alınan 10 (%62.5) hastanın sekizinde (%50) eşlik eden İDK, ikisinde (%12.5) DKİS saptanmıştı. İDK tanısı konan sekiz hastanın beşinde (tüm hastaların %31.25'i) görüntüleme ile aksiller metastazdan şüphelenilmiş ve biyopsi ile de metastaz saptanmıştı. Dört hastada (%25) preoperatif değerlendirmede lokal ileri evre hastalık saptanıp tedaviye neoadjuvan kemoterapi ile başlanmıştı. Tüm hastalara Paget Hastalığı ile ilgili detaylı bilgilendirme yapıldıktan sonra mastektomi ve SLNB yapılmış, frozen değerlendirme ile aksillada metastaz saptanan hastalara ALND yapılmıştı. Final patolojik değerlendirmede hastaların tamamında Paget Hastalığına in-situ veya invaziv meme kanseri eşlik etmekteydi. Başlangıçta sadece Paget Hastalığı tanısı alan beş hastanın postoperatif histopatolojik incelemesi yapıldığında dördünde DKİS ve birinde İDK saptandı.

Tüm hastaları değerlendirdiğimizde final histopatolojik incelemede beş hastada İDK, beş hastada DKİS ve bir hastada Paget Hastalığına eşlik eden DKİS ve lobuler karsinoma in-situ birlikteliği vardı. Beş hastada ise hem invaziv hem de in-situ kanser saptandı. Ameliyat sonrası yapılan histopatolojik incelemede saptanan invaziv tümör odakları 12 hastada (%75) meme başına yakın ilk iki cm içerisinde iken, bir hastada (%6.25) tüm memeyi dolduran DKİS saptanmıştı.

İDK tanısı alan hastaların subtiplerine baktığımızda biri üçlü negatif meme kanseri, beşi Her-2 zengin tip, üçü luminal B ve biri luminal A subtipteydi. İn-situ kanser tanılı altı hastanın ise hepsinde Her-2 pozitifliği görüldü, sadece bir hastada ek olarak ÖR ve PR de pozitif idi. Hastalarımızın ortalama takip süresi 166.15 ± 128.14 hafta idi. Takip süresinde 3 hastada metastaz, 5 hastada ölüm saptandı. Memenin Paget Hastalığı tanısıyla kliniğimizde ameliyat edilen hastaların özellikleri tablo 1 ile gösterildi.

Tablo 1: Memenin Paget Hastalığı tanısıyla kliniğimizde ameliyat edilen hastaların özellikleri

Olgu	Yaş	Başvuru Şikayeti	Lezyon Süresi (gün)	Uygulanan Tedavi	Lezyon Çapı (mm)	Palpabl kitle	Ultrasonografi	Mamografi	Manyetik Rezonans Görüntüleme	Preoperatif Tanı	Ameliyat	Postoperatif Tanı	Subtip
1	56	Meme başında kabuklanma, deskuamasyon	60	Topikal tedavi	5	Yok	Özellik yok	Sağ memede mikrokalsifikasyonlar ve asimetrik yoğunluk artışı	Sağ memede segmental kontrastlanma	Paget+DKİS	Mastektomi+SLNB	Paget+DKİS	Her-2 zengin
2	58	Meme başında kabuklanma, deskuamasyon ve ele gelen kitle	30	Almadı	4	Var	Sol memede düzensiz sınırlı solid kitle	Bulgu yok	Sol memede segmental kontrastlanma	Paget+IDK	Mastektomi+ALND	Paget+IDK+DKİS	TNBC
3	77	Meme başında kabuklanma, deskuamasyon	360	Topikal tedavi	40	Yok	Sağ memede yoğun içerikli milimetrik kist	Sağ memede ciltte kalınlık artışı	Sağ memede multiple noduler kontrastlanma	Paget	Mastektomi+SLNB	Paget+DKİS	Her-2 zengin
4	72	Meme başında kabuklanma, deskuamasyon; bir yıl sonra ele gelen kitle	52	Topikal tedavi	6	İlk başvuruda yok, ikinci başvuruda var	İlk başvuruda 11 ve 10 mm düzensiz sınırlı solid kitle, bir yıl sonra sağ memede retroareolar düzensiz sınırlı solid kitle	Sağ memede pleomorfik mikrokalsifikasyonlar	Yapılmamış	Paget (ikinci başvuruda memede kitle saptanınca memeden yapılacak biyopsiyi hasta kabul etmedi)	Mastektomi+ALND	Paget+IDK+DKİS	Her-2 zengin
5	69	Meme başında kabuklanma, deskuamasyon	25	Topikal tedavi	7	Yok	Özellik yok	Sol meme üst yarıda lineer mikrokalsifikasyonlar	Sol memede cilt kalınlık artışı ve kontrastlanma	Paget	Mastektomi+SLNB	Paget+DKİS	Her-2 zengin
6	51	Meme başında kabuklanma, deskuamasyon, meme başı retraksiyonu ve ele gelen kitle	40	Topikal tedavi	30	Var	Sol memede retroareolar hipoekojen kitle	Sol memede cilt kalınlık artışı 70x44 mm	Yapılmamış	Paget+IDK	Mastektomi+ALND	Paget+IDK+DKİS	luminal B (Her-2+)
7	56	Meme başında kabuklanma, deskuamasyon, kanlı meme başı akıntısı	30	Almadı	5	Yok	Özellik yok	Özellik yok	Yapılmamış	Paget	Mastektomi+SLNB	Paget+IDK	Her-2 zengin
8	48	Meme başında kabuklanma, deskuamasyon, kanlı meme başı akıntısı, meme başı retraksiyonu ve ele gelen kitle	50	Almadı	25	Var	Sol memede düzensiz sınırlı kitleler	Sol memede mikrokalsifikasyonlar ve asimetrik dansite artışı	Sol memede cilt kalınlık artışı	Paget+IDK+ aksilla pozitif	Mastektomi+ALND	Paget+IDK	luminal B (Her-2+)
9	46	Meme başında kabuklanma, deskuamasyon ve ele gelen kitle	20	Almadı	20	Var	Sol memede düzensiz sınırlı solid lezyonlar	Sol meme alt dişte pleomorfik mikrokalsifikasyonlar	Sol meme alt dişte kontrastlanma	Paget+IDK	Mastektomi+ALND	Paget+IDK+DKİS	Her-2 zengin
10	43	Meme başında kabuklanma, deskuamasyon ve ele gelen kitle	15	Almadı	8	Var	Sağ memede düzensiz sınırlı solid lezyonlar	Sağ meme alt dişte asimetrik dansite artışı , düzensiz sınırlı mikrokalsifikasyon içeren alan	Sağ meme cilt kalınlığı artışı, alt dış kadranda ve bunun posteriorunda düzensiz konturlu kontrastlanan kitle	Paget+IDK+ aksilla pozitif	Mastektomi+ALND	Paget+IDK+DKİS	luminal B
11	54	Meme başında kabuklanma, deskuamasyon ve ele gelen kitle	32	Almadı	10	Var	Sağ memede belirgin kitlesel kontur vermeyen heterojen mikrokalsifikasyonlar	Sağ memede sıkı küme yapmış yaygın pleomorfik mikrokalsifikasyonlar	Yapılmamış	Paget+IDK+ aksilla pozitif	Mastektomi+ALND	Paget+IDK	luminal A
12	53	Meme başında kabuklanma, deskuamasyon	20	Almadı	4	Yok	Özellik yok	Sağ meme ortada sıkı küme oluşturmuş mikrokalsifikasyonlar	Sağ meme orta düzeyde patolojik kontrastlanma	Paget	Mastektomi+ALND	Paget+DKİS	Her-2 zengin
13	82	Meme başında kabuklanma, deskuamasyon; 1 yıl sonra ele gelen kitle ve meme başı retraksiyonu	360	Topikal tedavi	20	Yok (ikinci başvuruda ele gelen kitle saptandı)	İlk başvuruda özellik yok, bir yıl sonra sağ memede retroareolar düzensiz sınırlı solid kitle	İlk başvuruda normal, 1 yıl sonra sağ meme üst ve ortada pleomorfik mikrokalsifikasyonlar	Yapılmamış	Paget (ikinci başvuruda IDK+ aksilla pozitif)	Mastektomi+ALND	Paget+IDK	Her-2 zengin
14	72	Meme başında kabuklanma, deskuamasyon	450	Topikal tedavi	18	Yok	Sol memede ilimetric kistler	Özellik yok	Sol memede retroareolar nonspesifik lineer kontrastlanmalar	Paget	Mastektomi+SLNB	Paget+DKİS	Her-2 zengin
15	54	Meme başında kabuklanma, deskuamasyon	22	Almadı	15	Yok	Sol memede belirgin kitlesel kontur vermeyen heterojen mikrokalsifikasyonlar	Sol meme alt içte mikrokalsifikasyonlar	Sol memede retroareolar 7x3 mm pleomorfik mikrokalsifikasyonlar ve kitlesel olmayan kontrastlanma	Paget+DKİS+LKİS	Mastektomi+SLNB	Paget+DKİS+LKİS	Luminal B (Her-2+)
16	30	Meme başında kabuklanma, deskuamasyon, kanlı meme başı akıntısı	180	Topikal tedavi	4	Yok	Sağ memede belirgin kitlesel kontur vermeyen heterojen mikrokalsifikasyonlar	Sağ memede sıkı küme yapmış yaygın pleomorfik mikrokalsifikasyonlar	Sağ memede st dış kadranda kitlesel olmayan kontrastlanmalar	Paget+IDK+aksilla pozitif	Mastektomi+SLNB	Paget+IDK	Her-2 zengin

Tartışma

Nadir görülen bir meme kanseri alt tipi olan Paget Hastalığında tedavi ve prognoz hastanın yaşı, palpe edilen kitle varlığı, eşlik eden in-situ veya invaziv meme kanseri olması gibi faktörlerden etkilenir (9). Tanıda gecikmemek ve yeterli tedaviyi yapabilmek için de bu hastaları gereksiz oyalamamak ve detaylı araştırmak önem kazanır. Memenin Paget Hastalığında altta yatan in-situ veya invaziv meme kanseri oranları %85-88 arasında değişir (4). Yaptığımız çalışmada biz de tüm hastalarda eşlik eden in-situ veya invaziv meme kanseri olduğunu saptadık.

Paget Hastalığı tanısı alan hastalarda memede palpabl kitle varlığı çeşitli çalışmalarla %33-62 arasında bildirilmiş ve bunun kötü prognoz göstergesi olduğu belirtilmiştir (10-12). Bizim çalışmamızda da hastaların %37.50'sinde memede palpe edilen kitle saptanmıştı. Memedeki kitle tüm hastalarda meme başı areola kompleksine yakın palpe ediliyordu. Kitle palpe ettiğimiz hastalarda görüntüleme ile de düzensiz sınırlı solid kitle veya mikrokalsifikasyonlar saptanmış ve alınan biyopsi ile bu hastaların hepsine İDK tanısı konmuştu.

İkeda ve arkadaşları radyolojik olarak yapılan değerlendirmede hastaların %20'sinde memede kitle olmadan MG ile saptanan şüpheli bulguların olduğunu göstermişlerdir (6). Benzer bir çalışmada Günhan-Bilgen ve Oktay 52 hasta üzerinde değerlendirme yapıp hastaların %63'ünde memede kitle olduğunu ve %23'ünde de memede kitle olmadan MG ile saptanan mikrokalsifikasyon ve/veya kitle olduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada hastaların %67.3'ünde US ile kitle saptanmıştır (13). Zakaria ve arkadaşlarının çalışması memenin Paget Hastalığı tanısı alan hastaların %49'unda şüpheli MG bulgusu olduğunu göstermiştir (14). Muttarak ve arkadaşları da memenin Paget Hastalığı tanılı hastaların %81.5'inde MG ile saptanan şüpheli bulgu ve %77.8'inde ultrasonografik olarak saptanan kitle, mikrokalsifikasyon veya şüpheli aksiller lenf nodu olduğunu bildirmişlerdir (7). Memenin Paget Hastalığında MRG ile görüntülemeyi değerlendiren çalışma sayısı çok fazla değildir. Morrogh yaptığı çalışmada final patoloji ile %94 eşlik eden meme kanseri saptanan Memenin Paget Hastalığı tanılı 34 hasta üzerinden MG'ye ek olarak MRG'nin de duyarlılığını değerlendirmiş ve hastaların %49'unda eşlik eden kansere radyolojik olarak tanı konduğunu belirtmiştir. Çalışmada MG ile negatif bulgu saptanan sekiz hastanın (%23.5) dördünde (%11.8) MRG ile değerlendirme yapılarak DKİS saptandığı ve bunun tedavi planlanmasında etkili olabileceği söylenmiştir (8). 2010 yılında yapılan bir çalışmada da Kim ve arkadaşları tarafından Paget Hastalığında meme başının tutulumu US, MG ve MRG ile değerlendirilmiştir. Sonuçları incelediğimizde MG ile hastaların %90'ında asimetri veya kitle saptanırken %70'inde mikrokalsifikasyon ve %20'sinde nipple morfolojisinde değişiklik saptanmıştır. US ile hastaların %60'ında nipple morfolojisinde değişiklik, %30'unda asimetri veya kitle, %70'inde mikrokalsifikasyon %60'ında duktal ektazi görülmüştür. MRG ile ise değerlendirme yapılan tüm hastalarda nipple morfolojisinde değişiklik ve kontrast tutulumu olan parankimal lezyon saptanmıştır. Çalışmada hastaların %90'ında eşlik eden in situ veya invaziv kanser vardır (15).

Bizim çalışmamızda ise memede kitle palpe edilen hastaların %83.33'ünde eşlik eden MG bulgusu ve tamamında US bulgusu vardı. Bu hastalarda US ile saptanan bulgu düzensiz sınırlı solid kitle ve heterojen mikrokalsifikasyonlar iken MG ile en sık mikrokalsifikasyonlar ve asimetrik dansite artışı görülmüştü. Kitle palpe edilen hastalardan sadece birinde (%16.67) MG ile bulgu saptanmamış ancak bu hastada US ile kitle görülmüştü.

Fizik muayene ile memede kitle saptanmayan hastaların ise %60'ında şüpheli MG bulgusu vardı. MG'de en sık bulgu yine mikrokalsifikasyonlar ve asimetrik dansite artışı idi. Bu hastaların US bulgusu değerlendirildiğinde %20'sinde heterojen görünümli mikrokalsifikasyonlar, %20'sinde yoğun içerikli milimetrik kistler ve %10'unda düzenli sınırlı solid kitle saptandı. Hastanemizde Paget Hastalığı tanısı ile ameliyat edilen hastalarda MRG ile değerlendirme fizik muayene ile kitle saptanmayan 10 hastadan yedisine ve kitle saptanan altı hastanın dördüne yapılmış ve her iki grupta da en sık bulgu olarak segmentel kontrastlanma saptanmıştı.

Yine Zakaria ve arkadaşları vakaların %25'inde altta yatan bir kitle veya mamografik anormallik olmadan olaya DKİS'nin eşlik ettiğini göstermiştir (14). Bijker ve arkadaşları tarafından yürütülen araştırmada bu oran çok daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada 61 hasta değerlendirilmiş bu hastaların %97'sinde palpe edilen kitle saptanmamış ve %84'ünde mamografik anomali bulunmamıştır. Bu bulgularla 56 hastaya lokal eksizyon yapılmış ve bu hastaların %93'ünde eksize edilen meme dokusunda DKİS saptanmıştır (16). Bizim çalışmamızda ise ele gelen kitle olmadan radyolojik olarak şüpheli odak görülen hasta oranı %40'tır. Bu hastaların hepsinde MG ile mikrokalsifikasyonlar saptanmış, yarısında US ile de kitlesel kontur vermeyen heterojen mikrokalsifikasyonlar görülmüştür.

Karaköse ve arkadaşları 13 hastalık serilerinde memenin Paget Hastalığının tüm meme kanserlerinin %3.15'lik kısmını oluşturduğunu, hastaların sadece 7.7%'inde altta yatan ek hastalık olmadığını, %30.8'inde eşlik eden DKİS ve %61.5'inde ise invaziv kanser olduğunu belirtmişlerdir. Seride DKİS tanılı hastaların sadece birisinde görüntüleme bulgusu yokken %75'inde MG ile patolojik mikrokalsifikasyon görülmüştür. İnvaziv kanser tanısı alan hastaların ise hepsinde radyolojik olarak saptanan kitle vardır (17).

Yim ve arkadaşlarının çalışmasında da meme başında şüpheli lezyon görülerek 38 hasta incelenmiş ve 26 hastaya histopatolojik olarak memenin Paget Hastalığı tanısı konmuştur. Hastaların %27'de eşlik eden DKİS ve %19'unda invaziv kanser olduğu belirtilmiştir. Çalışmada meme başındaki lezyondan şüphelenilen ancak histopatolojik olarak Paget Hastalığı tanısı almayan diğer 12 hastada da in-situ veya invaziv kanser saptanmıştır (18). Fu ve arkadaşları ise 41 hastayı değerlendirip hastaların sadece %2'sinde izole olarak Paget Hastalığı olduğunu, %39'unda DKİS, %46.3'ünde invaziv kanser ve %12.2'sinde de DKİS+invaziv meme kanseri olduğunu bildirmişlerdir (19). Sisti ve arkadaşları 7191 hastalık bir derlemede hastalardan %37.4'ünde olaya invaziv meme kanserinin, %39.3'ünde ise DKİS'nin eşlik ettiğini göstermiştir (3).

Bizim çalışmamızda da hastaların %37.50'sinde olaya in-situ, %31.25'de invaziv kanser ve %31.25'inde ise in-situ ve invaziv kanser birlikte eşlik ediyordu. Bu hastalardan in-situ kanser tanısı alan hastaların hiçbirinde fizik muayene ile ele gelen kitle saptanmamıştı. İnvaziv kanser tanılı hastaların ise %60'ında fizik muayene ile ele gelen kitle vardı.

Sonuç olarak, memenin Paget Hastalığı, meme başında iyileşmeyen eritem, deskuamasyon ve ülserasyonla karakterli ve çoğunlukla altta yatan invaziv veya non-invaziv meme kanseri ile ilişkili bir hastalıktır. Meme başında iyileşmeyen uzun süreli lezyonlarda kullanılan nonspesifik tedaviler tanı konulmasında gecikmeye neden olabilir.

Tanıda dikkatli klinik muayene ve görüntüleme son derece önemlidir. Ancak hastaların bir kısmında ele gelen kitle ve radyolojik olarak şüphe bulunmasa da eşlik eden malignite olabileceği unutulmamalıdır. Tüm hastalara hastalıkla ilgili detaylı bilgi verilerek tedavide mastektomi seçeneği mutlaka anlatılmalıdır.

Çalışmamızın limitasyonu sınırlı sayıda hasta içermesi ve kısa takip süresidir.

Kaynaklar

1. Paget J. On disease of mammary areola preceding cancer of mammary gland. *St Barts Hospital Rep.* 1874; 10:87-89. DOI: 10.3322/canjclin.21.5.303
2. Franceschini G, Masetti R, D'Ugo D et al. Synchronous bilateral Paget's disease of the nipple associated with bilateral breast carcinoma. *Breast J.* 2005;11(5):355-356. PMID: 16174159 doi:10.1111/j.1075-122X.2005.21722.x
3. Sisti A, Huayllani MT, Restrepo DJ et al. Paget disease of the breast: A national retrospective analysis of the US population. *Breast Dis.* 2020;39(3-4):119-126. PMID: 32390594 doi:10.3233/BD-200439
4. Chen CY, Sun LM, Anderson BO. Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U.S. *Cancer.* 2006;107(7):1448-1458. PMID: 16933329 doi:10.1002/cncr.22137
5. Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H, Fentiman IS, D'Arrigo C, Hanby AM, Ryder K. Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer.* 2002;95(1):1-7. PMID: 12115309 doi:10.1002/cncr.10638
6. Ikeda DM, Helvie MA, Frank TS, Chapel KL, Andersson IT. Paget disease of the nipple: radiologic-pathologic correlation. *Radiology.* 1993;189(1):89-94. PMID: 8396786 doi:10.1148/radiology.189.1.8396786
7. Muttarak M, Siriya B, Kongmebhol P, Chaiwun B, Sukhamwang N. Paget's disease of the breast: clinical, imaging and pathologic findings: a review of 16 patients. *Biomed Imaging Interv J.* 2011;7(2):e16. PMID: 22287988 doi:10.2349/biij.7.2.e16
8. Morrogh M, Morris EA, Liberman L, Van Zee K, Cody HS 3rd, King TA. MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget disease of the nipple. *J Am Coll Surg.* 2008;206(2):316-321. PMID: 18222386 doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.07.046
9. Lopes Filho LL, Lopes IM, Lopes LR, Enokihara MM, Michalany AO, Matsunaga N. Mammary and extramammary Paget's disease. *An Bras Dermatol.* 2015 Mar-Apr;90(2):225-31. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153189
10. Dubar S, Boukrid M, Bouquet de Joliniere J et al. Paget's Breast Disease: A Case Report and Review of the Literature. *Front Surg.* 2017 Oct 23;4:51. doi: 10.3389/fsurg.2017.00051
11. Piekarski J, Jeziorski A, Baklinska M, Szymczak W, Zadrozny M, Berner J. Patients with Paget disease of nipple and with palpable mass in breast have unfavorable prognosis. *J Exp Clin Cancer Res.* 2004 Mar;23(1):33-7
12. Paone JF, Baker RR. Pathogenesis and treatment of Paget's disease of the breast. *Cancer.* 1981 Aug 1;48(3):825-9. doi: 10.1002/1097-0142(19810801)48:3<825:aid-cncr2820480326>3.0.co;2-#.
13. Günhan-Bilgen I, Oktay A. Paget's disease of the breast: clinical, mammographic, sonographic and pathologic findings in 52 cases. *Eur J Radiol.* 2006 Nov;60(2):256-63. doi: 10.1016/j.ejrad.2006.06.010
14. Zakaria S, Pantvaitya G, Ghosh K, Degnim AC. Paget's disease of the breast: accuracy of preoperative assessment. *Breast Cancer Res Treat.* 2007 Apr;102(2):137-42. doi: 10.1007/s10549-006-9329-2
15. Kim HS, Seok JH, Cha ES, Kang BJ, Kim HH, Seo YJ. Significance of nipple enhancement of Paget's disease in contrast enhanced breast MRI. *Arch Gynecol Obstet.* 2010 Aug;282(2):157-62. doi: 10.1007/s00404-009-1244-4.
16. Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, Peterse JL, Julien JP, Cataliotti L; EORTC Breast Cancer Cooperative Group. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer.* 2001 Feb 1;91(3):472-7. doi: 10.1002/1097-0142(20010201)91:3<472:aid-cncr1024>3.0.co;2-q
17. Karaköse O, Pülat H, Benzin M ve ark. Experience with Paget's Disease of the Breast. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2014; 5(2): 45-50
18. Yim JH, Wick MR, Philpott GW, Norton JA, Doherty GM. Underlying pathology in mammary Paget's disease. *Ann Surg Oncol.* 1997 Jun;4(4):287-92. doi: 10.1007/BF02303576
19. Fu W, Mittel VK, Young SC. Paget disease of the breast: analysis of 41 patients. *Am J Clin Oncol.* 2001 Aug;24(4):397-400. doi: 10.1097/00000421-200108000-00019

COVID-19 Hastalık Süresince Yoğun Bakım Takip Gereksinimi ve Aşılama Durumu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Relationship between the Need for Intensive Care Unit and Vaccination Status during the COVID-19 Disease

Selin ÖZDEMİR*0000-0003-2298-4330

Gülhan SAMSA* 0000-0002-3976-3596

Sema AKTOLGA** 0000-0003-4902-6116

*Gaziemir Nevvar Salih İşgören Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir

**Gaziemir Nevvar Salih İşgören Devlet Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İzmir

Yazışma Adresi: Selin ÖZDEMİR

Gaziemir Nevvar Salih İşgören Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir

E-Mail: selingungor88@hotmail.com

Öz

Amaç: COVID-19 tanısı alıp, yoğun bakım ünitesinde takip gerektiren hastaların COVID-19'a karşı bağışıklık durumunun, kaç doz aşı ve hangi tip aşı yapıldığının ve son aşı tarihi üzerinden geçen zamanın araştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ekim 2021 ve Mart 2022 tarihleri arasında COVID-19 tanısı ile 2. basamak Yoğun Bakım ünitesine yatan hastalardan aşı bilgilerine ulaşılabilen 100 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık, aşı doz sayısı, aşı türü, son aşının üzerinden geçen zaman, laboratuvar parametreleri, bilgisayarlı tomografi (BT)'de akciğer tutulumları (hafif-orta-ağır), yoğun bakım yatış süreleri ve klinik gidişleri retrospektif olarak hastane sisteminden tarandı.

Bulgular: Yaş ortalaması 75 olan hastaların kadın hasta oranı %54'tü. En az bir komorbiditesi bulunan hasta oranı %87 idi. Hiç aşılanmamış hastaların oranı %19 iken, 2 doz aşılananların %30, 3 doz aşılananların %34, 4 doz aşılananların oranı %17 idi. Aşı olanların son aşı üzerinden 3 aydan az süre geçenler %8, 3-6 ay arasında süre geçenler %15, 6 ay ve üstünde süre geçenler oranı ise %77 idi. Son 3 ay içinde aşı olanların da yalnız %2(n:2) oranında uygun aralıklarla 2 doz mRNA aşısı yaptırdığı saptandı. Hastalarda şifa ile taburculuk oranı %35, vefat eden hasta oranı %58, başka hastaneye sevk oranı ise %7 idi. Toraks BT'de akciğer tutulumları %11 oranında hafif, %45 oranında orta, %44 oranında ağır şiddetteydi.

Sonuç: İki yılı aşkın süredir mücadele edilen COVID-19 pandemisinin halen etkin bir tedavisi olmadığından aşılar elimizdeki en güçlü silahtır. Çalışmamızda da yoğun bakım takibi gerektiren hastalarda %92 oranında son 3 ay içinde herhangi bir aşılama yapılmadığı ve hastaların yalnızca %2 oranında son 3 ay içinde mRNA aşısı ile aşılandığı (2.booster) vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Aşı, Covid-19, Yoğun Bakım

Abstract

Introduction: In this study, it was aimed to evaluate by investigating how many doses of vaccination, which type of vaccine was given, and the time elapsed since the last vaccination date, immunity status of patients diagnosed with COVID-19 and requiring follow-up in the intensive care unit.

Method: Between October 2021 and March 2022, patients that hospitalized in the 2nd step intensive care unit with the diagnosis of COVID-19 and whose vaccine information could be accessed, 100 were included in the study. Patients' age, gender, comorbidity, number of vaccine doses, vaccine type, time since the last vaccination, laboratory parameters, pulmonary involvement in Computed Tomography (mild-moderate-severe), intensive care unit stay, and clinical course were retrospectively scanned from the hospital system.

Geliş Tarihi: 01/08/2022

Kabul Tarihi: 03/10/2022

Results: 54% of the patients were women and the a mean age was 75. 87% of the patients had at least one co-morbidity. While the rate of patients who were never vaccinated was 19%, it was 30% of those vaccinated with 2 doses, 34% of those vaccinated with 3 doses, and 17% of those vaccinated with 4 doses. Of those who were vaccinated, less than 3 months passed were 8%, 3-6 months were 15%, and 6 months or more were 77%. Only 2% (n:2) patients had received 2 doses of mRNA vaccine at appropriate intervals among those who had been vaccinated in the last 3 months. While 35% of the patients were discharged, 58% died and 7% were referred to another center. Pulmonary involvement rates were mild in 11%, moderate in 45%, and severe in 44% in thorax CT.

Conclusion: Since there is still no effective treatment for the COVID-19 pandemic, which has been fought for more than two years, vaccines are the strongest weapon at our disposal. In our study, 92% of patients who were required intensive care follow-up have not had any vaccination in the last 3 months, and only 2% of them have been vaccinated in the last 3 months. It was observed that he emphasized that he was vaccinated with mRNA vaccine (2.booster).

Keywords: Vaccine, Covid-19, Intensive Care

Giriş

2019 yılının sonlarında Çin'in Wuhan kentinde birkaç pnömoni vakasının keşfedilmesi, büyük bir küresel felaketin ve yaygın bir pandeminin başlangıcıydı(1). 2020 yılı 11 Şubat'ta, bu hastalık şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırıldı ve ortaya çıkan hastalık Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak isimlendirildi(2). Ulusal COVID-19 aşı programları, çeşitli ülkelerde Aralık 2020'de başladı ve ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından üç SARS-CoV-2 aşısı için verilen acil kullanım izinleri, COVID-19 pandemisinde verilen mücadelede önemli kilometre taşları oldu. Özellikle mRNA aşılarının 3. Faz klinik çalışma verilerinde COVID-19 hastalığında %94-95 azalma ve şiddetli COVID-19'a karşı %100'e yakın koruma sağladığının saptanması umut verici oldu(3,4).

Çalışmamızda aşılama programı dahilinde ikinci basamak bir hastanede Covid-19 Yoğun Bakım Ünitesine (CYB) yatış gerektiren hastaların aşı durumu(aşı türü, dozu, en son yapılan aşı üzerinden geçen süre) ve hastalık ciddiyeti ile alakalı veriler kıyaslanarak literatüre Türkiye'den katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Hasta seçimi: Çalışmamızda İzmir İl merkezinde yer alan ikinci basamak bir hastanenin CYB ünitesinde Ekim 2021 ve Mart 2022 tarihler arasında acil servis ya da poliklinikten semptomatik COVID-19 ile başvurusu sonrası yoğun bakım yatış endikasyonu koyulan ya da servis izleminde tedavi altında kliniği kötüleşen ve CYB'a alınan hastalar taranmıştır.

Yoğun bakım yatış endikasyonu güncel kılavuz ve öneriler dahilinde koyulmuştur(Tablo-1)(5). CYB'de takip edilen hastalar hastane veri sistemi üzerinden taranmıştır. Hastaların yaşı, cinsiyeti, komorbid hastalıkları (diabetes melitus (DM), arteriyel hipertansiyon (AHT), koroner arter hastalığı (KAH), Kalp yetmezliği (KY), akciğer parankim ya da hava yolu hastalığı (KOAHA, Astım), kronik böbrek yetmezliği (KBY), kanser), beyaz küre (WBC) , nötrofil (NEU), lenfosit (LYM), trombosit (PLT) sayıları; kan üre azotu (BUN), kreatinin (kr), karaciğer fonksiyon testleri(ALT,AST) , C-reaktif protein (CRP), D-DİMER, ferritin, aPTT, INR değerleri; bilgisayarlı tomografi (BT) akciğer tutulum oranı, gün olarak yatış süreleri; hastaların aşı durumu ve aşıları olanların aşı tipi (inaktif ya da mRNA), kaç doz aşı oldukları , son aşı üzerinden geçen süre verileri her hasta için toplandı.

Tablo 1- Kliniğimizde yoğun bakım yatış endikasyonları (T.C. Sağlık bakanlığı önerileri)

- Oksijen ihtiyacı izlemde artış gösteren
- Verilen oksijen desteğine rağmen hipoksik olan hastalar (5 L/dk oksijen tedavisine rağmen SpO2 < % 90 veya PaO2 < 70 mmHg olan)
- Takipneik olan hastalar (Solunum sayısı ≥ 30/dk)
- PaO2/FiO2< 300 olan
- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg ve olağan sistolik kan basıncından 40 mmHg'dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı < 65 mmHg, taşikardi > 100/ dk)
- Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi
- İmmünsüpresyonu olan hastalar
- Troponin yüksekliği ve aritmi
- Laktat yüksekliği (> 2 mmol)
- Kapiller geri dönüş bozukluğu varlığı

DM: en az bir ilaç veya diyet ile regüle kan şekeri, AHT: en az bir ilaç veya diyet ile arteriyel tansiyon değeri, KBY: böbrek fonksiyon test değerlerin yaş için referans değer dışı olması, akciğer parankimal ya da hava yolu hastalığı için: bronş hekimi tarafından tanılı ve en az bir ilaç kullanımı öyküsü, KY: kalp yetmezliği semptom ve bulgularının olması; KAH: koroner angiografi ile tanılı %50 üstü koroner lezyon, koroner stent ya da by-pass cerrahi öyküsü, kanser: bronş hekimce takipli ya da tedavi edilmiş-edilmekte olan kanser tanısı olması kabul edildi.

Tedavinin her aşamasından hasta ve hasta yakınlarının yazılı ve sözel onamı alındı. İstatistiksel değerlendirme: Bütün veriler SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak değerlendirildi. Parametrik veriler ortalama ve standart sapma, parametrik olmayan veriler ise ortanca ve değişim olarak verildi. Kategorik değişkenler yüzde (%) olarak gösterildi.

Etik kurul: Çalışmamızın etik kurul İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.05.2022 tarih ve 0302 karar numarası ile alındı.

Bulgular

Ekim 2021 ile Mart 2022 tarihleri arasında gerek acil servis ve poliklinikten direk yatış ile gerek ise servis izleminde ihtiyaç duyularak CYB'a alınan hastalar retrospektif olarak tarandı.

Toplamda bu süreçte 121 adet hastanın güncel endikasyonlar ile CYB izleminde takip edildiği izlendi. Bu hastaların 14 tanesinin yetersiz anamnez verisi olması ve 7 tanesi de, hastanemiz CYB ünitesinin ikinci basamak olması nedeniyle üst merkez üçüncü basamak CYB'e sevk edilmesiyle tüm verilerine ulaşamaması sonucunda çalışma dışı bırakıldı.

Yeterli veriyeye sahip olan 100 hastanın yaş ortalaması 75,9± 12,6 olup hastaların cinsiyete göre dağılımı %46 (n:46) oranında erkek, %54(n:54) oranında kadındı. Hastaların %13 oranında ek hastalık öyküsü yokken %87 (n:87) oranında hastada en az bir ko-morbidite bulunmaktaydı. Hastaların % 71 (n:71) oranında AHT, %32 (n:32) oranında DM, %30 (n:30) oranında KY, %15 (n:15) oranında KBY, %12 (n:12) oranında KAH, %10(n:10) oranında akciğer parankimal ya da hava yolu hastalığı tanısı; %3(n:3) oranında kanser tanısı mevcut idi(Tablo-2).

Tablo 2- Hastaların demografik özellikleri ve komorbid hadiseleri

Yaş, Ort(SD) yıl	75,9(12,6)
Kadın cinsiyet, %(n)	%54(54)
Arteriyel Hipertansiyon, %(n)	%71(71)
Kalp Yetmezliği, %(n)	%15(15)
Diabetes Mellitus, %(n)	%30(30)
Koroner Arter Hastalığı, %(n)	%12(12)
Kronik böbrek Yetmezliği, %(n)	%15(15)
Akciğer Parankim ya da Hava Yolu Hastalığı, %(n)	%10(10)
Kanser, %(n)	%3(3)

Hiç aşılanmamış hastaların oranı %19(n:19) iken, 2 doz aşılananların oranı; %30(n:30), 3 doz aşılananların oranı; %34(n:34), 4 doz aşılananların oranı ise %17(n:17)'idi(Tablo-3). Dört doz aşı yapılan hastaların, ülkemize ilk gelen aşının bir inaktif aşı olan SinoVac olması nedeniyle ilk iki doz SinoVac, son iki doz ise mRNA kökenli BioNTech aşısı olduğu; 3 doz aşı yaptıranların 29 tanesinin ilk iki dozu inaktif SinoVac son doz mRNA kökenli BioNTech olduğu; 2 doz aşıları olanların 10 tanesinin iki doz inaktif SinoVac olduğu diğer 20 tanesinin iki doz mRNA kökenli BioNTech olduğu ancak bu hastaların da aşılarının son dozunun üzerinden 6 ay fazla zaman geçtiği izlenmiştir.

Aşı olanların son aşısı üzerinden 3 aydan az süre geçenler %8(n:8), 3-6 ay arasında süre geçenler %15(n:15), 6 ay ve üstünde süre geçenler ise %77(n:77) oranında saptandı(Tablo-3). Ve son 3 ay içinde aşı olan hastaların da yalnız %2(n:2)oranında uygun aralıklarla 2 doz mRNA aşısı yaptırdığı görüldü.

Tablo 3- Hastaların aşılanma durumu

Hiç Aşılanmamış, %(n)	%19(19)
İki Doz Aşı Olanlar, %(n)	%30(30)
Üç Doz Aşı Olanlar, %(n)	%34(34)
Dört Doz Aşı Olanlar, %(n)	%17(17)
Son aşı üzerinden 3 ay altı süre geçen, %(n)	%8(8)
Son aşı üzerinden 3-6 ay süre geçen, %(n)	%15(15)
Son aşı üzerinden 6 ay üstü süre geçen, %(n)	%77(77)

Hastaların yatış anında bakılan WBC değeri Median (Maks.-Min.) 11100 (55460-1330)/mcl; Neutrofil, değeri Median (Maks.-Min.) 9715 (28400-1420) /mcl; Lenfosit,değeri Median (Maks.-Min.) 600 (3850-160) /mcl; Trombosit değeri Ort (SD) 263204(133844)/mL; D-DIMER değeri Ort (SD) 1829(4450) ng/mL; Ferritin değeri Ort (SD) 1105 (262) ng/mL; AST değeri Ort (SD) 39,4 (25,8) IU/L; ALT değeri Ort (SD) 32(25,6) IU/L; ÜRE değeri Ort (SD) 44(62) mg/dL; Kreatinin değeri Ort (SD) 0,9 (1,2) mg/dL; aPTT değeri Ort (SD) 35,5(20,8) sn; INR değeri Ort (SD) 1,1 (0,34); CRP değeri Ort (SD)86,6(50) mg/L olarak saptanmıştır(Tablo-4).

Tablo 4- COVID yoğun bakım'a yatan hastaların yatış sırasındaki laboratuvar verileri

WBC,Median(Maks-Min)	11100(55460-1330)/mcl
Neutrofil,Median(Maks-Min)	9715(28400-1420) /mcl
Lenfosit,Median(Maks-Min)	600(3850-160) /mcl
Trombosit, Ort(SD)	263204(133844) / mL
D-DIMER,Ort(SD)	1829(4450) ng/mL
Ferritin,Ort(SD)	1105(262) ng/mL
AST,Ort(SD)	39,4(25,8) IU/L
ALT,Ort(SD)	32(25,6) IU/L
ÜRE,Ort(SD)	44(62) mg/dL
Kreatinin,Ort(SD)	0,9(1,2) mg/dL
aPTT,Ort(SD)	35,5(20,8) sn
INR,Ort(SD)	1,1(0,34)
CRP,Ort(SD)	86,6(50) mg/L
WBC: White-blood cell , Ort:ortalama, SD: standart deviyasyon, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, INR: Uluslararası Düzeltme Oran, CRP: C-reaktif protein, BUN:Kan üre azotu, mcl:microlitre , mL : mililitre, ng: nanogram, L: litre, IU: uluslararası birim ,sn:saniye, mg:miligram, dL:desilitre; aPTT:aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı	

Toraks BT’de akciğer tutulum oranları %11 hafif (total akciğer parankiminin %25’inin altında tutulum), %45 orta (total akciğer parankiminin %25-50 aralığında tutulum), %44 ağır (total akciğer parankiminin %50 üzerinde tutulum) saptandı.

Yoğun bakım ünitesine yattıklarında hastalık belirtilerinin ortalama 7,6±3,6 gününde olan hastaların ortalama yoğun bakımda yatış süresi 10,2±6,1 gündü.

Hastalar %35(n:35)oranında şifa ile taburcu olurken,%58(n:58)oranında mortal seyretti.

Tartışma

Hastalığın yaygınlığı, ölümcüllüğü ve bulaşıcılığı gibi epidemiyolojik özelliklerin bir sonucu olarak pandemi toplumda büyük sosyolojik, ekonomik ve psikolojik yıkımlara neden olmuştur(6).

Türkiye’de ilk olarak inaktif bir aşı olan SinoVac sonrasında ise COVID-19 mRNA bazlı BioNTech aşıları kullanılmıştır. Buna bağlı olarak 4 doz aşı olanların ilk aşıları SinoVac olarak başlamış sonrasında ise kişi isteği doğrultusunda 3. ve 4. doz aşıları BioNTech olarak ya da yine SinoVac olarak devam etmiştir.

Yapılan çalışmalarda SinoVac için 78% ve BioNTech için 95% oranında etkinlik gösterilmiştir(7,8).Yapılan diğer çalışmalarda etkinlikte 4 ay sonra bir miktar azalma görülmesine rağmen, COVID-19 enfeksiyonu gelişen kişilerin hastaneye yatış veya ölüm riski açısından aşıların etkinliğinin, enfeksiyona karşı korumadan daha iyi olduğunu göstermiştir(9).

BioNTech’ten alınan veriler, ikinci dozdan ortalama 11 ay sonra uygulanan üçüncü bir dozun semptomatik COVID- 19 kökenli hastaneye yatışlarda yaş, cinsiyet ve komorbiditelerden bağımsız olarak daha iyi sonuçlar verdiğini göstermiş olup, İsrail’de yapılan bir gözlemsel çalışmadan elde edilen veriler, yalnızca iki doz aşılanan hastalarla karşılaştırıldığında. üçüncü doz BioNTech olan kişilerde enfeksiyon oranının daha düşük olduğunu göstermiştir(10).

Başka bir çalışmada COVID-19 aşılarının, COVID-19 ile hastaneye yatışa karşı oldukça etkili olduğu, hastalarla ilgili gerçek dünya değerlendirmesinde COVID-19 PCR testi pozitif olarak hastaneye yatan hastaların yaklaşık beşte birinin aşının en az bir doz aşı olduğu ve çoğunun ise aşılarının tam protokolü ile tamamlamadığı saptanmıştır(11)

Çalışmamız Türkiye’nin en büyük üçüncü ilinin merkez ilçesinde ikinci basamak bir hastanenin Covid-19 Yoğun Bakım Ünitesi (CYB) birimine yatan hastaların aşılama oranlarının retrospektif gözlemsel değerlendirmesi ve bu veriler ile kıyaslanmasını içermektedir.

Çalışma verilerimizde dünya genelindeki çalışmalar ile uyumlu olarak, retrospektif Covid-19 Yoğun Bakım Ünitesi’ ne (CYB) yatan hastaların aşı verileri toplandığında hastaların %77 (n:77) oranında son doz aşısının üzerinden 6 aydan fazla zaman geçtiği, hastaların %44 (n:44) oranında yaygın akciğer tutulumu yaşadığı, son 3 ayda uygun doz mRNA aşısı yaptıran kişilerin de sadece popülasyonun %2 (n:2) oranını oluşturduğu gözlenmiştir.

Tablo-3 de yer alan aşı dağılımı kıyaslandığında, dört doz aşı yapılan hastaların, ülkemize ilk gelen aşının inaktif SinoVac olması nedeniyle, ilk iki doz SinoVac, son iki doz ise mRNA kökenli BioNTech aşısı olduğu; 3 doz aşı yaptıranların 29 tanesinin ilk iki dozu inaktif SinoVac son doz mRNA kökenli BioNTech olduğu; 2 doz aşı olanların 10 tanesinin iki doz inaktif SinoVac olduğu diğer 20 tanesinin iki doz mRNA kökenli BioNTech olduğu ancak bu hastaların da aşılarının son dozunun üzerinden 6 aydan fazla zaman geçtiği izlenmiştir.

Bu veriler kıyaslandığında CYB ihtiyacı olan hastaların yetersiz aşılama ya da aşı üzerinden 6 aydan fazla zaman geçmesi nedeniyle yeterli koruma altında olmayan hasta popülasyonuna dahil olduğu izlenmiştir.

Sonuç

İki yılı aşkın süredir mücadele edilen COVID-19 pandemisinin halen etkin bir tedavisi olmadığından aşılar elimizdeki en güçlü silahtır. Ancak yoğun bakım takibi gerektiren hastaların %92 (n:92) oranında son 3 ay içinde herhangi bir aşılamanın olmadığı ve yalnızca %2 (n:2) oranında son 3 ay içinde mRNA aşısıyla aşılandığı (2.booster) izlenmiştir.

Bu bulgular, ek doz aşıların uygulanmasının halk sağlığı ve yoğun bakım takibi üzerinde olan etkilerini desteklemekte ve bu konuda kişilerin bilinçlendirilmesinin önemini arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Ozma MA, Maroufi P, Khodadadi E, et al. Clinical manifestation, diagnosis, prevention and control of SARS-CoV-2 (COVID-19) during the outbreak period. *Infez. Med.* 2020;28(2):153–165
2. Khodadadi E, Maroufi P, Khodadadi E, et al. Study of combining virtual screening and antiviral treatments of the Sars-CoV-2 (Covid-19) *Microb. Pathog.* 2020;145
3. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384(5): 403–16
4. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383(27): 2603–15
5. Sağlık Bakanlığı, COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi. Erişim tarihi: 05.06. 2022. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/43095/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavi-12042022pdf.pdf>
6. Akyl FT, Karadoğan D, Gürkan CG, et al. What we learned about COVID-19 so far? Notes from underground. *Turk Thorac J.* 2020;21(3):185-192
7. Palacios R, Patiño EG, de Oliveira Pirelli R, et al. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of treating Healthcare Professionals with the Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine Manufactured by Sinovac–PROFISCOV: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial *Trials.* 2020;21(1):1-3
8. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-2615.
9. Nordström P, Marcel B, Anna N. Risk of infection, hospitalisation, and death up to 9 months after a second dose of COVID-19 vaccine: a retrospective, total population cohort study in Sweden. *The Lancet* 2022; 399(10327): 814-823
10. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection of BNT162b2 vaccine booster against COVID-19 in Israel *N Engl J Med* 2021; 385: 1393-1400
11. Juthani PV, Gupta A, Borges KA, et al. Hospitalisation among vaccine breakthrough COVID-19 infections. *Lancet Infect Dis,* 2021; 21(11): 1485-1486

Safety and Efficiency of the Procedure in Long-Term Follow-up of Patients with Percutaneous Patent Foramen Ovale Closure

Perkutan Patent Foramen Ovale Kapama Uygulanan Hastaların Uzun Dönem Takiplerinde İşlemin Güvenlik ve Etkinliği

Mert Pehlivan ALTIN* 0000-0002-0132-4096

Emre ÖZDEMİR** 0000-0003-0034-3022

Nihan KAHYA EREN** 0000-0002-0232-7694

Cem NAZLI** 0000-0003-2231-3780

*Kurtalan Government Hospital, Cardiology Clinic, Turkey

**İzmir Kâtip Çelebi University, Atatürk Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Turkey

Abstract

Objective: The purpose of this study was to evaluate the relationship between the RoPE score, presence of residual shunt and postop recurrent stroke.

Methods: As a retrospective observational study, hospital records were scanned. 24 females (43.6%) and 31 males (56.4%) were included in the study, and all of these patients had successful patent foramen ovale closure procedures.

Results: The number of patients with recurrent stroke detected in the follow-up after PFO closure was 6 (10.9%). The higher RoPe score, poor adherence to anti-platelet treatment, presence of residual shunt and old generation closure device usage were associated with postop recurrent neurological events.

Conclusions: As a result of our study, the higher RoPE score is not only associated with pre-closure strokes due to PFO but also with recurrent post-closure strokes. For patients with a high RoPE score, especially if the residual shunt persists in their follow-up and if they had an older generation closure device, treatment adherence is much more important. Closely monitoring the treatment adherence of these patients is essential in order to avoid repeated neurological events.

Keywords: Patent foramen ovale, RoPE score, Stroke

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, RoPE skoru ve rezidüel şant varlığının postop tekrarlayan inme ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Materyal-metot: Retrospektif gözlemsel bir çalışma olarak, hastane kayıtları taranmıştır. 24 kadın (43.6%) ve 31 erkek (56.4%) çalışmada yer almakta olup, bu hastaların hepsine başarılı PFO kapama işlemi yapılmıştır.

Bulgular:PFO kapama sonrası takiplerde tekrarlayan inme görülen hasta sayısı 6'dır (10.9%). Çalışmamızda yüksek RoPE skoru, anti-agregan tedaviye uyumun düşük olması, rezidüel şant varlığı ve eski nesil kapatma cihazı kullanımı postop tekrarlayan nörolojik olaylarla ilişkilendirildi.

Sonuç: Çalışmamızın sonucu olarak, RoPE skoru sadece PFO kapatma kararı için değil aynı zamanda tekrarlayan olayların öngörülmesi için de kullanılabilir. RoPE skoru yüksek olan hastalarda, özellikle takiplerinde rezidü şant devam ediyorsa ve eski nesil kapama cihazı varsa, tedaviye uyum çok daha önemlidir. Bu hastaların tedaviye uyumlarının yakından izlenmesi, tekrarlayan nörolojik olaylardan kaçınmak için esastır.

Anahtar Kelimeler: Patent foramen ovale, RoPE skoru, İnme

Corresponding Author : Mert Pehlivan ALTIN

Kurtalan Government Hospital, Cardiology Clinic, Turkey

E-Mail: mert-altin@hotmail.com

Introduction

Stroke is the second most common cause of deaths in the world and an important public health problem as the third most common cause of disabilities (1). In clinical practice, determining the mechanism that causes strokes should be one of the most important purposes of the examinations performed after stroke.

The foramen ovale is one of the physiological ostia in the fetal period that allows blood to pass from the right atrium to the left atrium. After birth, in 25% of individuals, the foramen ovale persists and continues to exist as a patent foramen ovale (PFO) (2). PFO, which is physiological in the fetal period and maintains its presence to a large extent in the adult population, has been associated with many pathologies, including strokes.

Cardioembolic causes are responsible for 25-35% of all strokes and this rate makes cardiac pathologies the most common cause of strokes. In this group, the most prevalent cause is atrial fibrillation (AF)(3). Also some studies demonstrated a relationship between PFO and cryptogenic stroke, especially in younger patients (4).

The paradoxical embolism risk score (RoPE) is a score that tries to identify the causality between stroke and PFO in patients with cryptogenic stroke accompanied by PFO (5).

There are randomized controlled studies showing that stroke recurrences decrease with PFO closure (6). However, the PFO closure procedure may have periprocedural complications such as bleeding, and some flaws such as recurrent stroke in long-term follow-up (7).

The main purpose of our study was to analyze the relationship between RoPE score, the presence of residual shunt and postop recurrent stroke. Also treatment compliance and rhythm disturbances in these patients were evaluated.

Methods

Patient selection: Before the PFO closure procedure, all patients were examined with routine blood tests (RBT-complete blood count, liver and kidney function tests, blood glucose, bleeding coagulation tests), echocardiography (transthoracic-TTE and transesophageal-TEE), electrocardiography (ECG), 24-hour ECG holter, carotid-vertebral artery Doppler Ultrasonography (USG) and if necessary carotid and cranial computed tomography (CT) / magnetic resonance (MR) angiography imaging. In addition, all these patients were consulted with the rheumatology and hematology clinics to determine rheumatological and hematological pathologies that may cause stroke.

For co-morbid diseases, hypertension was accepted as dietary or drug-regulated arterial blood pressure, and diabetes mellitus was accepted as dietary or drug-regulated blood glucose level.

After these examinations, patients who had been classified as having cryptogenic stroke underwent percutaneous PFO closure. The decision for PFO closure was made by a council that consisted of cardiovascular surgeons, cardiological anesthesiologists, neurologists and cardiologists, using current guidelines and position papers.

Fifty-five patients who underwent a percutaneous PFO closure procedure in the Cardiology Department of İKÇÜ Atatürk Research and Training Hospital between October 2008 and August 2020, and those who underwent intervention due to cryptogenic ischemic stroke were included in our study.

In the percutaneous PFO closure procedure, the Amplatzer PFO closure device (One St Jude Medical Dr, St Paul, MN 55117, United States), the BioSTAR fusible PFO closure device (BioSTAR, NMT Medical, Boston, Massachusetts, USA), the Cardio-O-fix PFO closure device (Starway Medical Technology, Beijing, China), the Amplatzer Cribriform ASD closure device (AGA Medical Corporation, 5050 Nathan Lane North Plymouth, MN 55442 USA) and the Occlutech Figulla ASD closure device (Occlutech International AB, Landskronavägen 2, SE-252 32 Helsingborg, Sweden) were used.

Follow-up period: If the patients did not have any complaints after the PFO closure procedure, they came to the hospital for routine controls at the 1st, 6th and 12th months. During these controls, symptomatological evaluation and RBT, control contrast TTE and ECG were also performed. In case of complaints or routine examinations being required, 24-hour ECG Holter, TEE, CT or MR were performed and further investigations were made.

At the end of the routine follow-up period, patients who did not apply to the cardiology clinic were contacted and information was obtained on whether they had a cerebrovascular event again in the long-term follow-up, their regularity of using the recommended anti-platelet therapy and whether they had any bleeding. Almost all of the patients had symptomatic stroke events before PFO closure and the patients were evaluated in terms of recurrence of ischemic stroke within the framework of the presence of clinical symptomatology.

The RoPE score was intended to determine which cryptogenic stroke could be attributed to a PFO. This scoring gives an idea of how to distinguish stroke-related PFOs from a cryptogenic stroke population whose PFOs are more likely to be coincidental findings. The RoPE score estimated attributable fraction is highly correlated to the relative risk reduction of device versus medical therapy (8).

The RoPE score was calculated as: No history of hypertension 1 point, No history of diabetes 1 point, No stroke or (transient ischemic attack) TIA history 1 point, No smoking 1 point, Imaging cortical infarct 1 point, 18-29 years old 5 points, 30-39 years old 4 points, 40-49 years old 3 points, 50-59 years old 2 points, 60-69 years old 1 point, ≥70 years old 0 points. For patients with a RoPE score of 0-3, the probability of PFO associated with the event is 0% (0-4), the probability of recurrence within 2 years is 20%; for a RoPE score of 4, the probability of the event being associated with PFO is 38%, the probability of a repeat stroke within 2 years is 12%; for a RoPE score of 5, the probability of the event being associated with PFO is 34%, the probability of a repeat stroke within 2 years is 7%; for a RoPE

score of 6, the probability of the event being associated with PFO is 62%, the probability of a repeat stroke within 2 years is 8%; for a RoPE score of 7, the probability of the event being associated with PFO is 72%, the probability of repeat stroke within 2 years is 6%; for a RoPE score of 8, the probability of PFO being associated with the event is 84%, the probability of recurrence within 2 years is 6%; for a RoPE score of 9-10, the probability of PFO being associated with the event is 88%, the probability of re-stroke within 2 years is 2%; as reported (9).

The RoPE score is included as a parameter used to evaluate recurrent ischemic events of cryptogenic stroke. In a study conducted with 403 patients by Morais et al. (10) examining the relationship of RoPE score with recurrent ischemic events after PFO closure in patients with cryptogenic stroke, it was shown that the RoPE score was an independent risk factor for recurrent SVO , and the risk of recurrence was significantly increased in patients with a score of ≤ 6 , which was high. In the same study, it was recommended that stroke patients with a RoPE score of 6 should be followed closely and treated in terms of classical cardiovascular risk factors and atrial fibrillation in order to prevent recurrent ischemia.

In light of this information, the RoPE score, presence of residual shunt (both with Doppler and contrast TTE), comorbid conditions, treatment compliance and atrial fibrillation relationship were compared in patients with recurrent stroke.

Statistical analysis: Statistical evaluation was performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) program. Descriptive analyses are given using mean and standard deviation (mean $\pm$ SD) for normally distributed variables, and median and maximum-minimum values (median / max-min) for non-normally distributed variables. Pearson Chi-Square and Fisher's Tests were used to evaluate categorical variables. The compliance of continuous variables to normal distribution was examined using visual (histogram) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk tests). T test was used to compare normally distributed variables between two groups, and Mann Whitney U test was used to compare variables that did not show normal distribution between the two groups.

Ethical approval:Our study included retrospective file scanning and collecting the information of patients coming for controls. The application file was submitted to the local ethics committee of our hospital and ethics committee approval was obtained with the decision number 972, dated 17.09.2020.

Results

From October 2008 to August 2020 fifty-five patients (24 females (43.6%) and 31 males (56.4%)) with a mean age of 42.85 years at the time of the procedure (min.18 –max.72 years) were included in the study, and all of these patients had successful PFO closure procedures. Mean follow-up time was 5.9 years. While 31 of the patients (56.4%) were tobacco users, 14 patients (25.5%) were diagnosed with hypertension and 6 patients (10.9%) had diabetes mellitus.

The number of patients with a history of coronary artery disease requiring revascularization before the procedure was only 1 (1.8%)(Table 1).

Table 1- Basic characteristics of the patients

		Frequency(n)	Percent
Sex	Female	24	43.6%
	Male	31	56.4%
Tobacco	User	24	43.6%
	No	31	56.4%
Hypertension	(+)	14	24.5%
	(-)	41	75.5%
Diabetes	(+)	6	10.9%
	(-)	49	89.1%
Coronary artery disease	(+)	1	1.8%
	(-)	54	98.2%

Ejection fraction (EF) values of all patients were found to be normal in the pre-procedure TTE evaluation. In addition, valvular pathology detected in these patients was only mild with 12 patients (21.8%). The mean left atrium diameter was calculated as 35.05 mm (min. 26-max. 43 mm)(Table 2).

Table 2 - TTE variables. EF:Ejection fraction, LA:Left atrium, PFO:Patent foramen ovale

	N	Min.	Max.	Mean
EF	55	60	70	60.73
LA diameter (mm.)	55	26	43	35.05
PFO width (mm.)	55	1.0	13.0	2.773
PFO tunnel length(mm.)	55	6	25	12.22

In 2 patients (3.6%), amorozis fugax, in 19 patients (34.5%) TIA, in 33 patients (60%) stroke and in 1 patient (1.8%) acute arterial occlusion were the events responsible for the establishment of the PFO closure indication. Of these, 54 patients had a neurological incident indication, and it was observed that 27 (49.1%) had one neurological event, 25 (45.5%) had two neurological events and 2 had > 2 neurological events (Figure 1).

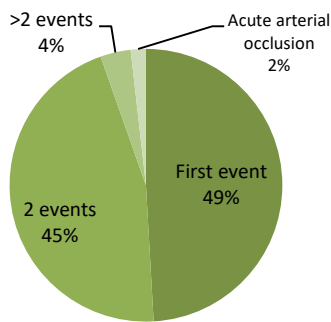


Figure 1. Frequency of neurological events before PFO closure

Thirty-four patients (61.8%) hadn't been receiving any anti-aggregant or anti-coagulant treatment during the neurological event, 15 patients (27.3%) were under acetylsalicylic acid treatment, 2 patients (3.6%) under clopidogrel treatment and 4 patients (7.3%) were under anti-coagulant treatment. The rate of sequelae in the follow-up of patients after neurological events was 43.6% (24 patients).

Mean RoPE scores were calculated before percutaneous PFO closure and this was 5.5. The mean HASBLED score was 2. No arrhythmia that led to a need for anti-coagulant treatment was detected for any patient with the 24-hour ambulatory ECG recording during the pre-procedure evaluation phase. In the MR performed during the pre-procedure neurological event that caused the decision of closure, in 4 patients (7%) there was no lesion, in 22 patients (41%) there were acute ischemic changes alone, in only 7 patients (13%) were there chronic ischemic changes and in 21 patients (39%) there were both acute and chronic ischemic changes (Figure 2).

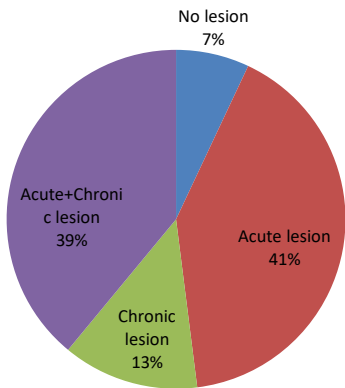


Figure 2. Rates of lesion characteristics detected with MRI during index neurological events before the PFO closure procedure

92.7% of the patients had contrast transition from right to left with agitated saline on contrast examination with TEE. Mean PFO width for all patients was 2.8 mm (min. 1- max. 13) and the mean PFO length of all patients was 12.2 mm (min. 6- max. 25).

In the evaluation of atrial septal anatomy, atrial septal aneurysm (ASA) was reported in 19 patients (34.5%), Eusthacian Valve / Chiari Network in 7 patients (12.7%) and lipomatous hypertrophy of the atrial septum in 1 patient (1.8%). Two or more anatomical variables coexisted in 7 (25.9%) of the patients (Figure 3).

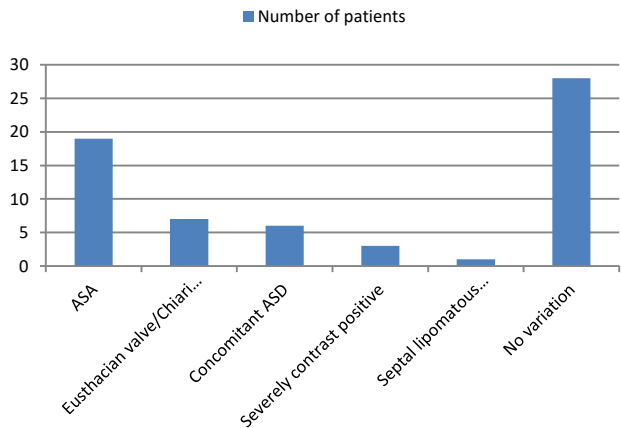


Figure 3. Comparison of accompanying anatomic variations in preop evaluation of PFO closure patients

There were 5 different devices used for PFO closure in the patients included in the study. Among these devices, the Amplatzer PFO closure (Abbott Medical, Plymouth, MN, USA) device in 32 patients (58.2%), the BioStar PFO closure (BioSTAR, NMT Medical, Boston, Massachusetts, USA) device in 8 patients (14.5%), the Cardio-O-fix PFO closure (Starway Medical Technology, Beijing, China) device in 10 patients (18.2%) and the Amplatzer Cribriform ASD closure (AGA Medical Corporation, 5050 Nathan Lane North Plymouth, MN 55442 USA) device in 3 patients (5.5%) were used. The Occlutech Figulla ASD closure device (Occlutech International AB, Landskronavagen 2, SE-252 32 Helsingborg, Sweden) was used in 2 patients (3.6%).

The number of patients who developed complications during the peri-procedure and post-procedure period was 7(13%), of which 2 were cardiac tamponade, 2 were late on-device thrombus, 2 were intervention associated vascular complications (one bleeding, one pseudoaneurysm) and 1 post-procedure AF. In the post-procedure period, 94.5% of the patients continued anti-aggregant treatment as prescribed and recommended, while in the other patients, 2 patients had to discontinue anti-aggregant drugs due to bleeding (one was vaginal bleeding, one was late cardiac tamponade), and 1 patient discontinued medication due to treatment non-compliance.

In the long-term follow-up of the patients, arrhythmia was detected in 1 patient (1.8%), including AF. It was reported that bleeding occurred in 2 patients (3.6%) and therefore anti-aggregant therapy had to be discontinued. In the control period, contrast TTE examination was performed in all patients. It was observed that the rate of the transition from right to left with agitated saline on contrast examination decreased over time to 3 (5.5%) after a post- procedure period of 24 months.

The need for surgical device extraction after percutaneous PFO closure during follow-up was detected in only 1 patient. This indication was due to the presence of a large thrombus detected on the PFO closure device that was causing recurrent stroke and a persistent shunt on the atrial septum.

The number of patients with recurrent stroke detected in the follow-up after PFO closure was 6 (10.9%) and three (50%) of them were male. When patients with and without recurrent strokes were evaluated, there was no statistically significant difference for smoking, hypertension, diabetes mellitus, echocardiographic dimension measurements, the type of neurological event or whether there was any sequelae. It was also found that there was no statistically significant difference in the analysis of the relationship between the anatomic variables detected in pre-procedure evaluation(presence of ASA, severe contrast transition from right to left with agitated saline on contrast examination,Eusthacian valve /Chiari network, lipomatous hypertrophy) and post-procedure recurrent neurological events.

For recurrent neurological events,there were 9.4% in the group with the Amplatzer PFO closure device, 25% in the group with the BioSTAR bioabsorbable PFO closure device, 10% in the group with the Cardio-O-fix PFO closure device and 0% in the group with 5 patients using Amplatzer Cribiform ASD and Occlutech Figulla ASD closure devices. The rate was statistically significantly higher in the groups using the BioSTAR bioabsorbable PFO closure device and Cardio-O-fix PFO closure devices (p: 0.029) (**Table 3**).

Table 3-Comparison of postop recurrent neurologic events according to closure device type

			Recurrent postop neurologic event	
			(-)	(+)
	Amplatzer PFO	Count	29	3
		%	90.6%	9.4%
	BioStar PFO	Count	6	2
		%	75.0%	25.0%
	Cardio-O-fix PFO	Count	9	1
		%	90.0%	10.0%
	Other devices	Count	5	0
		%	100.0%	0%

Discussion

The rate of recurrent neurological ischemic events in 55 patients who underwent PFO closure in our clinic during an average of 5.9 years of follow-up was 10.9%(n:6). In a meta-analysis conducted in 2018, which included four studies, 2531 patients were examined and the follow-up interval ranged from 3.2 to 5.9 years. PFO closure was shown to reduce the risk of recurrent stroke from 5.1% to 1.8% (11,12). The reason for this difference may be that the groups with recurrent neurological events in our study included non-compliance to medical treatment and the presence of residual shunt.

In our study, the rate of patients who developed procedure-related complications during the periprocedural and post-procedure period was 13% (n:7). In the literature complication rate reported to be %3. The reason for this difference is that our study takes late complications(such as on-device thrombus) into account in addition to periprocedural complications. When the periprocedural complication rate of our study was re-calculated by excluding late-period process-related complications, this rate was 9%. The total complication rate in a review including 1355 patients with percutaneous PFO closure was 9.4% (major complications 1.5%, minor complications 7.9%), which is comparable (13,14).

AF was detected in 1.8% of the patients periocedurely and sinus rhythm was restored with cardioversion. In the long-term follow-up, arrhythmia (AF) was detected in only one (1.8%) patient and no arrhythmia requiring use of anti-coagulants was observed in the other patients. In the RESPECT prolonged follow-up study, new onset AF in the occlusion group was detected at a rate of 1.2% (15). Our study had a similar rate as the RESPECT study.

No statistically significant difference was found between the groups with and without postop ischemic neurological events in terms of prevalence of smoking habit (P=0.07), hypertension (P=1.0) and diabetes (P=0.52). These are the main atherosclerotic cardiovascular disease risk factors. These risk factors are mainly associated with three main pathogenic mechanisms of stroke: extracranial or intracranial large artery atherosclerosis, heart-induced embolism and intracranial small vessel disease (lacunar infarction). In this context, this result supports the relationship of our patients' first neurological event and PFO.

In addition, the relationship of the anatomical variables and the risk of stroke recurrence was also examined. Anatomical variables detected in the pre-procedural evaluation (P=0.42) and preoperative severe transition in contrast examination were not statistically significant for predicting recurrent stroke. (P=0.38). Based on this analysis, it can be thought that the index neurological events that developed in patients with these variants had already been strongly associated with PFO pathophysiologically. With the PFO closure procedure, the rate of recurrent stroke is reduced.

One of the problems in the follow-up of patients undergoing percutaneous PFO closure is the presence of residual shunt. In our study, it was observed that the rate of residual shunt in the control contrast TTE in the postop period decreased over time (the positive contrast ratio was 21% at the end of 6 months and 11% at the end of 12 months).

The rate of patients with residual shunt detected after 24 months post-procedure was 5.5%. In parallel with the studies stating that the endothelialization of the PFO closure device can continue for up to 5 years in the postimplantation period (16,17), in our study we observed that the proportion of patients who were positively enhanced with the dynamic endothelialization process decreased continuously in the two-year period. While the rate of recurrent neurological events was 8% in the group with negative contrast transition, it was 66% of the group with postop positive enhancement, which was statistically significant (p: 0.029). In a study presented by Deng et al. (18) in which 1078 percutaneous PFO closure patients were evaluated, when recurrent stroke or TIA was taken as the primary endpoint, the incidence of new cases per year was a rate of 2.32% in the shunt group and 0.75% in the non-shunt group, which was another potential contributing risk. This supports our data by showing that the presence of residual shunt increases the risk of stroke or TIA recurrence three times as a result of correction made according to these factors.

As another point, in our study, for the RoPE score calculated in the preop period of the patients, the patients with recurrent neurological events in the postop period had a higher RoPE score than the group without recurrent neurological events, and this showed a statistically significant difference (p = 0.040). This data was similar to the study of Mariucci et al. (19), who showed that patients with a RoPE score < 7 had less benefit from PFO closure (Table 4).

Table 4 - Comparison of patients with and without postop recurrent neurological events

	Recurrent postop neurologic event	Number of Patients	Mean
RoPE Score	(+)	6	6.83
	(-)	49	5.39
HAS-BLED Score	(+)	6	2.00
	(-)	49	2.00

Another variable evaluated in our study was the relationship between the regularity of receiving the treatment recommended for the patient, including anti-aggregant, during the post-procedure period, and the recurrent neurological events observed during follow-up. In case of discontinuation or irregular use of anti-aggregant treatment, 66% of recurrent neurological events are observed in this patient group, while this rate was 8% in the group where the treatment was used regularly(p: 0.029). (Table 5). In parallel with the studies indicating that endothelialization of the PFO closure device can continue for up to 5 years in the postimplantation period (20,21), it can be said that early discontinuation of treatment increases risk.

Table 5 - Relationship between recurrent events and anti-aggregant treatment adherence

			Postop Recurrent neurological event	
			(-)	(+)
Postop anti- aggregant treatment adherence	Irregular	Count	1	2
		%	33.3%	66.7%
	Appropriate	Count	48	4
		%	92.3%	7.7%

One of the results of our study is the relation between the type of device and recurrent neurological events. Post-procedure recurrent neurological events were observed in 9% of the Amplatzer PFO closure device group, 25% of the BioStar PFO closure device group and 10% of the Cardio-O-fix PFO closure device group. However, a comparison could not be made between the device groups in terms of statistical significance due to the fact that the data were not suitable for analysis. However, the Amplatzer PFO closure device was used in 58.2% of all patients with PFO closure in our study. Although Amplatzer PFO closure device is by far the highest rate of use, the lowest recurrent neurological event rate was in this device group. This could be associated with the fact that it is a new generation closure device. In addition, another finding in our study was that 3% of the group with the Amplatzer PFO closure device, 25% of the group using the BioSTAR PFO closure device, 20% of the group using the Cardio-O-fix PFO closure device, 40% of patients with the Amplatzer Cribiform ASD closure device and Occlutech Figulla ASD closure device had process-related complications. These data statistically show that there was a high complication rate in the groups in which the BioSTAR PFO closure device and ASD closure device were used (p: 0.029). This situation seems to be related to the fact that the BioSTAR PFO closure device is an older generation device. In the ASD closure device group, which is preferred in patients with more complicated morphology of interatrial septum structure, it can be explained by the fact that this complex morphology makes patients more vulnerable to complications. In light of the data of our study, RoPE score, presence of residual shunt and treatment compliance were determined as the main factors for postop recurrent neurological events, and the type of closure device may be another cause.

The major limitations of our study were the retrospective design and the limited number of cases. Our study was a pilot study, and results would be more effective with larger patient groups and by evaluating with longer follow-up. As a result of our study, the higher RoPE score is not only associated with pre-closure strokes due to PFO but also with recurrent post-closure strokes. For patients with a high RoPE score, especially if the residual shunt persists in their follow-up and if they had an older generation closure device, treatment adherence is much more important. Closely monitoring the treatment adherence of these patients is essential in order to avoid repeated neurological events.

Acknowledgment

All authors declare that there is no funding or conflict of interest. All procedures were performed following patient informed consent.

References

1. Johnson W, Onuma O, Owolabi M, Sachdev S. Stroke: A global response is needed. *Bull World Health Organ.* 2016;94(9):634A-635A.
2. Marty M, Kerndt C, Lui F. Embryology, Fetal Circulation: A Chapter Review. In 2020.
3. Norrving B. Common Causes of Ischemic Stroke. In: BRAININ M, HEISS WD, editors. *Textbook of Stroke Medicine.* 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2019. p. 38–43.
4. Turc, G., Calvet, D., Guérin, P., Sroussi, M., Chatellier, G., Mas, J. L., & CLOSE Investigators (2018). Closure, Anticoagulation, or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke With Patent Foramen Ovale: Systematic Review of Randomized Trials, Sequential Meta-Analysis, and New Insights From the CLOSE Study. *Journal of the American Heart Association*, 7(12), e008356. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008356>
5. Wessler BS, Kent DM, Thaler DE, Ruthazer R, Lutz JS, Serena J. The RoPE score and right-to-left shunt severity by transcranial Doppler in the CODICIA study. *Cerebrovasc Dis.* 2015;40(1–2):52–8.
6. Pristipino C, Sievert H, D’Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J [Internet].* 2018 Oct 25;40(38):3182–95. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy649>
7. Braun M, Gliach V, Boscheri A, Schoen S, Gahn G, Reichmann H, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale (PFO) in patients with paradoxical embolism: Periprocedural safety and mid-term follow-up results of three different device occluder systems. *Eur Heart J [Internet].* 2004 Mar 1;25(5):424–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.10.021>
8. Kent, D. M., Saver, J. L., Ruthazer, R., Furlan, A. J., Reisman, M., Carroll, J. D., ... & Thaler, D. E. (2020). Risk of Paradoxical Embolism (RoPE)–Estimated Attributable Fraction Correlates With the Benefit of Patent Foramen Ovale Closure: An Analysis of 3 Trials. *Stroke*, 51(10), 3119–3123.
9. Kent, D. M., Ruthazer, R., Weimar, C., Mas, J. L., Serena, J., Homma, S., Di Angelantonio, E., Di Tullio, M. R., Lutz, J. S., Elkind, M. S., Griffith, J., Jaigobin, C., Mattle, H. P., Michel, P., Mono, M. L., Nedeltchev, K., Papetti, F., & Thaler, D. E. (2013). An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*, 81(7), 619–625. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a08d59>
10. Morais LA, de Sousa L, Fiarresga A, Martins JD, Timóteo AT, Monteiro AV, et al. RoPE score as a predictor of recurrent ischemic events after percutaneous patent foramen ovale closure. *Int Heart J.* 2018;59(6):1327–32.
11. Shah R, Nayyar M, Jovin IS, Rashid A, Bondy BR, Fan T-HM, et al. Device closure versus medical therapy alone for patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2018;168(5):335–42.
12. De Rosa S, Sievert H, Sabatino J, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Percutaneous closure versus medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2018;168(5):343–50.
13. Braun M, Gliach V, Boscheri A, Schoen S, Gahn G, Reichmann H, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale (PFO) in patients with paradoxical embolism: Periprocedural safety and mid-term follow-up results of three different device occluder systems. *Eur Heart J [Internet].* 2004 Mar 1;25(5):424–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.10.021>
14. Luermans JGLM, Post MC, Plokker HWM, ten Berg JM, Suttrop MJ. Complications and mid-term outcome after percutaneous patent foramen ovale closure in patients with cryptogenic stroke. *Netherlands Hear J.* 2008;16(10):332–6.
15. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1022–32.
16. Marchese N, Pacilli MA, Inchingolo V, Fanelli R, Loperfido F, Vigna C. Residual shunt after percutaneous closure of patent foramen ovale with AMPLATZER occluder devices-influence of anatomic features: a transcranial Doppler and intracardiac echocardiography study. *Eurointervention J Eur Collab with Work Gr Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 2013;9(3):382–8.
17. Thaman R, Faganello G, Gimeno JR, Szantho G V, Nelson M, Curtis S, et al. Efficacy of percutaneous closure of patent foramen ovale: comparison among three commonly used occluders. *Heart.* 2011;97(5):394–9.
18. Deng W, Yin S, McMullin D, Inglessis-Azuaje I, Elmariah S, Hung J, et al. Residual Shunt After Patent Foramen Ovale Closure and Long-Term Stroke Recurrence: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;
19. Mariucci E, Donti A, Salomone L, et al. Recurrent Stroke after Transcatheter PFO Closure in Cryptogenic Stroke or Tia: Long-Term Follow-Up. *Cardiol Res Pract.* 2017;2017:9849425. doi:10.1155/2017/9849425
20. Anzola GP, Morandi E, Casilli F, Onorato E. Does transcatheter closure of patent foramen ovale really “shut the door?” A prospective study with transcranial Doppler. *Stroke.* 2004;35(9):2140–4.
21. Cirus T, Piestrzeniewicz K, Maciejewski M, Łuczak K, Jakubowski P, Drożdż J. Thrombus formation on the Amplatzer device: a need for critical attitude in percutaneous patent ovale closure decision-making. *Eur Heart J.* 2015;36(19):1195

Deneysel Renal, Üretral, Diseksiyon Sonrası Kimyasal Modifiye Sodyum Hiyalüranat/Karboksimetilsellülozun (seprafilm) Üniner Operasyonlar Sonrası Oluşabilecek Adezyon ve Fibrozisi Engellemesine Olan Etkisi

The Effect of Experimental Renal, Urethral, Post- Dissection Chemically Modified Sodium yaluranate/Carboxymethylcellulose (seprafilm) On The Prevention of Adhesion and Fibrosis That May Occur After Unilateral Operations

İsmail ÖZSAN * 0000- 0001- 7570-4174

Hasan KAPLAN * 0000-0003-1290-7219

Sait ŞEN*0000-0002-1100-6657

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi, İZMİR

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı retroperitoneal bölgede Seprafilm kullanımının postoperatif adezyon üzerine etkisini göstermektir.

Yöntem: Çalışmada test hayvanı olarak 4-5 aylık, erkek Spraque Dawley, 200-250 gr ağırlığında 40 adet sıçan kullanıldı. Sıçanlar üç gruba ayrıldı. Çalışma grubu (n=15) üreter ve retroperitoneal girişli böbrek diseksiyonu sonrası üreter ve böbrek çevresine Seprafilm uygulanan grup olarak belirlendi. Kontrol grubu (n=15) retroperitoneal yaklaşımla üreter ve böbrek diseksiyonu yapılan grup olarak belirlendi. Sham grubu (n=10) sol lumbotomi insizyonu sonrası ek uygulama yapılmadan kapatılacak şekilde düzenlendi. Alınan örneklerde fibrozis, histiositik infiltrasyon, yağ nekrozu ve inflamatuvar infiltrasyon çeşitli büyütmelerde incelendi.

Bulgular: Histiositik infiltrasyon düzeyi çalışma grubunda, kontrol ve Sham grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Histiositik infiltrasyon düzeyinin kontrol ve Sham grubu arasında farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.886). Çalışma ve kontrol grubu arasında fibrozis düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.486). Gruplar arasında yağ nekrozu (p=0.702) ve inflamatuvar infiltrasyon (p=0.869) düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Fibrozis gelişmesi bakımından gruplar arasındaki farklar incelendiğinde, kontrol grup ile çalışma grubu arasında anlamlı fibrozis düzeyi farkının olması, adezyonu önleme açısından seprafilm'in yardımcı olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Seprafilm, Retroperitoneal Alan Diseksiyonu, Adezyon.

Abstract

Objective: The aim of this study is to show the effect of Seprafilm use on postoperative adhesion in the retroperitoneal region.

Methods: In the study, 40 rats, 4-5 months old, male Spraque Dawley, weighing 200-250 g, were used as test animals. The rats were divided into three groups. The study group (n=15) was determined as the group in which Seprafilm was applied to the ureter and around the kidney after kidney dissection with ureter and retroperitoneal access. The control group (n=15) was determined as the group that underwent ureter and kidney dissection by retroperitoneal approach. The sham group (n=10) was arranged to be closed without any additional application after the left lumbotomy incision. In the samples taken, fibrosis, histiocytic infiltration, fat necrosis and inflammatory infiltration were examined at various magnifications.

Results: Histiocytic infiltration level was statistically significantly higher in the study group than in the control and Sham groups. The difference in the level of histiocytic infiltration between the control and Sham groups was not statistically significant (p=0.886). The differences in fibrosis levels between the study and control groups were not statistically significant (p=0.486). The differences in fat necrosis (p=0.702) and inflammatory infiltration (p=0.869) levels between the groups were not statistically significant.

Conclusion: According to the differences between the groups in terms of fibrosis development, the significant difference in fibrosis level between the control group and the study group indicates that seprafilm may be helpful in preventing adhesion.

Keywords: Seprafilm, Retroperitoneal Area Dissection, Adhesion.

Yazışma Adresi: İsmail ÖZSAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi

E-Mail: dr_ozsanozsan@yahoo.com

Geliş Tarihi: 27/10/2022

Kabul Tarihi: 30/11/2022

Giriş

Böbrek nakli, son dönem böbrek hastalığı için ideal tedavidir. Böbrek transplantasyonunda retroperitoneal alanda hazırlık yapıldıktan sonra orta hatta pubik simfizden başlayarak iliak krete kadar karın ön duvarından konkav bir kesi ile fasya ve kas tabakaları yönlendirilerek transplant iliak fossaya yerleştirilir (1-4).

Ameliyat sonrası retroperitoneal bölgede gelişen fibrozis, tekrar ameliyat gerektiren durumlarda organ yaralanması riskini artırır. Böbrek nakli sonrası vakaların %1-12'sinde tekrar ameliyat gerektiren cerrahi komplikasyonlar ortaya çıkar. Literatüre göre böbrek nakli sonrası %3-14 oranında ürolojik komplikasyonlar, %10-15 oranında greft kaybı meydana gelmektedir (5-7).

Böbrek nakli sonrası cerrahi komplikasyonlar arasında üreter tıkanıklığı, yara enfeksiyonu, greft trombozu, lenfositel kanama, renal arter stenozu, üreterin distal ucunda nekroz idrar kaçağı bulunur. Komplikasyonlar için ilk tedavi seçeneği genellikle perkütan girişimlerdir. Ancak bu yöntemlerin başarısız olduğu durumlarda tekrar ameliyat gerekir. Streeter et al. 1535 böbrek nakli vakasını değerlendirdikleri çalışmalarında ürolojik komplikasyon sonrası tekrar ameliyat oranını %4,2 olarak belirtmişlerdir (6).

Transplantasyon sonrası immunsupresif tedaviye rağmen retroperitoneal bölgede hızlı bir iyileşme süreci ve buna bağlı olarak fibrozis vardır. Adezyon ve fibroze bağlı iyatrojenik yaralanma, çeşitli nedenlerle greft reoperasyonu sırasında ortaya çıkabilir. Bu nedenle ameliyat sonrası gelişebilen adezyon ve fibrozisin intraoperatif döneminde önleyici yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada retroperitoneal bölgede Seprafilm kullanımının postoperatif adezyon üzerine etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvansal Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'nda Ege Üniversitesi ilgili Hayvan Etik Kurulu'ndan izin alınarak yapıldı. Test hayvanı olarak, 4-5 aylık 200-250 g, 40 erkek Sprague-Dawley sıçanı kullanıldı. Ratlar oda sıcaklığında metal kafeslerde ve her gruptaki ratlar ayrı ayrı barındırıldı. Sıçanlar, çalışma boyunca standart rat yemi ve şehir suyu ile beslendi. Ratlar preoperatif olarak 3 gruba ayrıldı.

•Çalışma grubu(n=15): Retroperitoneal yöntemle üreter ve böbrek diseksiyonu sonrası üreter ve böbrek çevresine Seprafilm'in yerleştirildiği grup

•Kontrol grubu (n=15): Retroperitoneal yöntemle üreter ve renal disseksiyonu uygulama grubu

•Sham grubu (n=10): Sol lumbotomi insizyon sonrası kapatma yapılan ve ek uygulama olmayan grup

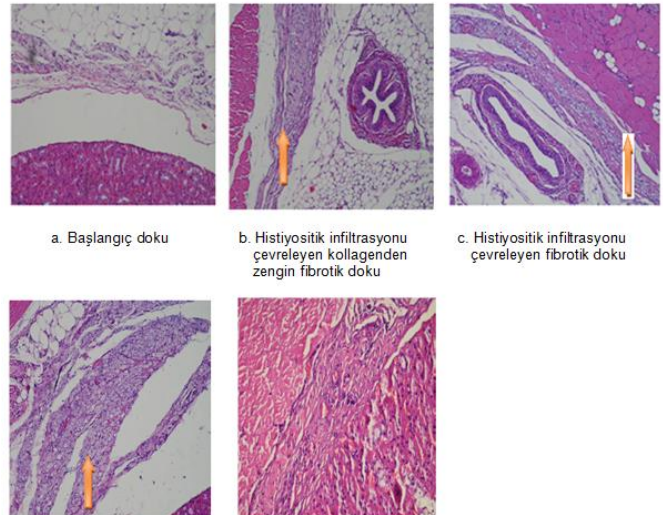
Operasyonlar temiz fakat steril olmayan koşullar altında yapıldı ve tüm ratların anestezisinde intraperitoneal olarak 50 mg/kg ketamin (Ketalar® Eczacıbaşı İlaç San. Türkiye) uygulandı.

İdame anestezisi eter ile sağlandı. Bel bölgesindeki kıllar temizlendikten sonra povidon iyot ile temizlendi. Tüm ratlara sol lumbotomi insizyonu ile retroperiton yerleştirildi. Çalışma grubunda retroperitoneal yaklaşımdan sonra ekspoz edilecek üreter ve böbrek yüzeylerine modifiye sodyum hiyalüranat/karboksimetilsellüloz (Seprafilm® Geynzyme Biosurgery, ABD) uygulandı. Kontrol grubunda retroperitoneal yaklaşımla üreter ve renal diseksiyon yapıldı ve ek bir işlem yapılmadan kapatmaya başlandı. Sham grup lumbotomi insizyonu ile retroperitoneal boşluğa girildi ve herhangi bir diseksiyon yapılmadan işlem tamamlandı. Çalışma grubunda bir tane, kontrol grubunda dört tane sıçan işlemden sonraki ilk hafta içinde öldü. Ardından, işlemin 28. gününde, sıçanlara uygun bir yüksek doz anestetik ile ötenazi uygulandı.

Retroperitoneal boşluk orta hat transabdominal insizyonla açıldı. Böbrek, üreter ve komşu retroperitoneal doku blok halinde çıkarıldı ve %10 formaldehit ile sabitlendi. Daha sonra parafin içinde bloke edilerek 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Hematoksilen-eozin ile boyandı ve ışık mikroskobu ile incelendi. Histopatolojik değerlendirme Ege Üniversitesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Toplanan örneklerde farklı büyütmeler kullanılarak fibrozis, histiositik infiltrasyon, yağ nekrozu ve inflamatuvar infiltrasyon düzeyleri incelendi. Puanlama 0'dan 3'e hayırdan minimum, orta ve maksimuma kadar bir puan verilerek yapıldı.

Patolojik Derecelendirme

Patolojik derecelendirmede kullanılan Majuzi derecelendirme sistemi, göreceli doğası ve peritoneal yüzeyde diseksiyonun sağlıklı mikroskobik incelemeye müdahale etme olasılığı nedeniyle bu çalışmada kullanılmadı. Verilerin istatistiksel değerlendirmesi, yalnızca ışık mikroskobik veriler temelinde gerçekleştirildi.

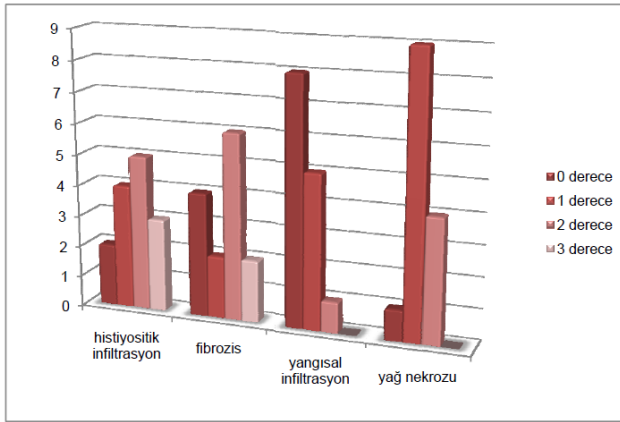


Resim 1. Patolojik değerlendirme aşamaları

Verilerin analizinde ikili gruplar arası farklar için Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup kıyaslamasında Wilcoxon Signed Rank testi, grup içi kıyaslamalarda Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. Tüm analizler SPSS 17.0 for Windows programında, %95 güven aralığında ve 0.05 anlamlılık düzeyinde gerçekleştirildi.

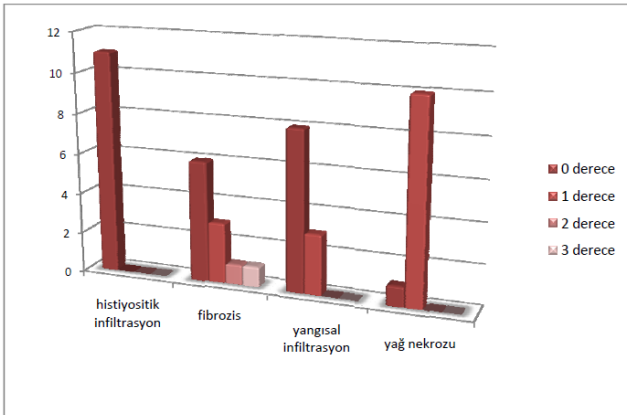
Bulgular

Seprafilm'in çalışma grubundaki farklı sayıda sıçanda (12/14) farklı derecelerde histiositik infiltrasyona neden olduğu gözlemlendi. Aynı zamanda çoğunlukla minimal olarak sınıflandırılan (grade 1-2) fibroze neden olduğu gözlemlendi. Dört sıçanda fibrozis (Derece 0) not edilirken, iki sıçanda granülasyon dokusu ile önemli fibrozis (Derece 3) not edildi. Bu rat grubunda histiositlerin yoğun olarak bulunduğu infiltrasyon alanlarında (n=8) belirgin granülasyon dokusu olmadığı gözlemlendi. Hiçbir sıçan patolojisinde orta derecede yağ nekrozu (grade 3) bulunmadı (Şekil 1).



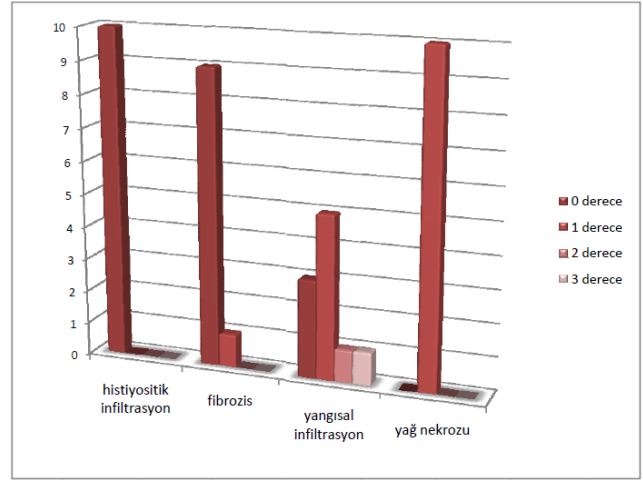
Şekil 1. A grubu (Çalışma Grubu) histiositik infiltrasyon, fibrozis, yangısal infiltrasyon ve yağ nekrozu derecelerinin dağılımı

Grup B'deki sıçanlarda anlamlı histiositik infiltrasyon olmamasına rağmen, grubun tüm vakalarında farklı oranlarda fibrozis gözlemlendi. Çoğu sıçanda şüpheli yağ nekrozu alanları (Derece 1) gözlemlendi (Şekil 2).



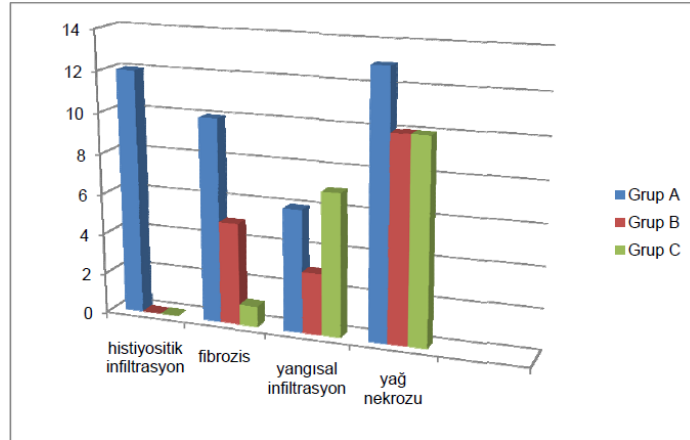
Şekil 2. B grubu (Kontrol Grubu) histiositik infiltrasyon, fibrozis, yangısal infiltrasyon ve yağ nekrozu derecelerinin dağılımı

Üçüncü grupta ise plasebo cerrahi uygulanan ratların hiçbirinde histiositik infiltrasyon izlenmedi. Şüpheli yağ nekrozu çoğu fibrotik sıçanda (1/10) ve tüm sıçanlarda gözlemlendi. Büyük çoğunluğunda değişken yaygınlık ve sayıda (7/10) inflamatuvar infiltrasyon izlendi (Şekil 3).



Şekil 3. C grubu (Sham Grubu) histiositik infiltrasyon, fibrozis, yangısal infiltrasyon ve yağ nekrozu derecelerinin dağılımı

Histiositik infiltrasyon düzeyi çalışma grubunda, kontrol ve Sham grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Histiositik infiltrasyon düzeyinin kontrol ve Sham grubu arasında farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.886$). Çalışma ve kontrol grubu arasında fibrozis düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.486$). Gruplar arasında yağ nekrozu ($p=0.702$) ve inflamatuvar infiltrasyon ($p=0.869$) düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 4).



Şekil 4. Grupların histiositik infiltrasyon, fibrozis, yangısal infiltrasyon ve yağ nekrozu derecelerinin kıyaslanması

Tartışma

Ameliyat sonrası oluşan yapışıklıklar bazen ameliyatın her alanında çeşitli sorunlara neden olur. Özellikle abdominal cerrahi sonrası oluşan yapışıklıklar ikinci cerrahiye bağlı morbiditeyi artırmakta, infertiliteye, barsak tıkanıklığına ve kronik ağrıya neden olmaktadır. Buna ilave olarak ikinci cerrahiye komplike hale getirmekte ve dolayısıyla hem yaşam kalitesini hem de maliyeti etkilemektedir (8). Bu ciddi sorunlardan bazıları hastalarda tekrar ameliyat gerektirebilir ve ciddi mortalite ve morbidite ile sonuçlanabilir. Ek olarak, çalışmalar adezyonların planlı veya acil relaparotomi için abdominal giriş süresini artırdığını, eksplorasyon yapmayı zorlaştırdığını ve iyatrojenik bağırsak yaralanması olasılığını artırdığını göstermiştir (9).

1990'larda FDA onayı aldıktan sonra, Seprafilm Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygın olarak kullanıldı. Hiyalürinat ve karboksimetil selüloz içeren bu malzeme film benzeri bir yapıya sahiptir ve etkinliği birçok deneysel çalışmada kanıtlanmıştır (10,11). Sunulan bir çalışmada ileostomili hastalara Seprafilm uygulanmış ve ileostomi kapatılması sırasında oluşan yapışıklıklar değerlendirilmiştir. Bu prospektif, randomize, çok merkezli çalışmada, Seprafilm alan hastalarda önemli ölçüde daha az yapışıklık olduğu gösterilmiştir (12). Ancak Sepra film, film benzeri yapısından dolayı kullanımı zordur. Seprafilm, maliyet etkin olarak değerlendirildiğinde gelişmiş ülkelerde ciddi bir mali yük oluşturmada da, gelişmekte olan ülkelerde kullanımı yüksek maliyeti nedeniyle sorunlara yol açabilmektedir.

Birçok çalışma, seprafilmin abdominal cerrahi sonrası yapışıklık oluşumunu azalttığını göstermiştir. Seprafilm'in sistemik inflamatuvar yanıtı alevlendirmedeğini ve postoperatif septik ortamlarda güvenle kullanılabilirliğini gösteren deneysel çalışmalar mevcuttur (13). Jinekolojik cerrahi sonrası barsak obstrüksiyonunda %5 oranında etkili olduğu birçok çalışmada gösterilen Seprafilm, son zamanlarda birçok araştırmacının konusu olmuştur (14-17).

Farquhar ve arkadaşları Seprafilm'in adezyon oluşumunu önlemede etkili olmadığını bildirmiştir (18). Ayrıca Seprafilm ve diğer adezyon bariyerlerinin adezyonu engelleme potansiyelinin kişiden kişiye değiştiğini vurgulayan çalışmalar mevcuttur (19). Yapışma bariyerlerinin artan popülaritesi nedeniyle, tiroid (20), şaşılık cerrahisi (21), nöral (22) ve tendonda (23) yapışıklıkların önlenmesine yönelik çalışmalar olumlu sonuçlar vermiş görünmektedir. Serozasız organ cerrahisi üzerine deneysel çalışmalar, diğer adeziv bariyerlere üstün olmadığını göstermiştir (24). Bağırsak anastomozlarının etrafına uygulamanın anastomoz kaçağı riskini artırdığını bildiren deneysel çalışmalar mevcuttur (20-24).

Çalışmamız Seprafilm'in daha önce kullanılmadığı bir alanda etkisini değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır. Retroperitoneal bölgede yapılan böbrek nakli sonrası gelişen komplikasyonlarda kullanılan ameliyatlarda, özellikle damar ve üreter yaralanmalarında ameliyat sonrası fibrozis müdahale süresini uzatmaktadır.

Cerrahlardan geri bildirim alınmaması ve işlem sırasındaki sık onarımlar nedeniyle, yeniden ameliyat sırasında organ yaralanmalarının sıklığı hakkında net bir veri bulunmamaktadır. Komplikasyonlar nedeniyle ameliyatın tekrarlandığı durumlarda bu bölgede gelişen yoğun adezyon nedeniyle hem vasküler hem de ürolojik yapılarda yaralanmalar gelişebilir ve bu da greft kaybına neden olabilir. Yeniden incelemeye alınan vakalarda cerrahi müdahalenin zorluğu cerrahın stres altında kalmasına neden olur. Bu durumda cerrahın hata yapma olasılığını artıracaktır (25). Çalışmamızda, parietal periton ile üreter arasına yerleştirilen Seprafilm'in istatistiksel olarak anlamlı derecede histiyositik infiltrasyonu tetiklediği ve böbreği uyardığı gözlemlendi. Histiyositler, kaynağı gevşek bağ dokusu liflerine bağlı kandaki monositler olan iğ şeklindeki veya yıldız şeklindeki hücrelerdir. Bu hücrelerin retiküloendotelial sistemde serbest ve sabit formları vardır. Farklı fagositik yeteneklere sahip olan bu formlar kendi aralarında dönüşme potansiyeline sahiptir (1-4). Literatürde yara dudakları arasında ve dokular arasında yabancı cisimlere karşı histiositik infiltrasyonların oluşumunun yara iyileşmesini yavaşlatıcı etkisi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (22-24). Çalışmamızda bu bölgede Seprafilm fagositozunda yer alan makrofajların A grubunda yakın ilişkili histiosit toplulukları oluşturduğu gözlemlendi. Çalışmada histiyositlerin birbirine gevşek bir şekilde bağlı olduğunu ve altlarında esas olarak doku stabilizasyonundan sorumlu olan az sayıda kolajen lifi olduğunu gözlemledik. Histiositik infiltrasyon ve fibrozis alanlarının sınırlı oranda ilişkili olduğu gözlemlendi. Viseral periton ile böbrek ve üreter arasındaki yoğun histiositik infiltrasyonun ve bu yüzeylerde yapılan operasyonla oluşan fibrotik dokunun izlenmesinin aralarında güvenli diseksiyona olanak sağlayacağını ve histiyositler arasındaki gevşek bağların kasların ve diğer organların birbirinden ayrılmasını kolaylaştıracağını düşünüyoruz. Seprafilm'in yapışma önleyici etkisini cerrahi yüzeyler arasındaki bu histiositik infiltrasyona bağlamak mümkündür.

Sonuç

Bu çalışmanın sonuçları ile uyumlu olarak retroperitoneal bölgede yapılacak ameliyatlarda Seprafilm kullanımının tekrar ameliyatlarda oluşabilecek yapışıklıklar nedeniyle diseksiyon zorluğunu ortadan kaldıracağını ve komplikasyon oranlarını azaltacağını düşünmekteyiz. Bununla birlikte, bu çalışmada ileriki çalışmalarda araştırılmayan böbrek nakli vakalarında immünosupresif tedavinin etkilerinin dahil edilmesi, Seprafilm'in klinik kullanımdaki etkinliği konusunda daha net sonuçlar sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Tantisattamo E, Molnar MZ, Ho BT, et al. Approach and Management of Hypertension After Kidney Transplantation. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:229. Published 2020 Jun 16. doi:10.3389/fmed.2020.00229
2. Baker RJ, Mark PB, Patel RK, Stevens KK, Palmer N. Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):174. Published 2017 Jun 2. doi:10.1186/s12882-017-0553-2
3. Xiang X, Zhu J, Dong G, Dong Z. Epigenetic Regulation in Kidney Transplantation. *Front Immunol*. 2022;13:861498. Published 2022 Apr 8. doi:10.3389/fimmu.2022.861498
4. Gioco R, Sanfilippo C, Veroux P, et al. Abdominal wall complications after kidney transplantation: A clinical review. *Clin Transplant*. 2021;35(12):e14506. doi:10.1111/ctr.14506
5. Piana A, Andras I, Diana P, et al. Small renal masses in kidney transplantation: Overview of clinical impact and management in donors and recipients. *Asian J Urol*. 2022;9(3):208-214. doi:10.1016/j.ajur.2022.06.001
6. E.H. Streeter, D.M. Little, D.W. Cranston and P.J. Morris The urological complications of renal transplantation: a series of 1535 patients BJU International 2002 90, 627–634.
7. Mas VR, Le TH, Maluf DG. Epigenetics in Kidney Transplantation: Current Evidence, Predictions, and Future Research Directions. *Transplantation*. 2016;100(1):23-38. doi:10.1097/TP.0000000000000878
8. Tibbs MK. Wound healing following radiation therapy: a review. *Radiother Oncol*. 1997 Feb;42(2):99-106. doi: 10.1016/s0167-8140(96)01880-4. PMID: 9106919.
9. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Derveniz C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg*. 2001;18(4):260-73. doi: 10.1159/000050149. PMID: 11528133.
10. Ito T, Shintani Y, Fields L, et al. Cell barrier function of resident peritoneal macrophages in post-operative adhesions. *Nat Commun*. 2021;12(1):2232. Published 2021 Apr 14. doi:10.1038/s41467-021-22536-y
11. Remzi FH, Oncel M, Church JM, Senagore AJ, Delaney CP, Fazio VW. An unusual complication after hyaluronate-based bioresorbable membrane (Seprafilm) application. *Am Surg*. 2003 Apr;69(4):356-7. PMID: 12716099.
12. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, Beck DE, Stryker SJ, Wexner SD, Wolff BG, Roberts PL, Smith LE, Sweeney SA, Moore M. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg*. 1996 Oct;183(4):297-306. PMID: 8843257.
13. Uchida K, Urata H, Mohri Y, Inoue M, Miki C, Kusunoki M. Seprafilm does not aggravate intraperitoneal septic conditions or evoke systemic inflammatory response. *Surg Today*. 2005;35(12):1054-9. doi: 10.1007/s00595-005-3085-5. PMID: 16341486.
14. Kurt N, Yıldırım M, Küçük HF, Kuroğlu E, Topaloğlu İ, Gül Ö, Gülmen M. Siçanlarda oluşturulan Fibrinopürülan Peritonitin tedavisinde Heparin ve Piroksikam'ın Etkileri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi*. 2000; 14:131.
15. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum. A light microscopical study. *Br J Surg*. 1973 Apr;60(4):293-9. doi: 10.1002/bjs.1800600412. PMID: 4700230.
16. DeCherney AH, diZerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am*. 1997 Jun;77(3):671-88. doi: 10.1016/s0039-6109(05)70574-0. PMID: 9194886.
17. Buckman RF, Woods M, Sargent L, Gervin AS. A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions; *J Surg Res*. 1976 Jan;20(1):1-5. doi: 10.1016/0022-4804(76)90075-5. PMID: 1107672.
18. Farquhar C, Vandekerckhove P, Watson A, Vail A, Wiseman D. Barrier agents for preventing adhesions after surgery for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000475. doi: 10.1002/14651858.CD000475. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD000475. PMID: 10796548.
19. Dinarvand P, Hassanian SM, Weiler H, Rezaie AR. Intraperitoneal administration of activated protein C prevents postsurgical adhesion band formation. *Blood*. 2015;125(8):1339-1348. doi:10.1182/blood-2014-10-609339
20. Yigit O, Uslu Coskun B, Coskun H, Yilmaz B, Alkan S, Cinar U, Dadas B. Efficacy of anti-adhesive barriers in secondary thyroidectomy: an experimental study. *Laryngoscope*. 2004 Sep;114(9):1668-73. doi: 10.1097/00005537-200409000-00031. PMID: 15475802.
21. Ozkan SB, Kir E, Culhaci N, Dayanir V. The effect of Seprafilm on adhesions in strabismus surgery-an experimental study. *J AAPOS*. 2004 Feb;8(1):46-9. doi: 10.1016/S1091853103002714. PMID: 14970799.
22. Ikeda K, Yamauchi D, Osamura N, Hagiwara N, Tomita K. Hyaluronic acid prevents peripheral nerve adhesion. *Br J Plast Surg*. 2003 Jun;56(4):342-7. doi: 10.1016/s0007-1226(03)00197-8. PMID: 12873461.
23. Karakurum G, Buyukbebeci O, Kalender M, Gulec A. Seprafilm interposition for preventing adhesion formation after tenolysis. An experimental study on the chicken flexor tendons. *J Surg Res*. 2003 Aug;113(2):195-200. doi: 10.1016/s0022-4804(03)00204-x. PMID: 12957129.
24. Yilmaz O, Genc A, Taneli F, Demireli P, Deliaga H, Taneli C. Assessment of the efficacy of absorbable adhesion barriers on dissection in esophagus operations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007 Mar;71(3):409-14. doi: 10.1016/j.ijporl.2006.11.010. Epub 2006 Dec 11. PMID: 17161874.
25. Hugh TB. New strategies to prevent laparoscopic bile duct injury--surgeons can learn from pilots. *Surgery*. 2002 Nov;132(5):826-35. doi: 10.1067/msy.2002.127681. PMID: 12464867.

İmmün Kompetan Erişkin Hastada CMV Enfeksiyonu ile İlişkili Evans Sendromu

Evans Syndrome Related to CMV Infection in Immunocompetent Adult Patient

Özge KAMA BAŞCI* 0000-0002-2755-6768,
Mine MİSKİOĞLU** 0000-0003-2416-7991,
Ayşe KAYA** 0000-0002-0305-6865,
Kutay KIRDÖK*** 0000-0001-6613-6830,
Çiğdem Banu ÇETİN**** 0000-0002-9274-6461,
İsmet AYDOĞDU** 0000-0001-9350-1485

* Balıkesir Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü,
Balıkesir, Türkiye
** Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç
Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Manisa,
Türkiye
*** Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç
Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye
**** Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Yazışma Adresi: Özge KAMA BAŞCI

Balıkesir Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, Karesi,
Balıkesir, Türkiye
Mail: ozgee.kama@gmail.com

Geliş Tarihi:17/08/2022
Kabul Tarihi: 20/09/2022

Öz

Sitomegalovirüs (CMV), immün yetmezlikli olgularda ciddi organ bozukluğuyla seyrederek ölümcül bulgulara yol açabilen bir viral ajandır. Sağlıklı erişkinde ise çoğunlukla asemptomatik veya kendini sınırlayan mononükleoz benzeri sendrom şeklinde seyreder. İmmün kompetan erişkinde ciddi organ tutulumları çok nadirdir. Evans sendromu (ES), immün trombositopeni veya nötropeniye eşlik eden immün hemolitik anemi (İHA), sferositoz, direkt Coombs testi pozitifliğiyle seyreden, nadir görülen bir sendromdur. İlk tanımlandığında idiopatik olarak kabul edilirken günümüzde primer ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır. Primerle ayırımında sistemik lupus eritematozus (SLE), maligniteler, enfeksiyonlar, toksinler dışlanmaktadır. Bu çalışmada, immün kompetan erişkinde CMV ile ortaya çıkan Evans sendromu olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: CMV enfeksiyonu, immün kompetan erişkin, Evans sendromu

Abstract

Cytomegalovirus (CMV) is a viral agent that can progress with severe organ dysfunction and lead to fatal findings in immunocompromised cases. In healthy adults, it usually progresses as asymptomatic or self-limited mononucleosis-like syndrome. Severe organ dysfunction is very rare in immunocompetent adults. Evans syndrome (ES) is a rare condition characterized by the association of immune thrombocytopenia or neutropenia and immune hemolytic anemia (IHA) with spherocytosis, and direct Coombs test positivity. While it was considered idiopathic when it was first defined, it is now classified as primary and secondary. Secondary causes include systemic lupus erythematosus (SLE), malignancies, infections, toxins. In this study, a case of CMV-associated Evans syndrome in an immunocompetent adult is presented.

Keywords: CMV infection, immunocompetent adult, Evans syndrome

Giriş

Sitomegalovirüs (CMV), Herpesviridae ailesinden, özellikle immün yetmezlikli hastalarda ölümcül tablolara yol açmasıyla bilinen bir viral ajandır. Görülme sıklığı % 60-100, Türkiye’de ise yaklaşık %85 oranında bildirilmektedir (1). İmmün yetmezlikli olgularda ciddi organ bozukluğuyla seyreden ölümcül bulgulara yol açarken, immün kompetan hastalarda çoğunlukla asemptomatik veya kendini sınırlayan mononükleoz benzeri sendrom şeklinde seyreder. Sağlıklı erişkinde organ disfonksiyonu, eşlik eden gürültülü septik tablolar nadiren görülmektedir. Evans sendromu, immün trombositopeni (İTP) veya nötropeniye eşlik eden immün hemolitik anemi (İHA), sferositoz, direkt antiglobulin testi pozitifliğiyle seyreden, nadir görülen bir sendromdur. İlk tanımlandığında idiopatik olarak kabul edilirken günümüzde primer ve sekonder olarak sınıflandırılmakta; primerle ayırımında sistemik lupus eritematozus (SLE), maligniteler, enfeksiyonlar, toksinler dışlanmaktadır (2). Bu çalışmada, immün kompetan bir erişkinde CMV ile ortaya çıkan Evans sendromu sunulmaktadır. Bu vaka sunumu için hasta tarafından yazılı aydınlatılmış onam imzalanmıştır.

Olgu Sunumu

63 yaşında kadın hasta, 20 gündür sağ üst kadranda ağrısı, öksürük, balgam çıkarma, boyunda şişlik ve artralji yakınmalarıyla acil servise başvurdu. Fizik bakıda vücut sıcaklığı 36,4 C° idi. Akciğer tabanlarında iki taraflı ral duyuldu, karın sağ üst kadranda hassasiyet saptandı. Servikal, aksiller, inguinal bölgelerde 3,5 cm'ye varan ağrılı lenfadenopati (LAP) mevcuttu. Bilinen ek hastalığı ve sürekli kullandığı ilacı olmayan hastanın bir hafta önce benzer yakınmalarla başvurduğu dış merkezde, batın içi LAP nedeniyle amoksisilin-klavulanik asit ve siprofloksasin başlandığı ve tedavinin 7 güne tamamlandığı öğrenildi. Labarotuvarda anemi (Hgb 7,1 g/dl), trombositopeni ($5 \times 10^3/\mu\text{l}$), LDH (653 U/L), indirekt bilirubin artışı, retikülositoz, IgG ve komplemana karşı direkt antiglobulin pozitifliği saptandı (Tablo-1).

Periferik yaymada poikilositoz (sferositler), anizositoz görüldü, eritrosit agglütinasyonu izlendi. Trombositler $6-7 \times 10^3/\mu\text{l}$ ile uyumluydu. Batın, boyun ve yüzeysel doku ultrasonografisinde, karaciğer 140mm, dalak 85 mm, yağlı hiluslu ovoid şekilde LAP'lar görülürken, periportal alanda 2,5 cm çapında lenfadenomegaliler izlendi. Bilgisayarlı tomografide mediastende ve her iki aksiller lojda patolojik boyutlara ulaşan lenf bezleri görüldü. Sağ hemitoraksta kalınlığı 1 cm'yi geçmeyen plevral sıvı izlendi. Balgam, kan, idrar kültürlerinde üreme olmadı. Hastaya pnömoniye yönelik ampirik antibiyoterapi başlandı.

Tablo-1: Hastanın başvuru anındaki tam kan ve biyokimya sonuçları

Parametre	Değer
WBC	$5.06 \times 10^3/\mu\text{l}$
Hgb	7,1 g/dL
Hct	%21,7
MCV	102,9 fL
MCHC	33 g/dL
RDW	%13
RET	% 3.9
PLT	$5 \times 10^3/\mu\text{l}$
Serum demir	189 $\mu\text{g/dL}$
TDBK	208,8 $\mu\text{g/dL}$
Ferritin	303 ng/mL
Vitamin B12	258 pg/mL
Folik Asit	8,4 ng/ml
Total bilirubin	1,45 mg/dL
İndirekt Bilirubin	1,29 mg/dL
LDH	653 U/L
CRP	7,87 (0-5)
Prokalsitonin	0,87
Direkt Coombs Testi (Polispesifik)	+3 POZİTİF
Direkt coombs testi (IgG)	+3 POZİTİF
Direkt Coombs (Kompleman)	+1 POZİTİF
İndirekt Coombs Testi	+4 POZİTİF
Soğuk Agglütininer	+4 POZİTİF

İmmün sitopeni etyolojisini araştırmak için yapılan tetkiklerde EBV VCA IgM (-), brucella, leishmania negatif, hepatit belirteçleri ve HIV negatif, Anti Nükleer Antikor (ANA) (+), Anti-dsDNA IgG (+), ANA profili negatif, CMV IgM (+), CMV IgG avidite %42,4, CMV IgG (+) saptandı (Tablo-2). Servikal LAP ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) benign sitoloji olarak yorumlandı. Derin trombositopeni nedeniyle eksizyonel biyopsi yapılmadı. Kemik iliği biyopsisinde; %5 ile %60 arasında değişen sellüleritenin ortalama %35 olduğu görüldü. Eritrositer seride ve öncüllerinde belirgin hiperplazi (eritroid/myeloid oran 2/1) izlendi. Olağan megakaryositer, lenfositler ve monositler seri, %2-3'ü aşmayan CD34 ve CD117 pozitif hücreler görüldü.

Tablo-2: İmmün sitopeni etyolojisine yönelik tetkikler

Anti CMV IgM	2.41 (0-0,99)	Mikobakteri Kültürü	Negatif
Anti CMV IgG	59 (0-5,9)	Leishmanya İmmün Kompleks	Negatif
CMV-PCR	2437 U/ml-3451 U/ml	IgA	212 mg/dl
EBV VCA IgM	Negatif	IgG	2710mg/dl
EBV EA	Pozitif	IgM	958mg/dl
EBV VCA IgG	Pozitif (3.06)	ANA	(+)
HbsAG	Negatif	Anti ds DNA IgG	Pozitif (86.9 IU/ml)
Anti Hbc IgG	1.18 (0-9)	C3c	47.5mg/dl
Anti Hbs	Negatif (<3.00)	C4	7.3mg/dl
Anti HCV	Negatif	AMA	Negatif
Anti HAV IgM	Negatif	ASMA	Negatif
Anti HIV	Negatif	Anti Endomisyum Antikor	Negatif
Brucella Agl. (Rose Bengal)	Negatif	ENA Profili	Negatif
Brucella Agl. (Coombs)	Negatif		

Non-enfeksiyöz nedenlerden maligniteler, hemoglobinopati, diğer otoimmün hastalıklar dışlandı. CMV-PCR (-) olan hastada CMV primerenfeksiyonu /reaktivasyonu ve SLE ayrımı yapılmadı. Öncelikle enfektif tablonun gerilemesi için gansiklovir başlandı, intravenözimmünglobulin (IVIg) endikasyon dışı başvurusu yapıldı. Trombositlerde günler içerisinde yükselme olurken, transfüzyona dirençli hemoglobin düşüklüğü devam etti. Kontrol ANA ve Anti-dsDNA negatif idi. IVIg tedavisinin ardından 0,5-1 mg/kg gün prednizolon tedavisi başlandı. Sitopenilerin düzeldiği ve LAP'ların kaybolduğu görüldü. 6 hafta gansiklovir tedavisi tamamlanan ve oral prednizolon ile taburcu olan hastada, 2 hafta sonra hemoglobin ve trombosit değerlerinde tekrar düşme izlendi.

CMV-PCR testinin 2660 IU/mL ve kontrolünün de 3451 IU/mL bulunması üzerine, 6 haftalık oral valgansiklovir tedavisine geçildi. Tedaviden bir hafta sonra sitopenisi kayboldu. Steroid tedavisinin dozu azaltılarak kesilmesi planlanan hasta poliklinik takibine alındı.

Tartışma

Evans sendromu, bilinen altta yatan etiyolojisi olmayan, İHA ve İTP birlikteliğine bazen immün nötropenin de eşlik ettiği klinik durum olarak tanımlanır. Patofizyolojisi tam olarak bilinmemekte hem humoral hem hücrel immünitenin rolü olduğu düşünülmektedir. Sekonder Evans sendromuna yol açan enfeksiyon etkenleri olarak M. Tuberculosis, CMV, Poxvirüsler ve Hepatit C bilinmektedir. CMV enfeksiyonlarının immün kompetan hastalarda semptomatik seyri nadir olarak görülür. Ciddi enfeksiyon varlığında tüm sistemler tutulabilir. Hastalığın grip benzeri semptomlarla başlaması, ateş yüksekliğinin nadir izlenmesi, serolojik testlerle CMV varlığının gösterilmesi, doku kültürlerinde CMV-PCR pozitifliği elde edilmesi tanıya yardımcıdır. Tedavide ilk basamakta kortikosteroid tedavisi kullanılmaktadır. Literatürde bildirilen olgu ve derlemelere göre, genellikle hastalarda steroid ile klinik düzelme sağlanırken, semptomların kötüleştiği, sitopenilerin derinleştiği vakalar da bildirilmiştir. Steroid ile aynı anda IVIG tedavisi öneren kılavuzlar mevcuttur (3). CMV 'ye bağlı gelişen immün sitopenilerde steroid yanıtından bağımsız olarak gansiklovir tedavisi ile anlamlı yanıt alındığı bildirilmektedir.

Halsizlik, LAP, pnömoni tablosu olan pansitopenik yetişkin hastamızda yapılan tetkikler sonucunda primer ile reaktivasyon CMV enfeksiyonu ayrımı yapılamamakla birlikte, gansiklovir tedavisiyle klinik düzelme elde edilmiştir. CMV pnömonilerinde ateşin eşlik etmediği öksürük, yan ağrısı, göğüs ağrısı ve servikal LAP bulguları tipik olarak izlenmekte, serolojik testler ile CMV IgM (+) olup yüksek CMV-PCR titrasyonu görülmektedir. Kesin tanı bronkoskopik akciğer doku örnekleme ya da bronkoalveolar lavajda PCR ile CMV varlığı ile konmaktadır. Transfüzyon ve steroid tedavisine dirençli ciddi sitopenileri olan hastamız için hastanemizde doku kültürü bakılamaması ve CMV reaktivasyonu dışlanamaması nedeniyle, diğer olası nedenler ekarte edildikten sonra, girişim yapılması beklenmeksizin tedavi planlanmıştır. Ayrıcı tanıda Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom, HHV8 negatif multisentrik Castleman Hastalığı, Sarkoidoz gibi otoimmün sitopeni ve lenfadenopati birlikteliği ile seyreden hastalıklar düşünülmüş, İİAB'de kuşkulu sitolojiye rastlanmaması ve derin trombositopeni varlığında eksizyonel biyopsi yapılamaması nedeniyle CMV tedavisine yanıt sonrası değerlendirilmesi planlanmıştır.

SLE ile uyumlu ANA ve Anti ds DNA pozitifliği görülmüş, artralji dışı hematolojik ve serozal tutulumları enfeksiyondan ayırt edilememiştir. Ön planda enfeksiyon tedavisi yapılarak klinik düzelme sonrası immünolojik testlerin negatifleştiği tespit edilmiştir.

CMV enfeksiyonlarında yanlış ANA pozitifliği ve SLE'de yalancı CMV pozitifliği, yapılan çalışmalarda anlamlı bulunmakla birlikte, mekanizması ve ayrımı halen netleşmemiştir. Literatürde, 1975 yılında Andersen ve arkadaşları CMV enfeksiyonu geçirmekte olan 63 hasta ile 40 sağlıklı erişkinde ASMA (Anti smooth muscle antikor) ve ANA pozitifliğini karşılaştırmış, CMV enfeksiyonu olanlarda ASMA ve ANA pozitifliği anlamlı olarak yüksek oranda saptamıştır (4). SLE tanılı hastalarda human herpes virüs (HHV6), Epstein-Barr Virüs (EBV) ve CMV IgG düzeylerinin sağlıklı erişkin kontrol grubu ile kıyaslandığı başka çalışmada ise, SLE'li hastalar ile sağlıklı erişkinlerin HHV6 IgG düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanamaz iken, EBV IgG ve CMV IgG pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (5).

Hastamızın sitopenilerinde IVIG ve steroid tedavilerinin birlikte kullanımı ile iyileşme olmuştur. Ancak, steroid altında, gansiklovir tedavisinin tamamlanarak kesilmesi sonrasında sitopeniler tekrarlamış ve enfeksiyon varlığına ait laboratuvar tetkikleri CMV-PCR pozitifliği ile saptanır hale gelmiştir. Literatürde nadiren bildirilen bu olguların tedavisinin, tek başına steroidle, tek başına anti viral ajanla veya ikisinin birlikte kullanımı şeklinde mi olacağı, hala tartışmalıdır.

Sonuç

İmmünokompetan erişkinlerde immün sitopeni ayırıcı tanısında CMV enfeksiyonu akla gelmelidir. Klinik ve laboratuvar bulguları SLE ile benzerlik gösterebilmektedir. Kendileri de immün sitopeni nedeni olabilecek bu iki hastalığın göstergelerinin tek başına veya birlikte varlığı, tanısız karmaşaya ve tedavi değişikliğine yol açabilmesi olasıdır.

Kaynaklar

1. Colak D, Senol Y, Aktekin M, Gultekin M. Investigation of cytomegalovirus seroepidemiology in Antalya with a population-based cross-sectional study and review of related data in Turkey Comparison of markers of ovarian reserve between patients with complete müllerian agenesis and age-matched fertile and infertile controls View project. 2007 [cited 2022 Aug 7]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/5677074>
2. Fattizzo B, Michel M, Giannotta JA, Hansen DL, Arguello M, Sutto E, et al. Evans syndrome in adults: an observational multicenter study. Blood Adv [Internet]. 2021 Dec 28 [cited 2022 Aug 7];5(24):5468–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34592758/>
3. Jaime-Pérez JC, Elva P, Aguilar-Calderón, Salazar-Cavazos L, Gómez-Almaguer D. Evans syndrome: clinical perspectives, biological insights and treatment modalities. J Blood Med [Internet]. 2018 [cited 2022 Aug 7];9:171–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30349415/>
4. Andersen P, Andersen HK. SMOOTH-MUSCLE ANTIBODIES AND OTHER TISSUE ANTIBODIES IN CYTOMEGALOVIRUS INFECTION. Clin exp Immunol. 1975;22:22–9.
5. Rasmussen NS, Draborg AH, Nielsen CT, Jacobsen S, Houen G. Scandinavian Journal of Rheumatology Antibodies to early EBV, CMV, and HHV6 antigens in systemic lupus erythematosus patients. Scand J Rheumatol [Internet]. 2015;44(2):143–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=irhe20>

Risk Factors Affecting Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery

Kolorektal Cerrahide Anastomoz Kaçağını Etkileyen Risk Faktörleri

Okay NAZLI* 0000-0001-8500-5510

Abstract

One of the most important and undesired complications in colorectal surgery is anastomotic leakage and associated to pelvi-peritoneal sepsis. Anastomotic leakage is responsible for 30-50% of deaths in colorectal surgery. Early detection of leakage and comorbidities of the patients determine the mortality rate. There are always many risk factors that affect anastomotic leakage and its treatment when it occurs. Surgeons should know especially the modifiable risk factors of anastomotic leaks, patients should be prepared in the most appropriate way preoperatively, preoperative and postoperative nutritional therapy should be applied to patients whose nutritional risk status is determined, detailed information should be given to patients and their relatives about severity of the surgery, possible complications and results.

Keywords: Colorectal Surgery, Anastomotic Leak, Risk Factors

Öz

Kolorektal cerrahide en önemli ve korkulan komplikasyonlardan biri anastomoz kaçakları ve buna bağlı pelvipéritoneal sepsistir. Kolorektal cerrahide mortalitenin %30-50'sinden anastomoz kaçakları sorumludur. Mortalite oranını, kaçağın erken tanınması ve yandaş hastalıklar belirler. Anastomoz kaçağını ve oluştuğunda tedavisini etkileyen çok sayıda risk faktörleri her zaman mevcuttur. Cerrahlar, anastomoz kaçaklarının özellikle değiştirilebilir risk faktörlerini iyi bilmeli, hastalar preoperatif en iyi şekilde hazırlanmalı, nutrisyonel risk durumu belirlenen hastalara preoperatif ve postoperatif nutrisyonel tedavi uygulanmalı, hasta ve yakınlarına ameliyat, olası komplikasyonlar ve sonuçlar ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal Cerrahi, Anastomoz Kaçağı, Risk Faktörleri

Yazışma Adresi: Okay NAZLI

E-mail: okaynazli@hotmail.com

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi/Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi Anabilim Dalı/Muğla

Introduction

Anastomotic leakage is the partial or complete separation of the anastomosis performed in the gastrointestinal system surgery for various reasons, which can be determined by clinical and/or radiological methods in the postoperative period. Anastomotic leakages are seen at a rate of 5-15% after colorectal surgery and progress with significant morbidity and mortality(1). The most serious postoperative complications of anastomotic leakages are increased surgical mortality, morbidity, prolonged hospitalization, increased local recurrence rate, decreased quality of life, poor prognosis. It is useful to evaluate the incidence and independent predictive factors of anastomotic leakage after colorectal surgery, due to the difficulty of obtaining data on their rates (2). Thus, an attempt is made to identify patients with a high risk of anastomotic leakage. This provides guidance in preoperative evaluation of patients and in making the decision to make a stoma(3).

Geliş Tarihi: 30/09/2022

Kabul Tarihi: 27/10/2022

Classification Of Risk Factors Affecting Anastomotic Leakage

Risk factors are examined under two main headings as preoperative and intraoperative risk factors(Table 1). Identifying the preoperative risk factors can be helpful in optimizing the patients. By evaluating preoperative and intraoperative risk factors, avoidance of diverting stoma or anastomosis can be used in patients(4).

- 1. Preoperative risk factors a-Unmodifiable b-Modifiable
- 2. Intraoperative risk factors a-Increases risk b-Decreases risk

Table 1: Risk factors for anastomotic leaks

1-PREOPERATIVE RISK FAKTORS	2-INTROPERATIVE RISK FAKTORS
A. UNCHANGEABLE: -Male gender -Advanced age -Distal rectal anastomosis -Tumor size (>3cm) - Stage of the tumor -Metastatic tumor -Preoperative radioterapy -ASA score (>2) -Diabetes -Pulmonary and cardiovascular comorbidity -Renal diseases	A. THOSE THAT INCREASE THE RISK: -Emergency surgery -Intraoperative contamination -Duration of surgery (4 hours and more) -Use of pozitive inotropes -Bleeding -Blood transfusions -Risk factors of the surgical technique -Experience of the surgical team -Tension of the anastomosis and meson -Vascularization of anastomosis ends -Healthy bowel ends (Bleeding, crushing diverticulitis, cautery use) -Distance of anastomosis from anal verge -Surgery type -Total mesorectal excision -Multiviseral resection -Drain use
B. MODIFIABLE: -Obesity -Alcohol and smoking -Use of corticosteroids -Use of immunosuppressant drugs -Mechanical bowel cleansing -Malnutrition / hypoalbuminemia -Use of antibiotics -Medicines (NSAI, vasopressor etc.) -Neoadjuvant kemoradioterapy	B. THOSE THAT REDUCE THE RISK: -Preoperative antibiotic use -Epidural anesthesia and analgesia -Descending colon - Rectum anastomosis -Blanced fluid and electrolyte replacement with cardiac monitoring

Intraoperative anastomotic leakage tests (air-water leakage test, integrity of stapler anastomosis rings, laser Doppler flowmetry to determine colonic blood flow, and ICG-enhanced fluorescence assessment of intestinal microperfusion) can be added to the factors that decrease the intraoperative risk in this Mc Dermott's study.

Factors affecting anastomotic leakage in colorectal surgery can be examined as patient, surgeon/surgery, tumor-related factors.

A- PATIENT FACTORS: 1-Age, 2-Gender, 3-Nutritional status / Weight loss/ Hypoalbuminemia, 4-Obesity, 5-Presence of additional disease, 6-ASA score, 7-Smoking / Alcohol use, 8-Immunosuppression / Corticosteroid use, 9-NSAID / Antibiotic use

B - SURGEON AND SURGERY FACTORS: 1-Emergency / Elective surgery, 2-Duration of surgery, 3-Anastomosis localization (Distance of anastomosis from anal verge, colocolic, colorectal-anterior/low anterior anastomosis), 4-Anastomosis method, 5- Evaluation of the intraoperative anastomosis line, 6-Evaluation of the vascular perfusion of the intraoperative anastomotic ends, 7-Total mesorectal excision, 8-Multivisceral resection, 9-Intestine bacteria/Intraoperative contamination, 10-Mechanical bowel cleaning, 11-Use of drain, 12-Intraoperative bleeding/Blood transfusion, 13-Intraoperative/Early postoperative vasopressor use, 14-Epidural anesthesia, 15-Surgical team and its experience, 16-Laparoscopic surgery, 17-Robotic surgery, 18-Stoma

C- TUMOR-RELATED FACTORS: 1-Tumor size/Tumor stage/Lymph node metastasis/Metastatic tumor, 2-Neoadjuvant chemoradiotherapy

A- PATIENT FACTORS

Age: Although it is reported that being older than 60 is an independent risk factor for anastomotic leakages in a study of 1391 patients who undergo rectal surgery, new studies are needed for definitive statistical data(5).

Gender: Male gender is associated with an increased risk of anastomotic leakage in colorectal surgery(6,7). The rate of anastomotic leakage in men is found to be 3.9 times higher than in women(8).

Nutritional Status/Weight Loss/Hypoalbuminemia: Malnutrition, low albumin levels and recent weight loss are independent predictors of anastomotic leakages(2). Preoperative albumin level less than 3.5 g/dl is a risk factor for anastomotic leakages(9).

Obesity: Obesity increases the risk of anastomotic leakage. This may be due to technical difficulties and prolongation of the operation time, as well as comorbid diseases caused by obesity(10).

Presence of Additional Disease: Diabetes Mellitus, ischemic heart disease, diverticular disease are independent predictors of anastomotic leakage(2).

American Society of Anesthesiologists (ASA) Score: ASA III and especially ASA IV score, intraoperative anesthesia problems, postoperative complications and relaparotomy are strong risk factors in the preoperative evaluation of the patient(11).

Smoking/Alcohol Use: Smoking and alcohol use are risk factors for anastomotic leakages(12,13).

Immunosuppression / Corticosteroid Use: Chronic immunosuppressive use(14), chronic steroid use, immunosuppression(7), long-term use of high-dose steroids(2) are independent factors for anastomotic leakage, thus steroid and nonsteroidal use should be limited(13,15). Konishi states that preoperative steroid use adversely affect the anastomotic leakage results (16), while Makela state it does not(12).

Use of NSAIDs / Antibiotics: NSAIDs have a negative effect on anastomotic healing(17). The use of preoperative oral antibiotics and the administration of perioperative intravenous antibiotics reduce surgical site infections and may reduce anastomotic leakage rates(18).

B- SURGEON AND SURGERY FACTORS:

Emergency / Elective Surgery: The rate of anastomotic leakage after emergency surgery (3.7%) is found to be higher than the elective surgery (2.3%)(2). Anastomotic leakage is associated with emergency surgery as an independent risk factor(4,14,19,20).

Duration of Surgery: Operation time longer than 200-240 minutes increase the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery, and the duration of surgery is a risk factor(3,6,7,9,13,14,16,19,21).

Anastomosis Localization (Distance of Anastomosis from Anal Verge, Colocolic, Colorectal –Anterior / Low Anterior Anastomosis): The anatomical localization of the anastomosis determines whether the leakage is intraperitoneal or extraperitoneal, which affects the initial clinical findings of the patient with anastomotic leakage. The leakage rate of intraperitoneal anastomoses is between 1-3%, it's 20% in extraperitoneal anastomoses, such as LAR, colo-rectal or colo-anal anastomoses (22).

The level of anastomosis is a risk factor. The rate of anastomotic leakage in rectal surgery is more common (11%), depending on the distance from the anal verge. It is 5.4% if the distance of the tumor from the anal verge is <5cm, 3.6% if 5-10cm, and 2% if >10-12cm(6,23). After LAR, leakage rates are higher regardless of the technique used (24,25). The reasons are difficulty to reach this area especially in male patients, narrow pelvis and deep location, the possibility of tightness of the anastomosis, weaker blood supply and preoperative neoadjuvant radiotherapy.

Anastomosis Method (Manual/Stapler Anastomosis): The main issue is that the surgical technique to be applied is left to the surgeon's preference, depending on the surgeon's training and skills, rather than the superiority of any method in anastomosis.

In nine RCTs comparing stapling versus manual anastomosis in colorectal surgery, 622 of 1233 patients have stapled and 611 have manual anastomosis. Clinical and radiological anastomotic leakage and reoperation rates are 13% and 4.1% in stapled anastomosis, 13.4% and 7.6% in manual anastomosis, respectively. The results may be influenced by aspects of the learning curve associated with differences in experience among surgeons(26).

The use of double staplers is safer in extraperitoneal anastomoses, especially in LAR. The use of fewer staple cartridges reduces the risk of anastomotic leakage, while the use of three or more cartridges increases the incidence (21).

Evaluation of the Intraoperative Anastomosis Line: Ischemia in the intestinal wall impairs the feeding of the anastomotic line. Visually good color and peristalsis do not mean the feeding of the anastomotic line is uneventful.

It is necessary to have good blood supply at the intestinal ends, to avoid the tension of the ends of the anastomosis and the meson, the crushing of tissues and especially the ends of the anastomosis with traumatic instruments, and the use of excessive cautery (27).

Intraoperative testing is not intended to completely prevent anastomotic leakages. However, the use of intraoperative leakage testing is effective in reducing some postoperative leakages and complications(28).

In the intraoperative examination, when anastomosis is suspected, a diverting stoma can be applied if it is not possible to renew or repair the anastomosis.

Control of Stapler Anastomosis Rings: Control of proximal, distal stapler rings and intraoperative leakage test are important in terms of anastomotic leakage in stapler anastomosis. It is important that the ring-shaped stapler rings come out fully circular after anastomosis. The correlation between the incomplete ring and peroperative anastomotic leakage is statistically significant. Possible postoperative leakage can be prevented by securing the anastomotic line with sutures. Even if the anastomosis is determined to be intact, it does not mean that there won't be postoperative leakage (29).

Air-Water Leak Test: The use of the intraoperative leakage test ensures the control of anastomotic integrity and immediate repair of the anastomosis and/or diverting stoma in cases with a positive test result. This test is effective in reducing postoperative leakages and complications of surgery(28,30).

Intraoperative leakage tests are widely used (86.5%) in colorectal surgery(30) and an average of 6.4% leakage is detected. Intraoperative leakage test positivity is observed in 4.9% stapled and 2.3% manual anastomoses(28,30).

Anastomotic leakage is detected in 97 of 2,098 patients undergoing colorectal surgery. Postoperative leakage in patients with negative intraoperative leakage test is higher than in positive patients (8.8% - 3.9%, respectively)(30).

Intraoperative Endoscopy: There is no consensus on performing intraoperative endoscopy for colorectal anastomoses, but 22% of surgical teams state that it is beneficial(3).

Evaluation of Vascular Perfusion of Intraoperative Anastomotic Ends: Intraoperative evaluation of anastomosis are based on the evaluation of blood flow to the anastomosis. Objective methods to evaluate anastomotic vascularization have been developed, particularly since Doppler USG and light spectroscopy. Laser Doppler flowmetry is used to determine the colonic blood flow in terms of anastomotic integrity(31). Today, near-infrared indocyanine green (ICG) enhanced fluorescent perfusion angiography has shown widespread clinical use. Investigation of the presence of microvascular deficits gives hope in terms of intraoperative control of anastomotic robustness(32).

Laser Doppler Flowmeter: Adequate blood flow to the ends of the anastomosis is essential for tissue healing in the anastomosis. Laser Doppler flowmetry is used to determine the colonic blood flow in 10 patients who undergo colon resection, and a 57% decrease in the blood flow of the anastomotic region is shown in the colon anastomosis(31).

In a prospective study of 55 patients undergoing resection for colorectal cancer, blood flow is recorded before bowel manipulation and compared with the flow of the proximal and distal ends after vascular ligation. The anastomosis is revised when the blood flow in the intraoperative anastomosis is <50%, but a 14.5% leakage rate is reported despite the revision(33).

ICG Enhanced Fluorescent Perfusion Angiography: It is very difficult to detect microvascular insufficiency under white light in the intraoperative period. ICG-enhanced fluorescent perfusion angiography can assess microvascular deficits and prevent possible anastomotic leakage. After the anastomosis, an IV fluorophore is injected to diffuse in the infrared wavelength and gives information about the vascularization of the anastomosis, and if there is circulatory failure, it can be determined immediately. In robotic colorectal surgery applications, vascular perfusion of the tissues around the anastomosis is evaluated using ICG technology, and a change in the anastomosis level occurred in 7.1% of the cases intraoperatively. An anastomotic leakage is observed despite the use of ICG, and this can be related to reasons independent of vascularization such as infection(32).

In a prospective study of 504 patients who undergo elective colorectal surgery, fluorescent perfusion angiography causes a change in the determination of the anastomotic line due to insufficient perfusion in 5.8% of the patients, and postoperative anastomotic leakage does not develop(34).

Total Mesorectal Excision (TME): Although the development of TME reduces cancer recurrence and prolongs survival, it carries the risk of reducing blood flow, especially in the rectal part of the anastomosis.

Nesbakken applies TMJ to 47 of 92 patients and partial mesorectal excision to 45 of 92 patients who undergo LAR, and 28% of the patients with anastomotic leakage are those who undergo TMJ and 9% who undergo partial mesorectal excision(35). Scott reports that the rate of anastomotic leakage in TMJ is 9.7%, and therefore, TMJ increases the leakage rate(36).

Today, I believe that the decision for a diverting stoma in patients undergoing TMJ is based on factors such as the surgeon's experience, neoadjuvant RT, and the safety of the anastomosis.

Multivisceral Resection: The addition of splenectomy or other organ resection to colorectal surgery has been associated with anastomotic leakage(37).

Intestinal Bacteria / Intraoperative Contamination: The gut microbiota affects the gut anastomosis. Decontamination with bactericidal antibiotics significantly reduces mortality and anastomotic leakage rate(38). Anastomotic leakages may develop from a local infective complication where healing is impaired by local increase of collagenase activity at the anastomotic line(37). Unfavorable microbiota containing collagen-inducing pathogens can impair anastomotic healing and result in leakage(39).

The risk of anastomotic leakage is higher in patients with intraoperative contamination of the surgical site, which is an important risk factor for anastomotic leakage(12).

A healthy environmental matrix is essential for anastomotic healing. Therefore, in the presence of fecal peritonitis, primary anastomosis is avoided (1,2).

Mechanical Bowel Cleaning (MBC): MBC is used to reduce the stool load in the colon, and its advantages such as improving the image for intraoperative endoscopy and facilitating the use of the stapler device are mentioned(40,41,42). The standard MBC for colorectal surgery is to administer orally andT the day before surgery. MBC is effective against anastomotic leakage (40,41,42).

In Guenaga's 13 RCTs of 4777 patients, preoperatively 2390 patients have MBC (+) and 2387 have MBC (-). In rectal surgery, anastomotic leakages in LAR are 2.5% in MBC (-) patients and 10% in MBC (+) patients. In colon surgery anastomoses, it is found 2.5% in MBC (-) patients and 2.9% in MBC (+) patients. Considering the general anastomotic leakages, it is 3.4% in MBC (-) patients and 4.2% in MBC (+) patients(44).

In conclusion, MBC is also unpleasant for patients and there is no clear evidence of its necessity for colorectal surgery, so performing MBC is an individual choice.

Use of Drains: Drains are placed near the surgical site or anastomosis in surgical procedures. In the perioperative period, blood and fluids collect in the pelvis due to its depth, gravity and negative internal pressure. Large space in the presacral region after TMJ, absence of a peritoneal surface in the pelvic fossa, and active tissue hyperemia after preoperative radiotherapy are the main reasons for the increased risk of extraperitoneal fluid accumulation(45,46). Drainage provide early detection of an anastomotic leakage, prevent the need for reoperation or percutaneous interventions. The risks of intraabdominal drainage are decubitus, fistula, increased risk of anastomotic leakage due to the pressure of the drains, intestinal perforation or obstruction, vascular lesions, creating a potential entry for infection, and possible adjacent organ and vascular injuries during removal of the drains(47,48).

Placing a drain around the anastomosis increases morbidity. Intraperitoneal drains should not be placed unnecessarily and left for a long time. Extraperitoneal drains prevent hematoma formation especially around the anastomosis and reduces the possibility of leakage. Since there is no peritoneum around the anastomosis, bacteria that spread to the dead distance cannot be phagocytosed, and the resulting hematoma can be easily infected. Protection of extraperitoneal anastomoses with diverting stoma is among the recommendations (16,49).

The Rondelli study shows that the incidence of extraperitoneal anastomotic leakage is lower in patients with drainage, and that pelvic drainage reduces the rate of reoperation that may be required as a result of anastomotic leakage(50).

In Galandiuk's review of six RCTs, in a total of 1140 colorectal surgery patients, 573 with and 567 without drains, anastomotic leakage is 2% and 1%, radiological leakage is 3% and 4%, mortality is 3% and 4%, wound infection 5% and 5%, reoperation 6% and 5%, extra-abdominal complications 7% and 6% in patients with and without drains, respectively. In conclusion, the use of drains in colorectal anastomoses do not contribute to the results(51).

Intraoperative Bleeding and Blood Transfusion: While blood loss may impair the healing of the anastomosis by creating ischemia at the resection line, blood transfusion may induce immunological suppression, which increases the risk of serious postoperative infections, including anastomotic leakage(52). Intraoperative blood loss and perioperative blood transfusion are independently associated with an increased risk of leakage (12,23).

Intraoperative blood loss of 200 ml or more and intraoperative blood transfusion are independent risk factors associated with anastomotic leakages(9,12,19,20).

Intraoperative and Early Postoperative Vasopressor Use: Vasopressors are detrimental to splanchnic microcirculation. The blood supply of the enteral mucosa is impaired, decreased blood flow and hypoxia increase the rate of anastomotic leakage and may even cause systemic problems such as multiple organ failure. Zakrison examines the GIS anastomotic leakages, and 6 of 26 patients who have no evidence of leakage and use vasopressors in the intensive care unit in the early postoperative period develop leakage and vasopressors are identified as a risk factor. Exposure to vasopressors (which triples the risk of leakage) and its duration, the dose used, may be associated with leakage. As a result, the use of vasopressor drugs in the intensive care unit in the intra and/or early postoperative period, in high doses or without fluid replacement in hypovolemia, may be a risk factor for anastomotic leakages(53).

We planned an experimental rabbit study related to Zakrison's work. In our study, anastomotic burst pressures were found to be higher with increasing vasopressor dose, but no difference was found between hydroxyproline and collagen levels in tissue samples taken from the anastomosis line. This was explained by the use of vasopressors in the subjects without disturbing the hemodynamics and without a shock picture. Therefore, it was thought that shock, not the use of vasopressors, was responsible for anastomotic leakage. Although vasopressors seem to increase the risk of leakage as a result of splanchnic vasoconstriction, microcirculation disorder and local hypoxia, vasopressors used without shock increase blood supply in the anastomosis line by increasing cardiac output. In order to determine the effects of vasopressors on anastomotic leakages, it is recommended to conduct experimental studies to evaluate the anastomotic strength after vasopressor use by creating a picture of hypotension and shock in the operation(54).

Epidural Anesthesia: Sympathetic blockade with epidural anesthesia increases splanchnic and colonic blood flow, decrease colonic distension by increasing peristalsis. It increases oxygen perfusion of the anastomotic line in colorectal anastomoses. Epidural analgesia may facilitate the healing of the anastomotic line(55) and epidural anesthesia increase blood flow(56).

Epidural anesthesia and analgesia suppress the sympathetic stimulation in the intraoperative period, protecting the splanchnic circulation, suppressing the surgical stress, resulting in the use of lower doses of anesthetic and analgesics. In the postoperative period, both the preservation of splanchnic circulation and the use of local anesthetics and opioids provide effective analgesia, resulting in a reduction in surgical stress. As a result, paralytic ileus can be prevented, anastomosis healing is provided and the risk of leakage is reduced(57).

We investigated the effects of epidural anesthesia on anastomotic leakages in colorectal surgery in a rabbit model. Burst pressures were higher and the leakage rate was lower in the epidural anesthesia group. However, there was no difference in tissue collagen and hydroxyproline levels, which are indicators of anastomotic healing(58).

Surgical Team and Experience: The results of 4562 patients who are operated for colorectal cancer are followed, and the relationship between survival, case volume and specialization is investigated. A statistically significant correlation is found between surgeons with a high case volume (more than 50 per year) and specific specialization in colorectal surgery. Mortality and anastomotic leakage rates are lower in specific specialists compared to others. In addition, the rate of anastomotic leakage in laparoscopic colectomy is associated with the surgeon's low case volume, not the hospital case volume(59). There is an increase in surgical morbidity and mortality for colon cancer and a decrease in overall survival in hospitals with low patient volumes(60).

In the study of Damen et al., the results of colorectal surgery performed by four different surgeons are investigated. Two surgeons have higher rates and severity of anastomotic leakage. In conclusion, anastomotic leakage rates are accepted as an important quality indicator of surgical performance in colorectal surgery(25).

In contrast, the Krarup study reports no evidence that centralizing surgery in high-volume hospitals reduces the rate of anastomotic leakage(19).

Laparoscopic Surgery: Patient selection and surgeon's experience in laparoscopic colorectal surgery is essential. Anastomotic leakage rates are found to be 3% in laparoscopic colon surgery, 4% in open surgery, 7% in rectal surgery, and 8% in open surgery(61,62).

Open surgery and laparoscopic approach in colorectal cancer surgery do not differ in terms of leakage rate(63,64). Selection of low-risk patients may obscure the true impact of laparoscopic colorectal surgery on the leakage rate(19).

Precompression prior to stapler rings is a critical factor in successful anastomosis formation (65). This compression is accepted as a procedure that reduces the risk of leakage developing in the early postoperative period (28.6% in the group without precompression, 8.7% in the group that was applied). Precompression before the stapler rings is a risk factor. In addition, leakage developed in 26% of cases where more than three cartridges are used, and only in 9.9% of cases where one or two cartridges are used(66).

The transanal stent (TAS) reduces the intraluminal pressure at the anastomosis site and protects the anastomosis from watery stool and flatus when gastrointestinal motility develops. In the Kawada study, leakage develops in 10.2% of cases with TAS and in 23.1% of cases without TAS, and although it is not statistically significant, TAS kept for 5-7 days is found to be beneficial in reducing the leakage rate(66). However, another study reports that TAS does not reduce leakages(67).

Robotic Surgery: In patients with TMJ resection and stapled anastomosis, the rate of anastomotic leakage is 4% in the robotic group and 7% in the laparoscopic group. However, when three or more staple firings are required for rectal transection, the risk of leakage increases (≤ 2 firings 3.4%, ≥ 3 firings 10.7%). Transection of the rectum using one or two firings is performed at a higher rate (91%) in the robotic group compared to the laparoscopic group (60%). Multiple stapler firings for rectal transection have a significant effect on leakage. Robotic stapling simplifies the procedure, so that rectal transection requires less staple firing, resulting in a potential reduction in the incidence of leakage (68).

Laparoscopic vs Robotic Surgery: Laparoscopic and robotic surgery are performed on 278 patients with colorectal disease. Anastomotic leakage rate do not differ in both groups (Laparoscopic 10.8% and robotic 10.4%)(69).

In another study, the rates of leakage, autonomic dysfunction and resection margin positivity are found to be lower in robotic surgery than in laparoscopic surgery (70).

Diverting Stoma (Colostomy-Ileostomy): Some surgeons prefer diverting stoma in colorectal surgery, especially in LARs applied in middle and distal rectal tumors. This is not to prevent anastomotic leakage, but to reduce mortality and morbidity in leakage formation. The most common diverting stoma is loop ileostomy, but some prefer loop colostomy. Anastomotic leakage is found in 2.3% of ileostomy and 9.3% of colostomy(71).

Since anastomotic leakage develops in 76% of patients with three important risk factors in preoperative evaluations, it is recommended to use a diverting stoma in LARs when the patient has three or more risk factors (12).

Ultra LARs (ULARs) are seven times more likely to leak than anterior resections, but ULAR results with a deflecting stoma have equivalent leakage rates compared to other surgical procedures. The standard deflecting stoma in patients undergoing ULAR reduces the rate and severity of leakages(25). The use of a diverting stoma is a protective factor to reduce the clinical impact of leakages (72). The presence of diverting stoma is a factor in the low leakage rate(2,50).

C- FACTORS OF THE TUMOR

Tumor Size/Tumor Stage/Metastatic Tumor/Lymph Node Metastasis: Tumor-related factors that increase the rate of anastomotic leakage are tumor size $>3-4$ cm, advanced tumor stage, presence of distant metastases(24,73,74,75).

In Kawada study, tumor size >5.0 cm is defined as an independent risk factor for leakage(66).

In Park's study of 10477 patients, the presence of regional lymph node metastasis is determined as a risk factor for leakage, and tumor size, TNM stage are not found to be statistically significant(76).

In Üreyen's study, tumor size and TNM stage are determined as risk factors, and there is no difference in terms of lymph nodes(77). For anastomotic leakages, there are studies in which tumor stage is found to be related(78) and, on the contrary, unrelated(19).

Neoadjuvant Chemoradiotherapy: Despite the positive effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on tumor cells, radiation has several adverse effects on intestinal tissue and wound healing. Early effects of ionizing radiation therapy on the gut include mucosal destruction, damage to cellular compartments, increased apoptosis, fibroblast dysfunction leading to fibrosis, and changes in regulatory growth factors(79,80).

Neoadjuvant radiotherapy is an independent risk factor for leakage (15,20,21,68,72,75,81,82,83). The timing of surgery may affect anastomotic leakage after neoadjuvant chemoradiotherapy, and the risk is higher especially in patients who are operated within 11-17 days after radiotherapy(84).

However, several studies indicate that neoadjuvant chemoradiotherapy does not affect anastomotic leakage rates(24,85,86,87,88) and preoperative radiation is not a risk factor for leakage(89,90).

CONCLUSION

Anastomotic leakage is responsible for 30-50% of the mortality in colorectal surgery. There are many risk factors that affect anastomotic leakage and its treatment when it occurs. Surgeon's knowledge of the risk factors that cause anastomotic leaks can reduce leak rates.

REFERENCES

1. Soeters PB, de Zoete JPJGM, Dejong CHC, et al. Colorectal surgery and anastomotic leakage. *Dig Surg* 2002;19:150-155
2. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, et al. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Disease*, 2006;9:71-79
3. McDermott FD, Arora S, Smith J, et al. (on behalf of the joint ASGBI/ACPGI Anastomotic Leakage Working Group) PUBLICATION DATE March 2016 PUBLISHED BY Association of Surgeons of Great Britain and Ireland 35-43 Lincoln's Inn Fields, London
4. Mc Dermott FD, Heeney A, Kelly ME, et al. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br J Surg*. 2015;102(5):462-479
5. Audisio RA, Papamichael D. Treatment of colorectal cancer in older patients. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:716-725
6. Lipska MA, Bisset IP, Parry BR, et al. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J Surg* 2006;76(7):579-585
7. Midura EF, Hanseman D, Davis BR, et al. Risk factors and consequences of anastomotic leak after colectomy: a national analysis. *Dis Col Rec* 2015;58:333-338
8. Rudinskaite G, Tamelis A, Saladzinskas Z, Pavalkis D. Risk factors for clinical anastomotic leakage following the resection of sigmoid and rectal cancer. *Medicina* 2005;41(9):741-746
9. Telem DA, Chin EH, Nguyen SQ, et al. Risk factors for anastomotic leak following colorectal surgery: a case control study. *Arch Surg* 2010;145:371-376
10. Senagore AJ, Delaney CP, Madboulay K, et al. Laparoscopic colectomy in obese and nonobese patients. *J Gastrointest Surg* 2003;7:558-561
11. Mik M, Magdzinska J, Dziki L, et al. Relaparotomy in colorectal cancer surgery—Do any factors influence the risk of mortality? A case controlled study. *Int J Surg* 2014;12(11):1192-1197
12. Makela JT, Kiviniemi H, Laitinen S. Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2003;46:653-660
13. Phillips BR. Reducing gastrointestinal anastomotic leak rates: review of challenges and solutions. *Open Access Surgery* 2016;9:5-14
14. Nikolian VC, Kamdar NS, Regenbogen SE, et al. Anastomotic Leak after Colorectal Resection: A Population-Based Study of Risk Factors and Hospital Variation. *Surgery* 2017;161(6):1619-1627
15. Meyer J, Naiken S, Christou N, et al. Reducing anastomotic leak in colorectal surgery: The old dogmas and the new challenges. *World J Gastroenterol* 2019;25(34):5017-5025
16. Konishi T, Watanebe T, Kishimoto J, et al. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. *J Am Coll Surg* 2006;202(3):439-444
17. Holte K, Andersen J, Jakobsen DH, et al. Cyclo-oxygenase 2 inhibitors and the risk of anastomotic leakage after fast-track colonic surgery. *Br J Surg* 2009;96(6):650-654
18. Nelson RL, Gladman E, Barbateskovic M. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database System Rev* 2014;CD001181
19. Krarup PM, Jorgensen LN, Andreasen AH, et al. Danish Colorectal Cancer Group. A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery. *Colorectal Dis* 2012;14(10):e661-667
20. Gessler B, Eriksson O, Angenete E. Diagnosis, treatment, and consequences of anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2017;32:549-556
21. Braunschmid T, Hartig N, Baumann L, et al. Influence of multiple stapler frings used for rectal division on colorectal anastomotic leak rate. *Surg Endosc* 2017;31(12):5318-5326
22. Golub R, Golub RW, Cantu R, et al. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomosis. *J Am Coll Surg* 1997;184:364-372
23. Bertelsen CA, Andreasen AH, Jorgensen T, et al. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2010;12(1): 37-43
24. Nisar PJ, Lavery IC, Kiran RP. Influence of neoadjuvant radiotherapy on anastomotic leak after restorative resection for rectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2012;16:1750-1757
25. Damen N, Spilsbury K, Levitt M, et al. Anastomotic leaks in colorectal surgery. *ANZ J Surg* 2014;84(10):763-768
26. Neutzling CB, Lustosa SA, Proenca IM, et al. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery. 2012;Cochrane Database Syst Rev. CD003144
27. Alabaz Ö, Parsak C. Kolorektal cerrahide komplikasyonlar ve önlemleri. *İN: Ed's: Baykan A, Zorluoğlu A, Geçim E, Terzi C. Kolon ve Rektum Kanseri. Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği Yayınları, İstanbul, Ocak 2010;39:661-670*
28. Ricciardi R, Roberts PL, Marcello PW, et al. Anastomotic leak testing after colorectal resection: What are the data? *Arch Surg* 2009;144: 407-411
29. Griffith CD, Hardcastle JD. Intraoperative testing of anastomotic integrity after stapled anterior resection for cancer. *J R Coll Surg Edinb* 1990;35(2):106-108
30. Schiff A, Brady BL, Ghosh SK, et al. Intraoperative anastomotic leak rates and testing methodology in colorectal resection surgery. *J Surgery Surgical Res* 2016;2(1):048-054
31. Boyle NH, Manifold D, Jordan MH, et al. Intraoperative assessment of colonic perfusion using scanning laser Doppler flowmetry during colonic resection. *Journal of the American College of Surgeons* 2000;191(5):504-510
32. Mangano A, Fernandes E, Gheza F, et al. Near-infrared indocyanine green-enhanced fluorescence and evaluation of the bowel microperfusion during robotic colorectal surgery: A retrospective original paper. *Surg Technol Int* 2019;15;34:93-100
33. Vignali A, Gianotti L, Braga M, et al. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Dis Colon Rectum* 2000;43:76-82
34. Ris F, Liot E, Buchs NC, et al. Near-infrared anastomotic perfusion assessment network VOIR. Multicentre phase II trial of near-infrared imaging in elective colorectal surgery. *Br J Surg* 2018;105:1359-1367
35. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC. Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2001;88:400-404
36. Scott N, Jackson P, al-Jaberi T, et al. Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg* 1995;82(8):1031-1033
37. Krarup PM, Eld M, Jorgensen LN, et al. Selective matrix metalloproteinase inhibition increases breaking strength and reduces anastomotic leakage in experimentally obstructed colon. *Int J Colorectal Dis* 2017;32:1277-1284
38. Schardey HM, Joosten U, Finke U, et al. The prevention of anastomotic leakage after total gastrectomy with local decontamination. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Annals Surg*.1997;225(2):172-180
39. Stumpf M, Klinge U, Wilms A, et al. Changes of the extracellular matrix as a risk factor for anastomotic leakage after large bowel surgery. *Surgery* 2005;137:229-234
40. van't Sant HP, Weidema WF, Hop WC, et al. The influence of mechanical bowel preparation in elective lower colorectal surgery. *Ann Surg* 2010;251:59-63
41. Zmora O, Mahajna A, Bar-Zakai B, et al. Is mechanical bowel preparation mandatory for left-sided colonic anastomosis? Results of a prospective randomized trial. *Tech Coloproctol* 2006;10:131-135
42. Slim K, Vicaut E, Launay-Savary MV, et al. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on the role of mechanical bowel preparation before colorectal surgery. *Ann Surg* 2009;249:203-209
43. Wille-Jorgensen P, Guenaga KF, Matos D, et al. Preoperative mechanical bowel cleansing or not? an updated metaanalysis. *Colorectal Dis* 2005;7(4):304-310
44. Guenaga KF, Matos D, Wille-Jorgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011(9): CD001544
45. Bretagnol F, Slim K, Faucheron JL. Anterior resection with low colorectal anastomosis. To drain or not? *Ann Chir* 2005;130:336-339
46. Jesus EC, Karliczek A, Matos D, et al. Prophylactic anastomotic drainage for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;4:CD002100
47. Vagholkar K, Pawanarkar A, Vagholkar S, et al. Anastomotic dehiscence after colorectal surgery. *Int Surg J* 2016;3(3):1025-1027
48. Moloo H, Etzioni DA. Intraoperative adjuncts in colorectal surgery. *Surg Clin North Am* 2013;93:33-43

49. Peeters KCMJ, Tollenaar RAEM, Marijnen CAM, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg* 2005;92:211-216
50. Rondelli F, Bugiantella W, Vedovati MC, et al. To drain or not to drain extraperitoneal colorectal anastomosis? A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2014;16(2):O35-O42
51. Galandiuk S. To drain or not to drain. *Ann Surg* 2005;241:14-15
52. Miki C, Hiro J, Ojima E, et al. Perioperative allogeneic blood transfusion, the related cytokine response and long-term survival after potentially curative resection of colorectal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:60-66
53. Zakrisson T, Nascimento BA Jr, Tremblay LN, et al. Perioperative vasopressors are associated with an increased risk of gastrointestinal anastomotic leakage. *World J Surg* 2007;31(8):1627-1634
54. Adanir T, Nazlı O, Kara C, et al. The relationship between vasopressor dose and anastomotic leak in colon surgery: An experimental trial. *Int J Surg* 2010;8:221-224
55. Sala C, García-Granero E, Molina MJ, et al. Effect of epidural anesthesia on colorectal anastomosis: a tonometric assessment. *Dis Colon Rectum* 1997;40:958-961
56. Marret E, Remy C, Bonnet F; Postoperative Pain Forum Group. Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery. *Br J Surg* 2007;94:665-673
57. Başgül E, Ayhan B. Majör abdominal girişimlerde anestezi yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics* 2008;1(1):79-90
58. Adanir T, Nazlı O, Sencan A, et al. Effect of epidural anesthesia on anastomotic leakage in colonic surgery: Experimental study. *Turkish J Trauma Emergency Surg* 2012;18(1):5-10
59. Smith JA, King PM, Lane RH, et al. Evidence of the effect of 'specialization' on the management, surgical outcome and survival from colorectal cancer in Wessex. *Br J Surg* 2003;90:583-592
60. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Schrag D, et al. Association of hospital procedure volume and outcomes in patients with colon cancer at high risk for recurrence. *Ann Intern Med* 2003;139:649-657
61. Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, et al. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2)CD003432
62. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, et al. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2010;97:1638-1645
63. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: Short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2005;6:477-484
64. Lujan J, Valero G, Hernandez Q, et al. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. *Br J Surg* 2009;96:982-989
65. Nakayama S, Hasegawa S, Nagayama S, et al. The importance of precompression time for secure stapling with a linear stapler. *Surg Endosc* 2011;25:2382-2386
66. Kawada K, Hasegawa S, Hida K, et al. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection with DST anastomosis. *Surg Endosc* 2014;28:2988-2995
67. Bülow S, Bulut O, Christensen IJ, et al. Rectal Stent Study Group. Transanal stent in anterior resection does not prevent anastomotic leakage. *Colorectal Dis* 2006;8:494-496
68. Tejedor P, Sagias F, Nock D, et al. Advantages of using a robotic stapler in rectal cancer surgery. *Journal of Robotic Surgery* 2020;14:365-370
69. Cho MS, Baek SJ, Hur H, et al. Short and Long-Term Outcomes of Robotic versus Laparoscopic Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer A Case-Matched Retrospective Study. *Medicine* 2015;94(11):1-10
70. Du XH, Yao YM, Li R, et al. Does robotic rectal cancer surgery offer improved early postoperative outcomes? *Dis Colon Rectum* 2013;56:253-262
71. Ulrich AB, Seiler C, Rahbari N, et al. Diverting stoma after low anterior resection: more arguments in favor. *Dis Colon Rectum* 2009;52:412-418
72. Schneider PM, Vallbohmer D, Ploenes Y, et al. Evaluation of quality indicators following implementation of total mesorectal excision in primarily resected rectal cancer changed future management. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:903-909
73. Richards CH, Campbell V, Ho C, et al. Smoking is a major risk factor for anastomotic leak in patients undergoing low anterior resection. *Colorectal Disease* 2012;14(5):628-633
74. Park JS, Choi GS, Kim SH, et al. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. *Annals Surg* 2013;257(4):665-671
75. Eberl T, Jagoditsch M, Klingler A, et al. Risk factors for anastomotic leakage after resection for rectal cancer. *Am J Surg* 2008;196(4):592-598
76. Park JS, Huh JW, Park YA, et al. Risk factors of anastomotic leak age and long-term survival after colorectal surgery. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2890
77. Üreyen O, İlhan E, Dadalı E, et al. Evaluation of Factors Associated with Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery. *Turk J Colorectal Dis* 2018;28:129-135
78. Chang SC, Lin JK, Yang SH, et al. Long-term outcome of anastomosis leakage after curative resection for mid and low rectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2003;50(54):1898-1902
79. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, et al. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncology* 2003;4(9):529-536
80. Tibbs MK. Wound healing following radiation therapy: a review. *Radiotherapy and Oncology* 1997;42(2):99-106
81. Alves A, Panis Y, Trancart D, et al. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World J Surg* 2002;26(4):499-502
82. Ondrula DP, Nelson RL, Prasad ML, et al. Multifactorial index of preoperative risk factors in colon resections. *Dis Colon Rectum* 1992;35(2):117-122
83. Jung SH, Yu CS, Choi PW, et al. Risk factors and oncologic impact of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2008;51:902-908
84. Pettersson D, Cedermark B, Holm T, et al. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg* 2010;97:580-587
85. Kruschewski M, Rieger H, Pohlen U, et al. Risk factors for clinical anastomotic leakage and postoperative mortality in elective surgery for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:919-927
86. Garlipp B, Ptok H, Schmidt U, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal carcinoma: effects on anastomotic leak rate and postoperative bladder dysfunction after non-emergency sphincter preserving anterior rectal resection. Results of the Quality Assurance in Rectal Cancer Surgery multicenter observational trial. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395:1031-1038
87. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373:811-820
88. Marijnen CA, Kapiteijn E, van de Velde CJ, et al. Cooperative Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:817-825
89. de Paula TR, Simon H, Shah M, et al. Analysis of the impact of EEA stapler size on risk of anastomotic complications in colorectal anastomosis: does size matter? *Techniques in Coloproctology* 2020;24:283-290
90. Hu MH, Huang RK, Zhao RS, et al. Does neoadjuvant therapy increase the incidence of anastomotic leak age after anterior resection for mid and low rectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2017;19:16-26

Enfeksiyon Hastalıklarında Flowsitometri Uygulamaları

The applications of Flowcytometry in Infectious Diseases

Banu KARACA*0000-0003-1470-356X

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi: Banu KARACA

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi,

Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Basın Sitesi/Karabağlar-İzmir,Türkiye, 35360

E mail: banukaraca@yahoo.com

Öz

Flowsitometri, kullanımı giderek artan, tek hücre düzeyinde birden fazla parametrenin kısa sürede analiz edebilme olanağı sağlayan bir yöntemdir. Son yıllarda elektrik, floresan boyalar ve lazer teknolojilerindeki gelişmelere paralel olarak birçok laboratuvar ve klinik araştırmada kullanılmaktadır.

Lösemi immunofenotiplendirmesi aracılığı ile akut ve kronik lenfositler lösemisinin hızlı tanı ve tedavi takipleri, HIV enfeksiyonu tanı, takibi, organ yetmezliğinde B ve T hücre düzeyi tayini, kemoterapi alan kişilerde ve diğer immune yetmezliklerin takibinde yer almasının yanısıra apoptoz tayini, hücre siklus çalışmaları, ilaç çalışmaları, mikroorganizma saptama ve sayılarının tespiti gibi geniş alanlarda yeri vardır. Pandemi döneminde de COVID-19 olgularında enfeksiyonun immunopatogenezini açıklamak, tanı ve tedavi protokollerinin oluşturulması amacı ile T ve B hücre değişikliklerini belirlemede flowsitometri yöntemi yol gösterici olmaktadır. Bu olgularda T helper ve T supresor hücrelerde azalma dikkat çekici olup ciddi olgularda naive T helper sayısında artış saptanırken T bellek ve T regülör hücreler ise azalmaktadır. Bunun yanında COVID-19 seyrinde mortaliteyle direk ilişkili olan ARDS patogenezinde önemli olan sitokin fırtınasında rol alan doğal ve proinflatuar sitokinlerde görülen yükseklik yine flowsitometri yöntemi ile kısa sürede saptanabilmektedir. Bu çalışmada flowsitometri yönteminin genel prensipleri ve ve Enfeksiyon Hastalıkları pratiğinde kullanım alanları hakkında bilgi paylaşımı amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: flowsitometri, enfeksiyon, sitokin, T hücre, immunofenotiplendirme

Abstract

Flowcytometry method detecting multiparameters at a single cell level in short duration is being used widely in the past decade. With advance in electric, florescent dyes and laser systems, the technic can be used in laboratory and clinical researchs. Flowcytometry can diagnose leukemias (acute, chronic lenfocytic) by immunophenotyping, diagnose and assess acquired immune defficiency infections, B and T cell identification in organ insufficiency, following immune deficiencies such as chemotherapy patients. In addition the system is able to show apoptosis also available in cell cycling and drug studies also defining and enumeration of microorganisms. In COVID-19 pandemic era, in order to explain the immunopathogenesis of the disease and to perform diagnosis and therapy protocols of the infection flowcytometry method is used to detect changes in T and B cells. It is remarkable to see the decrease in T helper and T suppressor cells also in severe cases there will be an increase in naïve T helper cells while a decrease in T memory and T regulatuar cells.

Geliş Tarihi: 01/10/2022

Kabul Tarihi: 30/11/2022

The development of ARDS causes mortality in COVID-19 cases. Flowcytometry can detect the increase in natural and proinflammatory cytokines which cause cytokine storm that is important in pathogenesis of ARDS in COVID-19 patients. In this study it is aimed to share the general principles of the method and applications in Infectious Diseases Practice.

Keywords: Flowcytometry, infection, T cell, immunophenotyping
Flowsitometri son yıllarda kullanımı giderek artan, tek hücre düzeyinde birden fazla parametrenin kısa sürede analiz edilebildiği bir yöntemdir. Yaklaşık 50 yıldır kullanılmasına karşın elektrik sistemi, lazer sistemi ve immunolojideki ilerlemeler ile son dekada oldukça yol katetmiştir. Flowsitometri süspansiyon haline getirilmiş hücrelerin bir kanal boyunca lazer seviyesinden geçerken tek hücre seviyesinde incelenmesi esasına dayanır. Hücreleri büyüklük, granülarite ve floresans özelliklerine göre ayırıp kantitatif sonuç vermektedir. Hücre yüzeyinde yer alan ekstrasellüler ve intrasellüler moleküller bunları hedefleyen immunofloresan boyalar ile işaretlenmiş monoklonal antikorların kullanılmasıyla saptanabilmektedir (1).

Hücrelerin yüzey antijenlerinin tespiti, lösemi lenfoma tanı ve immunofenotiplendirilmesi, hematopoietik kök hücre sayılması, ITP, nötrofil fonksiyon defekti gibi hematolojik hastalıkların belirlenmesinde, immun yetmezlik teşhisi, organ transplantasyonu olgularında immunosupresyon takibi, kemoterapi etkinliğinin izlemi, allerjik patolojilerde, HIV sınıflandırılması ve takibi, minimal rezidüel hastalık tanısı, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri tanısı, çoklu ilaç direnci tayini, B ve T hücre subgruplarının tayini, DNA analizi, hücre döngüsü analizi, apoptoz tayini, mikroorganizma sayısı, parazit, mantar belirlenmesi, hücre kültüründe virus, bakteri, hücre sayımı, hücre fonksiyonları tayini, kromozom analizi, hücre içi sitokin tayini ve trombosit çalışmaları gibi çok geniş alanda kullanılabilir. Flowsitometri akut lösemilerde morfolojik değerlendirme ile birlikte antijen ekspresyonlarının tanımlanması ile hızlı ve kesin tanı sağlamaktadır(2).

COVID-19 enfeksiyonu 2019 Aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde başlayarak tüm dünyaya yayılarak pandemi haline dönüşmüştür. Özellikle yaşlı ve komorbid hastalığı olan bireylerde ağır pnömoni ve ARDS ile seyretmekte olup mortalite bu grupta daha yüksek görülmektedir. Enfeksiyonun immunopatogenezini açıklamak amacıyla araştırmacılar T ve B hücre değişikliklerini belirlemede genellikle flowsitometri yöntemini kullanmaktadırlar. Halen COVID-19 hastalığında konak immunitesi ile ilgili veri sınırlıdır. Ciddi olgularda lenfosit sayısında azalma, lökosit sayısında artma ve nötrofil/lenfosit oranında artış dikkat çekicidir. T helper ve T supresor hücrelerde azalma dikkat çekici olup ciddi olgularda naive T helper hücrelerinde artma görülürken bellek T hücrelerinde ve regulator T hücrelerinde azalma saptanır.

Yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmalarda lenfosit sayısında azalma ve CRP artışı bize inflamatuvar yanıtın tetiklendiğini işaret etmektedir. Doğal ve proinflamatuvar sitokinlerden IP-10, MCP-1, MIP-1A, TNF-alfa, IL-2, IL-7, IL-10 ve G-CSF de yükseklik saptanmıştır(3). Bunun yanında IL6 düzeyi yüksek olgularda mortalite artmaktadır. Patogenezde dikkati çeken durum lökosit değişiklikleri ve sitokin fırtınasının viral sepsisi indüklemesidir. Enfeksiyonun seyrindeki önemli mortalite nedeni olan ARDS'nin patogenezinde sitokin fırtınası suçlanmaktadır. Bu süreçten sorumlu olan IL 2,6,10 ve IF gamma parametrelerinin hücre düzeyinde tespiti ve buna göre tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi önemlidir (4).

COVID-19 özellikle T lenfosit grubunu etkilemektedir ve hastalığın erken döneminde takip, tanı ve tedavi protokolleri oluşturulmasında özellikle T lenfositlerin incelenmesi önem taşımaktadır. Bu konuda flowsitometri gelecek vaatmektedir.

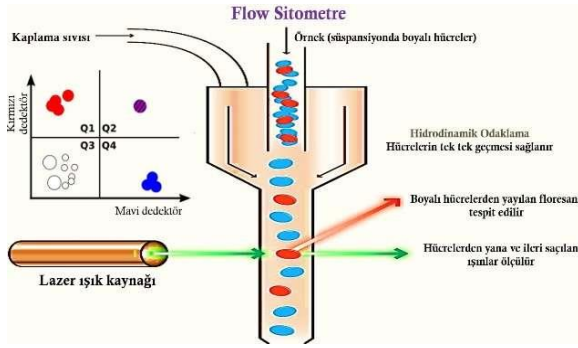
Çalışma Prensipleri

Flowsitometri sıvı bir sistem içinde bir ışık kaynağı içinden geçerken tek bir hücrenin, mikroorganizmanın, çekirdek veya kromozom kısmının optik ve floresan özelliklerini ölçebilmektedir(5). Hücrenin büyüklüğü, granülarite ve floresan özellikleri hücre analizi ve ayrıştırılmasında kullanılan parametrelere örnektir.

Flowsitometri cihazında temel olarak 3 sistem bulunur. Hidrolik sistem akış sistemidir, partiküllerin lazer önünden geçişi için taşıyıcı sistem görevi görür. Optik sistem, lazer önünden geçen hücrelerden açığa çıkan floresan saçılımın belirli filtreler ile toplanarak fotodedektöre aktarılmasında görev alır. Elektronik sistem ise elde edilen optik sinyalin foto multipliyer tüpler ile amplifiye edilerek elektrik sinyaline çevrilmesi ve analiz için bilgisayar sistemine aktarılmasından sorumludur.

Süspansiyon halinde olan veya süspansiyon haline getirilmiş olan örnekler floresan işaretli monoklonal antikorlarla direk veya indirek yolla işaretlenir. İşaretli hücrelerdeki floresanı açığa çıkarmak amacı ile güç kaynağı olarak lazer kullanılmaktadır. Bu kaynak için argon, krypton, helium-kadmium, helium-neon gibi ışık kaynakları kullanılabilir.

Akıcı sistemdeki kanalda partiküller tek sıraya dizilir, lazer ışını aynı anda tek hücreye düşer ve tek bir hücre analiz edilir. Işın öne doğru yayıldığında tipik olarak lazer ile aynı yönde 20 derece etrafa yayılan ışınlar forward scatter chanel (FSC) adı verilen bir lens yardımıyla toplanır. FSC dedektörü hücrenin boyutu ile ilgili bilgi verir. Eksitasyon çizgisine 90° açıyla yayılan ışığın ölçülmesi ise side scatter (SSC) olarak isimlendirilir ve hücrenin granüler özellikleri ve hücre içi yapısını gösterir (6).



Şekil 1: Flowsitometri çalışma prensibi (2).

Flowsitometri yöntemi çok kısa sürede binlerce hücreyi analiz ederek detaylı kantitatif sonuçlar vermektedir, bu araştırmacılara multiparametrik analiz imkanı sunmaktadır. Flowsitometri hücreleri fiziksel olarak birbirinden ayırt edebilmekte olup ileri analizlerde saf örnek elde etmek avantajını sağlar. Hücrelerin büyüklük ve granülaritesine göre, farklı floresan boya ile işaretlenmiş monoklonal antikolar kullanılarak, karşılaştırmalı analizlerin yanında hücre zarının geçirgenliği artırılarak yine floresan boya işaretli monoklonal antikolar aracılığı ile hücre içi antijen saptanabilmektedir.

Flowsitometrik çalışmalarda sıvı sistemi, optik sistemi, hücre ayırma, floresans özellikleri, kullanılan florokomları özellikleri, floresansın kompozisyon durumu çok ileri teknik ayrıntılar taşımaktadır. Verilerin analizi ise en kritik parametredir. Araştırılmak istenen hücre popülasyonunun tayini analizi yönlendirir. Bu yöntemin adı *gating* yani kapılama işlemidir. Tek grafikte birden fazla popülasyon seçilebilmektedir. Ölü hücreler ve debris analiz dışında bırakılmalıdır. En sık kullanılan kapılama stratejisi FSC/SSC diyagramı seçimidir. Kapılama çalışılacak hücre popülasyonunun sayısal ya da grafiksel ayrımı ile yapılır. Örneğin lenfosit popülasyonunu kapılandığında sonuçlar sadece bu popülasyonun verilerini yansıtacaktır.

Kullanım Alanları

Flowsitometri klinik uygulamalar, tıbbi ve biyoloji araştırmalarında geniş bir alanda kullanılmaktadır. En sık kullanıldığı yer hücre fenotipik özelliklerinin belirlendiği immünofenotiplendirmedir. Bunun yanında apoptoz ve hücre proliferasyonu belirleme, mikroorganizma sayı ve tür analizi, parazit, mantar saptanması, hücre kültüründe virus, bakteri ve hücre sayımı, nötral yağ içeriğinin belirlenmesi, bağlı klorofil içeriğine bağlı alt popülasyonların tür ve bireylerin belirlenmesi, alglere toksik madde etkileri, LC50 bulunması, alglere sitotoksik çalışmalarda ve ekotoksikoloji alanlarında kullanımı mevcuttur (2).

Kullanılan materyallere bakıldığı zaman periferik kan, kemik iliği, ince iğne aspirasyon örnekleri, bronkoalveoler lavaj sıvısı, beyin omurilik sıvısı gibi vücut sıvıları, gerektiği durumlarda solid doku örnekleri ve hücre kültüründe toplanan hücreler çalışılabilir.

Yaygın kullanımı olan protokoller hücre yüzeyinin ve intrasölüler antijenlerin boyanmasıdır. Hücre tiplendirme ve tanımlamada en çok kullanılan proteinler plazma membranı üzerinde yer alan hücre yüzey antijenleridir. Bu antijenler kolaylıkla elde edilebilen antikorlar yoluyla saptanabilmektedir. Özel işlemler kullanılarak hücre yüzey antijenlerinin stabilizasyonu, ardından hücre içine antikor girişi için hücre membranının geçirgen hale getirilmesi yoluyla intrasölüler proteinler de boyanabilmektedir.

Klinik Uygulama Alanları

İmmünofenotiplendirme

Miks hücre popülasyonu arasından özel bir hücre grubunun tanımlanmasında flowsitometri kullanılmaktadır.

Hematolojik lösemi ve lenfomaların tanısında kemik iliği aspirasyon direk bakısı, patoloji, gen analizinin yanında flowsitometri hızlı ve tek hücre düzeyinde analiz imkanı sağladığı için tanı ve takipte büyük önem taşımaktadır.

Hücre yüzey antijenleri için Cluster of Differentiation (CD) terimi kullanılmaktadır. Sonuç olarak ilgili antijeni taşıyan hücrelerin oranı yüzde (%) değer olarak verilmektedir.

İmmünofenotiplendirme yöntemi ile hücreler büyüklük ve granülaritelerine göre sınıflandırılır. Analizde canlı olmayan hücreler ve debris dışarda tutulmalıdır. Zayıf ifade edilen yüzey antijenleri tespit edilebilir. Birden fazla renkli florokrom boya kullanılarak hücre fenotipi ve gelişim evresi hakkında bilgi edinmemizi sağlar. Nadir görülen aynı anda birden fazla fenotipik (bifenotipik) olguların gözden kaçmasına engel olur.

Hematolojik malignitelere immünofenotiplendirme özellikle AML-ALL ayırımında ayırıcı tanı ve tedavi belirlemede önem taşır. Her iki hastalığın tedavi yaklaşımı tamamen farklıdır. Bunun yanında KLL tanısı ve B hücreli/T hücreli lösemi ayırıcı tanısında değerlidir (7,8,9,10,11,12,13,14).

İmmün yanıtta enfekte hücrelerin elimine edilmesinde nötrofillerin yanında yer alan sitotoksik lenfositlerdeki azalma proinflatuar sitokin fırtınasına neden olur ve bu COVID 19 hastalığının patogenezi açıklama kilit rol oynar. Flowsitometri yöntemi ile T helper, T sitotoksik lenfosit ve nötrofiller immünofenotiplendirilebilir. Dolayısı ile yüzde ve sayısal değerler verilebilmektedir bu bize tedavide yol göstericidir(15).

Hücre döngüsü çalışmaları Flowsitometri ile hücrelerin hangi bölünme fazında ne miktarda bulunduğu tespit edilebilmektedir

Diploid hücreler G0/G1 fazında yer alırken S fazındaki hücrelerin DNA içeriği diploid ile tetraploid hücreler arasında saptanır. G2 ve mitozdaki hücreler ise tetraploid olarak izlenir. S+G2+M fazındaki hücreler S fazı fraksiyonu (SPF) olarak tanımlanıp SPF nin yüksek olduğu durumlar, proliferasyon hızının yüksek olmasının belirteçidir. Malign hücrelerin analiz öncesinde ayrılabilmesi için belirli antijeni (B lenfoid tümörlerde CD19 vb) DNA'yı işaretlemeyen önce işaretlemek yardımcı olacaktır.

Hücre canlılığı çalışmaları Çalışılan popülasyonda hücre canlılığı önemli bir parametredir bunun nedeni ölü hücreler antikorlara bağlanarak yanlış pozitif sonuçlar verebilir. DNA boyası olan 7-AAD veya propidyum iyodür içeren farklı florokromlar kullanılarak canlı ve ölü hücreler kolaylıkla ayırd edilebilir. Canlı hücreler floresan vermezken ölü hücreler kullanılan florokromun özelliklerine göre farklı boyanmaktadır. Antikoagülan bir protein olan anti-Anneksin antikor floresan bir boya ile işaretlenerek apoptoz saptanabilir.

Kök hücre sayılması Kemik iliği nakli yapılmış hastalarda perifer kanından toplanan CD34 pozitif kök hücre sayılarak ürünün kalitesi belirlenir. Sitokin veya kemoterapötik ajanların CD34 pozitif hücre sayısını nasıl etkilediği tespit edilebilir. CD 34 sayımında mutlak sayısı bilinen parlak floresan veren boncuklar kullanılarak birim hacimdeki hücre sayısı hesaplanabilmektedir. Bazı eklemeler ile hücre canlılığı da değerlendirilebilmektedir.

Mezenkimal kök hücre tedavisi Kök hücreler kendilerini yenileyebilen ve en az 1 hücre tipine diferansiye olabilmeye yeteneğine sahip hücrelerdir. Kemik iliğinin yanı sıra vaskularizasyonu olan birçok dokudan elde edilebilmektedir. Bu tedavi birçok hastalığın yanında COVID-19 da alternatif tedavide kullanılmaya başlanmış olup mezenkimal kök hücre preparasyonunda flowsitometrinin önemi büyüktür. Hücre yüzey markerları tanımlanmış olan stem cell doku kaynakları ise umbilikal kord, kemik iliği, hematopoietik doku, osteoblast ve nöronlar olarak tanımlanmıştır. Burada mezenkimal kök hücreler CD73, CD90, CD105 markerlarını taşımakta ancak CD34, CD45, HLADR, CD14, CD11b, CD79a ve CD19 markerları taşımamaktadır(17).

İlaç çalışmaları Çoklu ilaç dirençleri tayin edilebilmektedir. Hematolojik kanserlerde çoklu ilaç direnci kemoterapiye yanıtızlığa neden olmaktadır. Çoklu ilaç direnci p-glikoprotein olarak bilinen ATP'ye bağımlı bir ilaç pompası aracılığıyla gelişmekte olup pgp gibi moleküllere karşı antikorların kullanılmasıyla çoklu ilaç direnci tespit edilir.

Mikrobiyolojik çalışmalar Mikroorganizmaların canlılığı, sayısı, identifikasyonu, patogeneze, antibiyotiklerin etki mekanizmaları ve duyarlılık çalışmalarında kullanılabilmektedir. Örneklerde toplam bakteri sayımı doğru ve hızlı bir şekilde yapılabilir. Özellikle üremesi zor ve uzun süre gerektiren bakteriler ile çalışıldığında spesifik floresan antikorlar kullanılarak *Haemophilus*, *Salmonella*, *Mycobacterium*, *Brucella*, *Branhamella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Legionella* gibi bakteriler 30 dakika gibi kısa sürede 1 ml'de 100 hücre gibi çok az miktarda bakteri saptanabilmektedir(6,18,19,20).

Yine mantar çalışmalarında *Candida albicans* yüzey antijenleri spesifik antikorlar aracılığı ile saptanabilmektedir. Parazit alanında ise *Cryptosporidium* ookist duvarına spesifik antikorlar kullanılarak flowsitometri ve mikrobiyolojik çalışma karşılaştırılmış ve flowsitometrik analizin daha hassas olduğu bildirilmiştir(21). Yüzey antijenleri veya enfekte hücrelerde bulunan viral antijenler de saptanabilmekte ayrıca virusların kantitatif antijen tayini de yapılabilmektedir. Çalışılan viruslar içinde *Simian virus 40*, *CMV*, *HBV*, *HCV*, *HIV*, *HHV* bulunmaktadır(6). Özellikle immune suprese hastalarda görülen enfeksiyonların hızlı tanı ve tedavi yönlendirmesinde bakteri, mantar ve viral enfeksiyonların kısa sürede tanımlanabilmesi ve duyarlılık paternlerinin tespiti flowsitometri yöntemi ile mümkündür ancak henüz rutin kullanıma girmemiştir.

Apoptoz apoptotik hücreler flowsitometrik analiz ile hızlı ve sayısal olarak incelenebilmektedir. Plazma membran değişiklikleri, aktif kaspaz-3 saptanması ve DNA fragmentasyonu gibi farklı yaklaşımlar kullanılabılır.

İntraselüler ve ekstraselüler sitokin saptanması İmmün floresan boyalar ile işaretlenmiş antikorlar kullanılarak hedeflenen moleküller bu yöntem ile saptanabilmektedir.

COVID-19 enfeksiyonunda IL-2,6,10 ve IF gamma'nın düzeyleri ile hastalık ciddiyeti arasında korelasyon bildirilmektedir (15,16). Bu proinflatuar sitokinler özellikle ARDS gelişiminde rol almaktadırlar. Tedavi seçenekleri düşünüldüğünde sitokin tayini interlökin antagonist tedavi seçimini yönlendirmektedir. Flowsitometri burada erken dönemde sitokin düzeyini kısa sürede saptaması nedeniyle hayati önem arzeder. Bunun yanında Wang ve arkadaşları 60 COVID-19 olgusunda yaptıkları çalışmada CD4, CD8, CD16-56 (NK belirteçleri), CD19 ve 20 (B hücre belirteçleri) düzeylerini tedavi öncesi ve sonrası periyotta flowsitometri yöntemiyle çalışmışlar ve bu olgularda CD4, 8, B hücre ve NK hücre düzeylerinde azalma saptamışlar. Tedavi sonrasında ise %67 oranında CD8 ve B hücre düzeylerinde yükselme olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar periferik lenfosit alt grup değişikliklerinin COVID-19 da görülebileceğini ve CD8 düzeyinin hastalığın ciddiyeti ve tedavi etkinliğini ölçmede kullanılabileceğini belirtmişlerdir (16).

Gajendra S ve arkadaşlarının derlemesine göre hematolojik maligniteler heterojen bir grup olup farklı klinik, morfolojik, immunofenotipik, genetik ve moleküler özellik göstermektedirler. Flowsitometri bu aşamada hızlı, güvenilir veriler sağlamakta, sadece tanıda değil, prognoz belirleme ve tedavi takibinde de önemlidir. Tanıda kullanılan moleküller ve genetik yöntemler özel referans laboratuvarları ve yüksek düzeyde teknik ekibe gereksinim göstermektedir bu nedenle morfoloji ve immunofenotiplendirme tanıda esas yöntemlerdir (13).

Flowsitometri yöntemi hızlı olması ve tek hücre düzeyinde bilgi sağlaması nedeniyle önem taşımakta olup son yüzyıl içinde anlamlı düzeyde ilerleme kaydedilmiştir. Maliyet, kompleks yapısı ve duyarlılığının yükseltilmesi için bilimsel çalışmalar devam etmektedir.

Adan A ve arkadaşlarının yaptıkları derlemede ise yeni kullanıma giren daha etkili QD (quantum dots) gibi yeni florokrom boyalar ve mikrofluidik flowsitometre gibi yüksek teknolojik açılımlar temel bilimleri, tıp ve biyomedikal alanlarda kullanımını daha da yaygınlaştıracaktır ve bilim insanları için yeni çalışmalar açısından ilham kaynağı olmaya devam edecektir (1).

Flowsitometri yöntemi hematolojik malignitelerin tanısında başta olmak üzere pekçok hastalığın ve enfeksiyon hastalığının tanı, takip, prognoz belirleme, klinik ve labotaruvar araştırmalar için kullanılmaktadır. Analizlerin bilimsel olarak değerli veri sağlaması için deneyimli teknik ekip, cihaz kalibrasyonları ve bakımının önemli olması kadar standardize edilmiş yöntemlerin kullanılması esastır. Flow sitometrik analiz aynı zamanda ileriki dönemlerde immünoterapiler için hedeflerin belirlenmesinde yol gösterici olacaktır.

COVID 19 enfeksiyonunun patogeneğinde halen açık olmayan noktalar bulunmasına karşın özellikle ARDS ve mortalitenin sitokin fırtınası ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu bilgiye dayanarak tedavi kararlarının hızla verilebilmesi için sitokin tayini, T lenfositlerin subgroup analizleri ve immunofenotiplendirilmesi hastalığın tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve prognozun öngörülmesinde hayati değere sahiptir.

Kaynaklar

1. Adan A, Alizada G, Kiraz Y, Baran Y, Nalbant A. Flowcytometry: basic principles and applications. *Crit Rev Biotechnol*, 2017;37(2):163-176.2017.
2. Kanev MO, Muranlı FDG. Flowsitometri ve kullanım alanları. *SAÜ Fen Bil Der* 20. cilt, 1. Sayı, 33-38, 2016.
3. Cossarizza A, Biasi SD, Guaraldi G et al. SARS CoV-2, the virus that causes COVID-19: Cytometry and the new challenge for global health. *Cytometry Part A*, 97A:340-343.2020.
- 4- Qin C, Zhou L, Hu Z et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, published ahead of print March 12,2020.<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
5. Macey MG. Principles of flowcytometry. *Flowcytometry: principles and applications* In: Macey MG ed. Totowa (NJ): 1-15.2010. Humana Press.
6. Dündar G. Mikrobiyolojide Flow sitometrinin yeri In: Deniz G, Yılmaz MT, Yıllar G. Flowsitometri ve Tıpta Kullanımı. 121-143. 2004. İstanbul Ün. Deneyel Tıp Araştırma Enst. İmmunoloji Anabilim Dalı.
7. Bilgiç Gazioğlu S. Genel Bilgiler. In: Deniz G, Yanıkaya Demirel G. Akan Hücre Ölçer. 9-14. 2014. Yelken Yayıncılık.
8. Craig FE, Foon KA. Flowcytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood*. 111(8),3941-67. 2008.
9. Aydın A, Özerol İH. Lösemi ve lenfomaların irdelenmesi ve teşhisinde Flowsitometrik immün tip tayini. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 3(2), 1996.
10. Peters JM, Ansari MQ. Multiparameter Flowcytometry in the diagnosis and management of acute leukemia. *Arch Pathol Lab Med*. Vol 135, January 2011.
11. Dalva K. Hematolojide akım sitometri kullanımı. *Moleküler Hematoloji ve Sitogenetik Alt Komitesi Temel Moleküler Hematoloji Kursu*. 73-86. 2004.
12. Chen X, Cherian S. Acute myeloid leukemia immunophenotyping by flowcytometric analysis. *Clin Lab Med* 37: 753-769. 2017.
13. Gajendra S. Flowcytometry in acute leukemia. *Clin Oncol. Review*. Volume 1: 1166. 2016.
14. Van Lochem EG, van der Velden VHJ, Wind HK, Te Marvelde JG, Wester daal NAC, Van Dongen JJM: Immunophenotypic Differentiation patterns of normal hematopoiesis in human bone marrow: Reference patterns for age related Changes and Disease induced shifts *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)* 60B:1-13 .2004.
- 15- Kuppalli K and A.L. Rasmussen. A glimpse into the eye of the COVID-19 cytokine storm. *EBioMedicine*, published by the Lancet. Commentary, Vol:55 May, 2020. 102789.
16. Wang F, Nie J, Wang H, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1762-1769. doi:10.1093/infdis/jiaa150
- 17-Sousa BR, Parreria RC, Fonseca EA et al. Human adult stem cells from diverse origins: An overview from multiparametric immunophenotyping to clinical applications. Review. *Cytometry Part A*, 85 A. Journal of International Society for advancement of cytometry.43-77.2014.
18. Clarke RG, Pinder CA. Improved detection of bacteria by flowcytometry using a combination of antibody and viability markers. *J. Appl. Microb* 84:577,1998.
19. Shapiro M. Flowcytometric approaches to clinical microbiology. *Labmedica*, 4:20,1990.
20. Srikumar R, Chin CA, Vachon V. Monoclonal antibodies specific to porin of *Haemophilus influenza* type B: Localization of their cognate epitopes and tests of their biological activities. *Mol. Microb* 6:665,1992.
21. Vesey G, Griffiths KR, Gauci MR, Deere D, Williams KL, Veal DA. Simple and rapid measurement of *Cryptosporidium* excystation using flowcytometry. *Int Y. Parasitol* 27:1353.1997.