



# EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ

## MEDICAL JOURNAL OF AEGEAN CLINICS

Cilt /No: 61

Sayı/No: 2

Ağustos / August 2023

### İÇİNDEKİLER/CONTENTS

#### KLİNİK ÇALIŞMALAR/ CLINICAL TRIALS

1. Hastane Çalışanlarında Hepatit B, C ve HIV Seropozitifliğinin Değerlendirilmesi

Tuba Tatlı KIŞ ve Ark.

2. Kliniğimizde Vulva Biyopsisi Yapılan Hastalarda Vulvar Patolojilerin Dağılımı

Mustafa ŞENGÜL ve Ark.

3. The Relationship Between Ejection Fraction and Level Of Serum Nesfatın-1 in Patients with Congestive Heart Failure

Perihan ÖZKAN GÜMÜŞKAYA ve Ark.

4. Klinik Örneklerden Üretilen *Serratia marcescens* İzolatlarının Dağılımı ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları

Kübra CAN KURT ve Ark.

5. Effectiveness Of Taraxacum Officinale In Rat Tissue Damage Caused By Doxorubicin

Özlem KARA ve Ark.

6. Obez Hastalarda Alt Ekstremitte Cerrahisinde Spinal Anestezi Öncesi Ultrason Rehberliğinde Girişim Yeri Tespitinin İşlem Kolaylığı, Başarısı ve Güvenliği Üzerine Etkisi

İrem GÜR TÜRKAN ve Ark.

7. Herbal Product/Drug Usage Habits of Patients Applying to the Pain Clinic

Erkan ÖZDURAN ve Ark.

8. Non-Valvüler Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Direkt Oral Antikoagülan Kullanımına Bağlı İstenmeyen Olayların

Değerlendirilmesi Ve Risk Skorlama Modellerinin Öngördürücülüğünün Belirlenmesi

Abdullah Kadir DOLU ve Ark.

9. Obsesif Kompulsif Bozuklukta Aile Uyumu ve Klinik Değişkenler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Rıza Gökçer TULACI ve Ark.

10. Clinical and Radiological Outcomes of Acute Type V Acromioclavicular Joint Dislocations Treated with the Cortical Button Fixation Method

Burak Orhan KANDEMİR ve Ark.

11. Myocardial Involvement And Incidence Of Myocarditis In SARS CoV-2 Patients

Barış DÜZEL ve Ark.

12. Risk Factors for Mortality in Critically Ill Patients Aged  $\geq$  80 Years

Bişar ERGÜN ve Ark.

13. Evaluation of Cases with Positive Surgical Margins after Diagnostic Excisional Procedures in Cases with Cervical Dysplasia

İlker ÇAKIR ve Ark.

14. Frequency and Effects of Aeroallergens in Children With Rhinitis Symptoms

Özge ATAY ve Ark.

15. Başarısız ERKP Nedeni ile Opere Edilen Hastalarda Cerrahi Sonuçlarımız: Tek Merkez Deneyimi

Haldun KAR ve Ark.

16. Retrospective Analysis of Patients Diagnosed with Aortic Dissection in the Emergency Department

Osman Sezer ÇINAROĞLU ve Ark.

17. A Comparison Of Immunophenotyping And Pathological Examination Data In Cases With A Preliminary Diagnosis Of Acute Leukemia

Banu KARACA ve Ark.

18. The Prognostic Role Of HALP Score In Patients Treated With Transcatheter Aortic Valve Implantation

Mustafa Azmi SUNGUR ve Ark.

19. Grade I,II Endometrioid Tip Endometrial Adenokarsinomlarda Melf Paterni Ve Mikrosatellit İnstabilite İlişkisi

Tuğba KARADENİZ ve Ark.

# 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

**Ashlı 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. (1963-2012)***

# **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 KARACAM- Dokuz Eylül Ünv. Hastanesi, Göğüs Cer. ABD.**  
**Doç. Dr. Kenan KARBEYAZ- Eskişehir Osmangazi Ünv. Adli Tıp A.B.D.**  
**Doç. Dr. İbrahim KARAMAN -Erciyes Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji A.B.D.**  
**Prof. Dr. Ali KARAKUZU- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Dermatoloji Kliniği**  
**Doç. Dr. Kaan KATIRCIOĞLU- İ.K.Ç.Ünv.A.E.A.Hast., Anesteziyoloji Reanimasyon Kliniği**  
**Uzm. Dr. Uğur KOCA - İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD.**  
**Doç. Dr. Kuntay KOKANALI -SBÜ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi**  
**Prof. Dr. Gülnihal KUTLU – Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Nöroloji ABD.**  
**Prof. Dr. Mehmet KÖSEOĞLU- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Biyokimya Laboratuvarı**  
**Prof. Dr. Mehmet KIZILKAYA- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Kliniği**  
**Prof. Dr. Yakup KUMTEPE-Erzurum Atatürk Ünv., Kadın Doğum Kliniği**  
**Doç. Dr. Levent METE- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Psikiyatri Kliniği**  
**Prof. Dr. Okay NAZLI- Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Genel Cerrahi ABD.**  
**Prof. Dr. Haşim OLGUN- Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Çocuk Kardiyoloji ABD.**  
**Prof. Dr. Orhan OYAR- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Radyoloji**  
**Doç. Dr. Ali ÖLMEZOĞLU- Celal Bayar Ünv. Tıp Fakültesi Radyasyon Onkoloji**  
**Prof. Dr. F. Esra ÖZER -Muğla Sıtkı Koçman Ünv. Neonatoloji Kliniği**  
**Prof. Dr. Behzat ÖZKAN- İstanbul Medeniyet Ünv., Çocuk Endokrinoloji**  
**Prof. Dr. Peter PETROS- UNSW Academic Dept. Of Surgery St Vincent's Clinical School, University of Western Australia**  
**Prof. Dr. Ercan PINAR- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., KBB Kliniği**  
**Dr. Öğrt. Üyesi Ercan SARUHAN - Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Tıbbi Biyokimya AD.**  
**Prof. Dr. İlknur AKYOL SALMAN -Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Göz Kliniği**  
**Doç. Dr. Taylan Özgür SEZER -Ege Ünv. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D.**  
**Prof. Dr. İbrahim Muhittin ŞENER- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Ortopedi Kliniği**  
**Uzm. Dr. Atilla ŞENCAN- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast.,Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği**  
**Op. Dr. Bekir TATAR- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., KBB Kliniği**  
**Doç. Dr. Fatma TATAR- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Genel Cerrahi Kliniği**  
**Doç. Dr. Mesut TAHTA- İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji A.B.D.**  
**Prof. Dr. Yusuf TAMAM- Dicle Ünv. Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Kliniği**  
**Doç. Dr. Cengiz TAVUSBAY- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Genel Cerrahi Kliniği**  
**Doç. Dr. Cihan TUĞRUL- Hitit Ünv. Kadın Hast. A.B.D**  
**Doç. Dr. Tuba TUNCEL- İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı**  
**Doç. Dr. Nesrin TÜRKER- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., İntaniye Kliniği**  
**Op. Dr. Dilek UYSAL- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Kadın Doğum Kliniği**  
**Prof. Dr. Harun ÜÇÜNCÜ- Muğla Sıtkı Koçman Ünv.,KBB ABD.**  
**Prof. Dr. Erden Erol ÜNLÜER- Uşak Ünv. A.E.A.Hast., Acil Tıp ABD.**  
**Prof. Dr. Nurettin ÜNAL- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast.Çocuk Kardiyolojisi**  
**Prof. Dr. Bülent ÜNAL -Osman Gazi Üniversitesi, Genel Cerrahi A.B.D.**  
**Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Gökhan ÜNSAL -Adnan Menderes Ünv. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D.**  
**Dr. Öğr. Üyesi İkin 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. Yayınlanan makalelerde konu ile ilgili en yüksek etik ve bilimsel standartlarda olması ve ticari kaygılarda olmaması şartı gözetilir. Yayın için gönderilen çalışmalar; orijinal, başka bir dergide değerlendirme sürecinde olmayan ve daha önce basılmamış olması koşullarıyla kabul edilir.

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

## BİLİMSEL SORUMLULUK

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

## ETİKSEL SORUMLULUK

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

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

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

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

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

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

## İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

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

## YAZIM DİLİ

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

## TELİF HAKKI BİLDİRİMİ

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

## YAZI TİPLERİ

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

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

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

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

## YAZI GÖNDERİMİ

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

#### **Dergi makaleleri için örnek**

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

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

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

#### **Kitaptan konu için örnek**

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

#### **Kitap için örnek**

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

#### **İLETİŞİM**

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 sunularının 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 yayımlanmamış ve şu anda başka bir dergi veya herhangi bir yayıncıda değerlendirme altında olmamalıdır.
- Makalenin yayımlanması ile ilgili diğer yazar onaylarından gönderen yazar sorumludur.
- Belirli bir kurum tarafından desteklenen yazılar için gerekli kurum onayının alınmasından yazarlar sorumludur.
- Yazarların bilimsel ve etik sorumluluğu yazarlara aittir.

Yazar Adı Soyadı \_\_\_\_\_ İmza \_\_\_\_\_ Tarih \_\_\_\_\_

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

Klinik İzole Sendromda Multipl Skleroz Dağınısında Manyetik Rezonans Görüntülemenin Belirleyicisi 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\*\*\*\*\*

e-mail adresi: [alibige@gmail.com](mailto: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](http://www.tdk.gov.tr)) should be predicated on Turkish manuscripts. All spelling and grammar mistakes in the submitted articles, are corrected by the editor without changing the data presented.

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

## COPYRIGHT STATEMENT

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

## ARTICLE TYPES

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

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

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

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

## MANUSCRIPT SUBMISSION

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Format for journal articles:**

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

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

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

**Format for Chapter from a book:**

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

**Format for Books and Monographs:**

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

**COMMUNICATION**

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 yayımlanmamış ve şu anda başka bir dergi veya herhangi bir yayıncıda değerlendirme altında olmamalıdır.
- Makalenin yayımlanması ile ilgili diğer yazar onaylarından gönderen yazar sorumludur.
- Belirli bir kurum tarafından desteklenen yazılar için gerekli kurum onayının alınmasından yazarlar sorumludur.
- Yazıların bilimsel ve etik sorumluluğu yazarlara aittir.

Yazar Adı Soyadı \_\_\_\_\_ İmza \_\_\_\_\_ Tarih \_\_\_\_\_

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

**Klinik İzole Sendromda Multipl Sklerozda Dönüşümde Manyetik Rezonans Görüntülemenin Belirleyici Rolü**

Ali BİGE\*0000-0212-4444-0717

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

\*\*  
\*\*\*\*\*  
\*\*\* \*\*\*\*\*

**Yazma Adresi: Ali BİGE**

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

Gsm: 0532\*\*\*\*\*  
e-mail adresi: [alibige@gmail.com](mailto:alibige@gmail.com)

## KLİNİK ÇALIŞMALAR/ CLINICAL TRIALS

1. Hastane Çalışanlarında Hepatit B, C ve HIV Seropozitifliğinin Değerlendirilmesi.....	89
<i>Evaluation of Hepatitis B, C and HIV Seropositivity in Healthcare Workers</i>	
Tuba Tatlı KIŞ, Şükran KÖSE	
2. Kliniğimizde Vulva Biyopsisi Yapılan Hastalarda Vulvar Patolojilerin Dağılımı.....	94
<i>Distribution of Vulvar Pathologies in Patients Performed Vulva Biopsy in Our Clinic</i>	
Mustafa ŞENGÜL, Selcen KUNDAK, Hüseyin AYDOĞMUŞ, Halime Şen SELİM, Sezer GÜL, Serpil AYDOĞMUŞ	
3. The Relationship Between Ejection Fraction and Level Of Serum Nesfatin-1 in Patients with Congestive Heart Failure.....	100
<i>Konjestif Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda nesfatin ile Ejeksiyon Fraksiyonu İlişkisi</i>	
Perihan OZKAN GÜMÜŞKAYA, Ozgur ALTUN, Nur KARAKUTUK YUZTAŞ, Neslihan ÖZSOY, Semih KALYON, Mustafa ÖZCAN, Pınar Saner DEMİR, Ayşe Selcen PALA, Yucel ARMAN, Tufan TUKEK	
4. Klinik Örneklerden Üretilen Serratia marcescens izolatlarının Dağılımı ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları.....	105
<i>Distribution and Antimicrobial Susceptibilities of Serratia marcescens Strains Isolated from Clinical Samples</i>	
Kübra CAN KURT, Edip TOKUÇ, Muhyedin Abdurahman ZİYAD, Sinem ÖZDEMİR, Ayşe CEYLAN KILINÇ ARSLAN, Merve ÇİHAN, Emrah GÜREL, Nevriye GÖNÜLLÜ, Bekir S. KOCAZEYBEK, Hrisi BAHAR TOKMAN	
5. Effectiveness Of Taraxacum Officinale In Rat Tissue Damage Caused By Doxorubicin.....	111
<i>Doxorubicin'in Neden Olduğu Siçan Doku Hasarında Taraxacum Officinale'nin Etkinliği</i>	
Özlem KARA , Asuman KİLLİTÇİ	
6. Obez Hastalarda Alt Ekstremitte Cerrahisinde Spinal Anestezi Öncesi Ultrason Rehberliğinde Girişim Yeri Tespitinin İşlem Kolaylığı, Başarısı ve Güvenliği Üzerine Etkisi.....	117
<i>The Effect of Ultrasound-Guided Detection of the Site of Intervention on the Ease, Success and Safety of the Procedure Before Spinal Anesthesia in Obese Patients in Lower Extremity Surgery</i>	
İrem GÜR TÜRKAN, Senem GİRGİN, Murat AKSUN, Birzat Emre GÖLBOYU, Nagihan KARAHAN	
7. Herbal Product/Drug Usage Habits of Patients Applying to the Pain Clinic.....	124
<i>Ağrı Kliniğine Başvuran Hastaların Herbal Ürün/İlaç Kullanma Alışkanlıkları</i>	
Erkan ÖZDURAN, Yüksel ERKİN, Volkan HANCI, Leyla İYİLİKÇİ, Edip GÖNÜLLÜ, Oktay Faysal TERTEMİZ, Müge Mercan KARA	
8. Non-Valvüler Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Direkt Oral Antikoagülan Kullanımına Bağlı İstenmeyen.....	133
<i>Olayların Değerlendirilmesi Ve Risk Skorlama Modellerinin Öngördürücülüğünün Belirlenmesi</i>	
<i>Evaluation Of Adverse Events Related To Direct Oral Anticoagulant Usage In Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation And Determining The Prediction Of Risk-Scoring Models</i>	
Abdullah Kadir DOLU, Filiz AKYILDIZ AKÇAY, Uğur KOCABAŞ, Selcen YAKAR TULÜCE	
9. Obsesif Kompulsif Bozuklukta Aile Uyumu ve Klinik Değişkenler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	140
<i>Investigation of the Relationship Between Family Accommodation and Clinical Variables In Obsessive-Compulsive Disorder</i>	
Rıza Gökçer TULACI, Simge Nur KURT KAYA	
10. Clinical and Radiological Outcomes of Acute Type V Acromioclavicular Joint Dislocations.....	147
<i>Treated with the Cortical Button Fixation Method</i>	
<i>Kortikal Düğme Fiksasyon Yöntemiyle Tedavi Edilen Akut Tip V Akromiyoklavikular Eklem Çıkıklarının Klinik ve Radyolojik Sonuçları</i>	
Burak Orhan KANDEMİR, İhsan AKAN, Tayfun BACAĞSIZ, Merve GURSOY, Tuğrul BULUT	
11. Myocardial Involvement And Incidence Of Myocarditis In SARS CoV-2 Patients.....	151
<i>SARS CoV-2 Hastalarında Miyokard Tutulumu Ve Miyokardit İnsidansı</i>	
Barış DÜZEL, Emre Emrah DEMİRCİ	
12. Risk Factors for Mortality in Critically Ill Patients Aged ≥ 80 Years.....	158
<i>80 Yaş Ve Üstü Yoğun Bakım Hastalarında Mortalite İle İlişkili Risk Faktörleri</i>	
Bişar ERGÜN, Volkan HANCI	
13. Evaluation of Cases with Positive Surgical Margins after Diagnostic Excisional Procedures in Cases with Cervical Dysplasia.....	163
<i>Servikal Displazi Bulunan Olgularda Tanısal Eksizyonel İşlemler Sonrası Cerrahi Sınır Pozitifliği Olan Olguların Değerlendirilmesi</i>	
İlker ÇAKIR, Enes TAYLAN, Orhan Temel, Tuğba KARADENİZ, Muzaffer SANCI, Selçuk ERKİLİNÇ	
14. Frequency and Effects of Aeroallergens in Children With Rhinitis Symptoms.....	170
<i>Rinit Semptomları Olan Çocuklarda Aeroalerjenlerin Sıklığı ve Etkileri</i>	
Özge ATAY, Demet CAN	
15. Başarısız ERKP Nedeni ile Opere Edilen Hastalarda Cerrahi Sonuçlarımız: Tek Merkez Deneyimi.....	177
<i>Our Surgical Outcomes in Patients Operated For Failed ERCP: Single Center Experience</i>	
Haldun KAR, Hakan ÇAMYAR, Feyyaz GÜNGÖR, Halis BAĞ, Ahmet ER , Emine Özlem GÜR, Osman Nuri DİLEK	
16. Retrospective Analysis of Patients Diagnosed with Aortic Dissection in the Emergency Department.....	182
<i>Acil Serviste Aort Diseksiyonu Tanısı Alan Hastaların Retrospektif Analizi</i>	
Osman Sezer ÇINAROĞLU, Ejder Saylav BORA, Hüseyin ACAR, Mehmet Göktuğ EFGAN, Deniz ÇINAROĞLU, Serkan BİLGİN	
17. A Comparison Of Immunophenotyping And Pathological Examination Data In Cases With A Preliminary Diagnosis Of Acute Leukemia.....	188
<i>Akut Lösemi Ön Tanılı Hastalarda Flowsitometri Yöntemi İle İmmunofenotiplendirme ve Patolojik Verilerin Karşılaştırılması</i>	
Banu KARACA, Alpay ARI, Güliz ÖZKÖK, Oktay BİLGİR	
18. The Prognostic Role Of HALP Score In Patients Treated With Transcatheter Aortic Valve Implantation.....	192
<i>HALP Prognostik Skorunun Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu İşlemi Uygulanan Hastalardaki Prognostik Değeri</i>	
Mustafa Azmi SUNGUR, Gönül ZEREN, Aylin SUNGUR, Ali KARAGÖZ, Tuğba ÇETİN, Ozan TEZEN, Fatma CAN, Can Yücel KARABAY	
19. Grade I,II Endometrioid Tip Endometrial Adenokarsinomlarda Melf Paterni Ve Mikrosatellit İstabilite İlişkisi.....	198
<i>The Relationship Of Melf Pattern And Microsatellit Instability in Grade I, II Endometrioid Type Endometrial Adenocarcinoma</i>	
Tuğba KARADENİZ, Canan KELTEN TALU, Gökşen GÖRGÜLLÜ, Muzaffer SANCI	

## Hastane Çalışanlarında Hepatit B, C ve HIV Seropozitifliğinin Değerlendirilmesi

### Evaluation of Hepatitis B, C and HIV Seropositivity in Healthcare Workers

Tuba Tatlı KIŞ\* 0000-0001-6952-3748

Şükran KÖSE\*\* 0000-0002-4228-1213

\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir

\*\* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Yazışma Adresi:** Tuba TATLI KIŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenışehir/İzmir

E-mail: [tubatatli@hotmail.com](mailto:tubatatli@hotmail.com)

Geliş Tarihi: 09/08/2022

Kabul Tarihi: 25/11/2022

#### Öz

**Giriş:** Sağlık çalışanları, infekte kan ve kan ürünlerine maruz kalma riskine sahip olduğundan kan ürünlerine temas ile bulaşan infeksiyon hastalıkları için risk altındadır. Çalışmamızda, ikinci basamak bir hastane çalışanlarında hepatit B virüs (HBV), hepatit C virüs (HCV) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) seropozitifliğinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya Şırnak ilinde ikinci basamak bir hastanede çalışan 345 sağlık personeli dahil edildi. Sağlık çalışanlarından alınan serum örneklerinde, anti-HIV, anti-HCV, HBsAg ve anti-HBs pozitifliği ELISA yöntemiyle (Roche®, Mannheim, Germany) çalışıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 345 sağlık çalışanın 122'si (%35,3) kadın, yaş ortalaması 32,2 (22 - 60) yıl idi. Sağlık çalışanlarının 66'sı (%19,1) hekim, 98'i (%28,4) hemşire/ebe, 36'sı (%10,4) sağlık teknisyeni, 40'ı (%11,5) temizlik görevlisi olarak görev yapmaktaydı. Sağlık çalışanlarının 105'i (%30,7) hasta ile direkt teması olmayan diğer sağlık çalışanı grubundaydı. Çalışmaya dahil edilen 345 sağlık çalışanın 6'sında (%1,7) HBsAg pozitifliği, 302'sinde (87,5) antiHBs pozitifliği saptandı. Kadınlarda antiHBs pozitifliği erkeklere kıyasla daha yüksek oranda saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.01$ ). Otuz beş yaş altı sağlık çalışanlarında 35 yaş üzeri gruba kıyasla HBsAg pozitifliği daha düşük oranda saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.011$ ). Sağlık çalışanlarında anti-HCV ve anti-HIV pozitifliği saptanmadı.

**Sonuç:** Sağlık çalışanlarının HBV, HCV ve HIV seropozitifliği açısından taranması önem arz etmektedir. HBV'ye duyarlı personelin aşılama programına alınması ve sağlık çalışanlarına HBV, HCV ve HIV bulaş yolları, korunma yöntemleri ile ilgili düzenli eğitim verilmesi önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit B, Hepatit C, HIV, Seropozitiflik

#### Abstract

**Introduction:** Healthcare workers are at risk for blood-borne infectious diseases, as they are at risk of exposure to infected blood and blood products. In our study, we aimed to investigate HBV, HCV and HIV seropositivity in secondary care hospital workers.

**Material and Method:** 345 healthcare professionals working in a secondary care hospital in Şırnak province were included in the study. Anti-HCV, anti-HIV, HBsAg and anti-HBs positivity were studied ELISA method (Roche®, Mannheim, Germany) in serum samples taken from healthcare workers.



**Results:** 345 healthcare workers were included in the study. 122 of them (35.3%) were female, the average age was 32.2 (22 - 60) years. Of the healthcare workers, 66 (19.1%) were physicians, 98 (28.4%) were nurses / midwives, 36 (10.4%) were health technicians, 40 (11.5%) were working as cleaning staff. 105 (30.7%) healthcare professionals were in the group of other healthcare workers who didn't have direct contact with the patient. HBsAg positivity was found in 6 (1.7%) of the 345 healthcare workers included in the study, and anti-HBs positivity was found in 302 (87.5%). AntiHBs positivity was higher in women compared to men, and this difference was statistically significant ( $p<0.01$ ). HBsAg positivity was found to be lower in healthcare workers under the age of 35 compared to the group over the age of 35, and this difference was statistically significant ( $p=0.011$ ). Anti-HCV and anti-HIV positivity was not detected in any of the healthcare professionals.

**Conclusion:** It is important to screen healthcare workers for HBV, HCV and HIV. HBV sensitive personnel should be included in the vaccination program and regular training should be given on HBC, HCV and HIV transmission ways and prevention methods to healthcare workers.

**Keywords:** Hepatitis B, Hepatitis C, HIV, Seropositivity

## Giriş

Sağlık çalışanları, mesleki olarak birçok risk ve tehlikeyle karşılaşmaktadır. Kan ve kan ürünlerine temas ile bulaşan infeksiyon hastalıkları bu risklerin en önemlilerindedir (1). Özellikle hepatit B virusu (HBV), hepatit C virusu (HCV) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) bu grupta en sık karşılaşılan etkenlerdendir. HBV infeksiyonu ve sekelleri önemli bir sağlık sorunudur (2). Dünyada yaklaşık 240 milyon kişinin HBV yüzey antijeni (HBsAg) taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir (3). Türkiye, HBV sıklığında coğrafi farklılıklar göstermekle birlikte orta ile düşük endemite gösteren bir ülkedir (4). Türkiye'de HBsAg pozitif vakaların oranı yaklaşık % 4'tür ve 3,5 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (5). Sağlık çalışanlarında ise bu oranın 1,5 - 2 kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir (6). HCV, kronik karaciğer hastalıklarının önemli nedenlerinden biridir. Dünyada yaklaşık 71 milyon kronik enfekte birey olduğu ve bunların 1,2 milyonunun infeksiyonlarının farkında bile olmadığı tahmin edilmektedir (7). HCV seroprevalansı dünyada %0.5-2, Türkiye'de ise bu oran sağlık çalışanlarında %1,6 olarak raporlamıştır (8). 2021 yılı sonu itibarıyla 84.2 (64.0–113.0 ) milyon bireyin HIV ile enfekte olduğu, bunların yaklaşık 40 (33.6–48.6) milyonunun öldüğü, 38 milyon (31,6 - 44,5 milyon) kişinin HIV ile enfekte yaşamakta olduğu bildirilmektedir (9). Tüm dünyada HIV olgularının %2,5'inde HBV ve HCV virüsü infeksiyonlarının ise %40'ında sağlık çalışanları için mesleki temas söz konusu olmaktadır (10). Bu çalışmada ikinci basamak bir hastanede sağlık çalışanlarındaki HBV, HCV ve HIV seropozitifliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntemler

Şırnak ili Silopi Devlet Hastanesi çalışanlarının 2018-2019 yıllarında arşivlenen sağlık tarama kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya 345 sağlık çalışanı dahil edilmiştir. Sağlık çalışanları görevlerine göre hekim, hemşire/ebe, sağlık teknisyeni (anestezi, ameliyathane, röntgen, laboratuvar, diş, acil tıp teknisyeni), temizlik personeli ve hasta ile direkt temas olmayan "diğer" çalışanlar (tıbbi sekreter, biyolog, teknik servis, memur, şoför, eczacı, güvenlik görevlisi, mutfak çalışanı) olarak gruplara ayrılmıştır. Sağlık çalışanlarından alınan serum örneklerinde, anti-HCV, anti-HIV, HBsAg ve anti-HBs, ELISA yöntemiyle (Roche®, Mannheim, Germany) çalışılmıştır.

Bu çalışma için, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 14.09.2020 tarih ve 2020/11-1 karar numarası ile etik onay alınmıştır.

## İstatistiksel analiz

Çalışmamızın istatistiksel analizi için IBM SPSS Statistics 25.0 Programı kullanılmıştır. Nümerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorv-Smirnov ( $n\geq 50$ ) testiyle değerlendirilmiştir. Nümerik değişkenler ortalama olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare (Fisher's exact) testiyle incelenmiştir. Önemlilik durumunda ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmeli Dunn testi kullanılmıştır. P değeri  $<0.05$  düzeyi anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen sağlık çalışanlarının 122'si (%35,3) kadın, yaş ortalaması 32,2 (22 - 60) yıl idi. Sağlık çalışanlarının 66'sı (%19,1) hekim, 98'i (%28,4) hemşire/ebe, 36'sı (%10,4) sağlık teknisyeni, 40'ı (%11,5) temizlik görevlisi olarak görev yapmaktaydı. Sağlık çalışanlarının 105'i (%30,7) hasta ile direkt temas olmayan diğer sağlık çalışanıydı. Bu grupta; 44 (%12,7) tıbbi sekreter, 1 (%0,28) biyolog, 7 (%2,02) teknik servis elemanı, 19 (%5,5) memur, 6 (%1,7) şoför, 3 (%0,8) eczacı ve 25 (%7,2) güvenlik görevlisi vardı. Çalışmaya dahil edilen 345 sağlık çalışanından 6'sında (%1,7) HBsAg pozitifliği, 302'sinde (87,5) anti-HBs pozitifliği saptandı. Çalışmamıza dahil edilen sağlık çalışanlarında anti-HCV ve anti-HIV pozitifliği saptanmadı. HBsAg pozitifliği olan sağlık çalışanlarının 2'si (%0,5) hemşire, 1'i (%0,28) sağlık teknisyeni, 1'i (%0,28) temizlik personeli ve 2'si (%0,5) diğer sağlık çalışanı grubundaydı. Çalışanlar meslek gruplarına göre değerlendirildiğinde, HBsAg pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Anti-HBs pozitifliği hekimlerin 63'ünde (%95,4), hemşirelerin 92'sinde (%93,8), sağlık teknisyenlerinin 35'inde (%97,2), temizlik personellerinin 33'ünde (%82,5), diğer sağlık çalışanlarının 79'unda (%75,2) saptandı. Anti-HBs, sağlık çalışanlarının 43'ünde (%12,5) negatif saptandı. Hasta ile direkt temas olmayan diğer sağlık personeli grubunda çalışmadaki diğer gruplara kıyasla anti-HBs negatiflik oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p<0.01$ ).

Çalışmaya dahil edilen sağlık çalışanlarının 122'si (%35,3) kadındı. Cinsiyete göre HBsAg pozitifliğinde fark saptanmadı. Ancak kadınların 113'ünde (%92,6), erkeklerin 189'unda (%84,8) anti-HBs pozitifliği saptandı. Kadınlarda anti-HBs pozitifliği erkeklere göre daha yüksek oranda saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.034$ ). Çalışmaya dahil edilen sağlık çalışanlarının 69'u (%20) acil serviste, 104'ü (30,1) cerrahi birimlerde, 96'sı (%27,8) dahili birimlerde, 49'u (%14,2) yoğun bakım ünitesinde ve 27'si (7,8) idari birimlerde çalışmaktaydı. İdari birimlerde çalışanların çalışmadaki diğer gruplara kıyasla anti-HBs pozitiflik oranı istatistiksel olarak anlamlı düşük idi ( $p=0.047$ ). HBsAg pozitifliği 35 yaş ve altı grupta ( $n=265$ ) 2 (%0,75) kişide görülürken, 35 yaş üzeri sağlık çalışanlarında ( $n=80$ ) 4 kişide (%5) saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.011$ ). AntiHBs pozitifliğine bakıldığında benzer şekilde AntiHBs 35 yaş ve altı grupta ( $n=265$ ) 244 (%92) kişide, 35 yaş üzeri grupta ( $n=80$ ) 58 (%72) kişide saptandı. Otuz beş yaş altı grupta antiHBs daha yüksek oranda pozitifliği ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.01$ ). Sağlık çalışanlarının viral hepatit B serolojisi Tablo-1'te gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Sağlık çalışanlarının Viral Hepatit B Serolojisi

Meslek Gruplarına Göre Viral Hepatit Serolojisi	HBsAg pozitifliği sayı(%)	P değeri	Anti-HBs pozitifliği sayı(%)	P değeri
Doktor (n=66)	-	$p>0.05$	62 (%93,9)	$p>0.05$
Hemşire (n=98)	2 (%2,0)		93 (%94,9)	
Sağlık Teknikeri (n=36)	1 (%2,7)		33 (%91,6)	
Temizlik Personeli (n=40)	1 (%2,5)		33 (%82,5)	
Diğer (n=105)	2 (%1,9)		81 (%77,1)	
Cinsiyete Göre Viral Hepatit Serolojisi		$p>0.05$		$p=0.034$
Erkek (n=223)	3 (%1,3)		189 (%84,8)	
Kadın (n=122)	3 (%2,5)		113 (%92,6)	
Yaş gruplarına göre viral hepatit serolojisi		$p=0.011$		$p<0.01$
≤35 yaş (n=265)	2 (%0,75)		244 (%92)	
>36 yaş (n=80)	4 (%5)		58 (%72,5)	

## Tartışma

Sağlık çalışanları, infekte kan ve kan ürünlerine maruziyet sonucu bulaşan birçok infeksiyöz etken açısından risk altındadır. Çalışmamızda ikinci basamak bir hastane sağlık çalışanlarında HBV, HCV ve HIV seropozitifliği araştırılmıştır. Çalışmamıza dahil edilen 345 sağlık çalışanının %1,7'sinde HBsAg pozitifliği, %87,5'inde anti-HBs pozitifliği saptanmış olup anti-HCV ve anti-HIV pozitifliği saptanmamıştır. Dünyada sağlık çalışanlarında HBV, HCV ve HIV infeksiyonu seroprevalans çalışmalarına bakıldığında; DSÖ her yıl yaklaşık 35 milyon sağlık çalışanında, 2 milyon perkütan yaralanmanın 66.000 HBV, 16.000 HCV ve 1000 (200-5000) HIV infeksiyonuna neden olduğunu raporlamıştır (11,12). Hindistan'da yapılan bir çalışmada, sağlık çalışanlarının sırasıyla %14,4 ve %1,4'ünde HBV ve HCV infeksiyonları raporlanmıştır (13). Bu çalışmada HBV ve HCV infeksiyonlarının yüksek oranda diş hekimleri, hemşire, diyaliz ünitesi personeli, laboratuvar personeli ve doktorlarda saptandığı raporlanmıştır (13). Ülkemizde sağlık çalışanlarında yapılmış olan seroprevalans çalışmalarında HBsAg seropozitifliği, Korkmaz ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada %0,9, Kepenek E.'nin yapmış olduğu çalışmada %0,8, Özgüler ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada %3,1, Köse ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada %1,3, Gülaçtı ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada %4, Bekçibaşı ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada %4,9 olarak raporlanmıştır (14-19). Bizim çalışmamızda sağlık çalışanlarının %1,7'sinde HBsAg pozitif saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda anti-HBs pozitifliğini Köse ve ark. %86, Korkmaz ve ark. %86, Kepenek E. %86,7, Bekçibaşı ve ark. %87,3 olarak bildirmişlerdir (14,15,17,19). Bizim çalışmamızda anti-HBs pozitifliği %87,5 olarak raporlanmış olup literatürde yapılmış benzer çalışmalar ile uyumlu sonuçlanmıştır. Çalışmamızda anti-HBc total çalışılmadığından anti-HBs pozitifliğinin ne kadarının aşılınmaya bağlı olduğu bilinmemektedir. Çalışmamızda 345 kişinin 33'ü (%9,5) HBV'ye karşı duyarlıydı. Oranlara bakıldığında en yüksek HBV seronegatifliği hasta ile direkt temas olmayan sağlık çalışanında %24,7 olarak saptanmış olup bu farklılık çalışmadaki diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlıydı. Çalışmamızda HBV seronegatifliği ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile benzer sonuçlanmıştır (14,15).

Cinsiyete göre değerlendirildiğinde, HBsAg pozitifliği ve AntiHBs pozitifliği arasında cinsiyet farkının olmadığını belirten çalışmalar olmakla birlikte (17), erkek cinsiyette AntiHBs pozitiflik oranını daha yüksek raporlayan çalışmalar da mevcuttur (16). Bizim çalışmamızda farklı olarak HBsAg pozitifliğinde fark yok iken AntiHBs pozitifliği kadınlarda anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır ( $p=0.034$ ). Doğan ve ark.'nın yaptığı çalışmada çalışmamıza benzer şekilde kadınlarda AntiHBs oranı anlamlı yüksek raporlanmıştır (8).

HBV aşısı 1998 yılında, ülkemizde ulusal çocukluk çağı aşı takvimine eklenerek uygulanmaya başlanmıştır (20).

Çalışmamızda yaşa göre HBsag ve AntiHBs pozitifliği değerlendirildiğinde 35 yaş üstü yaş grubunda, 35 yaş ve altı yaş grubuna kıyasla HBsAg pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p=0.011$ ). Benzer şekilde 35 yaş ve altı yaş grubunda, 35 yaş üstü yaş gruba kıyasla anti-HBs pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p<0.01$ ). Bu farkın sebeplerinden biri HBV aşısının ülkemizde çocukluk çağı rutin aşı programına eklenmiş olması olabilir.

Çalışmamızın yapıldığı bölge HBV açısından endemik bir bölgedir. Ancak çalışmaya dahil edilen sağlık çalışanlarında HBsAg pozitifliği %1,7 saptanmıştır. Ülkemizde Şanlıurfa'da yapılan bir çalışmada endemik bölgede yapılmasına rağmen çalışmamıza benzer şekilde sağlık çalışanlarında HBsAg pozitiflik oranı %1,8 olarak raporlanmıştır (21). Bu durumun sağlık çalışanlarının risk altında oldukları ve aşı ile korunulabilen bir hastalığa karşı aşı bilinci durumları ile alakalı olabileceği düşünüldü.

Sağlık çalışanlarında anti-HCV seropozitifliği üzere yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde Hollanda'da 729 sağlık çalışanının dahil edildiği bir çalışmada anti-HCV pozitifliği %0,14 olarak raporlanmıştır (22). Etiyopya'da yapılan ve 408 sağlık çalışanının dahil edildiği bir çalışmada anti-HCV pozitifliği %0,7 (23), Mısır'da yapılan ve 717 sağlık çalışanının dahil edildiği bir çalışmada ise %0,31 olarak raporlanmıştır (24). Ülkemizde yapılan 30 hastane ve 12931 sağlık çalışanının dahil edildiği bir çalışmada anti-HCV seropozitifliği %0,05 olarak raporlanmıştır (12). Bizim çalışmamızda anti-HCV pozitifliği saptanmamıştır.

DSÖ verilerine göre 2019 yılı sonu itibariyle 76 milyon bireyin HIV ile infekte olduğu, bunların yaklaşık 33 milyonunun öldüğü, 38 milyon (31,6 - 44,5 milyon) kişinin HIV ile infekte yaşamakta olduğu bildirilmektedir (9). Ülkemizde yapılan birçok çalışmada, sağlık çalışanlarında anti-HIV pozitifliği saptanmamıştır (8,13,14,18, 25,26). Bizim bulgularımız da ülkemizden bildirilen çalışmalarla uyumluydu.

#### **Sonuç**

Sağlık çalışanları, infekte kan ve kan ürünlerine maruz kalma riskine sahip olduğundan bu yolla bulaşan infeksiyon hastalıkları için risk altındadır. Bu hastalıkların başında HBV, HCV ve HIV infeksiyonları gelmektedir. Çalışmamızda ikinci basamak bir hastane çalışanlarında HBV, HCV ve HIV seropozitifliği değerlendirilmiş olup, hastanemizde hepatit B'ye karşı yüksek bağışıklık oranı saptanmıştır. Anti-HCV ve anti-HIV pozitifliği saptanmamıştır. Bu hastalıklara karşı sağlık çalışanlarının korunması önemlidir. Sağlık çalışanlarının HBV, HCV ve HIV açısından taranması, HBV'ye duyarlı personelin aşılama programına alınması, HBV, HCV ve HIV için bulaş yolları ve korunma yöntemleri ile ilgili düzenli eğitim verilmesi önem arz etmektedir.

#### **Teşekkür**

Yazarlar çalışmanın istatistiksel analizinde emeği geçen Gülden Hakverdi' ye teşekkür eder.

## Kaynaklar

1. Kesmez Can F, Can A, Sezen S, Tekin E. Erzurum Palandöken Devlet Hastanesi çalışanlarında HBV, HCV ve HIV seroprevalansı. *Çağdaş Tıp Dergisi* 2018;8(4):322-325.
2. Andreani T. HBV-carriers: when is monitoring and surveillance sufficient? (point of view). *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011 Dec;35(12):813-8.
3. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatology* 2017;67(2):370-398.
4. Papastergiou V, Lombardi R, MacDonald D, Tsochatzis E.A. Global epidemiology of hepatitis B virus (HBV) infection. *Current Hepatol Rep* 2015;14:171-8.
5. Ay P, Torunoglu MA, Com S et al. Trends of hepatitis B notification rates in Turkey, 1990 to 2012. *Eur Surv Rep* 2013;18(47):20636.
6. Demir İ, Kaya S, Demirci M, Arıdoğan Cicioğlu B. Isparta ili sağlık personelinde hepatit B virus seropozitifliğinin araştırılması. *İnfeksiyon Derg* 2006; 20(3):183-7.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018 Aug;69(2):461-511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026. Epub 2018 Apr 9.
8. Doğan Y, Koç İ, Doğan S, et al. İkinci Basamak Bir Hastanedeki Sağlık Çalışanlarının HBV, HCV ve HIV Seroprevalansları. *Mustafa Kemal Tıp Dergisi* 2015;6(22):14-18.
9. WHO. HIV/AIDS Data and Statistics. 17.10.2022 tarihinde <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids> adresinden erişildi.
10. Mbaisi EM, Ng'ang'a Z, Wanzala P, Omolo J. Prevalence and factors associated with percutaneous injuries and splash exposures among health-care workers in a provincial hospital, Kenya, 2010. *Pan Afr Med J* 2013;14:10.
11. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. 17.10.2022 tarihinde <https://www.who.int/publications/i/item/9241562072> adresinden erişildi.
12. Hosoglu S, Akalin S, Sunbul M, Otkun M, Ozturk R. Occupational Infections Study G. Healthcare worker compliance with universal precautions in Turkey. *Med Hypotheses* 2011;77(6):1079-82.
13. Kashyap B, Tiwari U, Prakash A. Hepatitis B virus transmission and health care workers: epidemiology, pathogenesis and diagnosis. *Ind J Med Special* 2018;9(1):30-5.
14. Korkmaz P, Çevik-Çağlan F, Aykın N et al. Bir Devlet Hastanesindeki Sağlık Çalışanlarında Hepatit A, B, C ve HIV İnfeksiyonu Seroprevalansı. *Klimik Dergisi* 2013;26(2):64-7.
15. Kepenek E. Hastane Çalışanlarında Hepatit B, Hepatit C ve HIV Virüsünün Seroprevalans Durumlarının İncelenmesi. *Selcuk Med J* 2017; 33(3):45-49.
16. Özgüler M, Saltık-Güngör L, Kaygusuz T, Papila Ç. Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Çalışanlarında Hepatit A, Hepatit B, Kızamık ve Kızamıkçık Seroprevalansı. *Klimik Dergisi* 2016;29(1):10-4.
17. Köse H, Temoçin F. İkinci basamak bir devlet hastanesi çalışanlarında hepatit A, B ve C serolojisinin irdelenmesi. *Ortadoğu Tıp Derg* 2019;11(2):155-160.
18. Gülaçtı U, Üstün C, Arlier R, Turan M. Elazığ Harput Devlet Hastanesi. Çalışanlarında Hepatit B ve C Seroprevalansı. *Konuralp Tıp Dergisi* 2013;5(3):5-8.
19. Bekçibaşı M, Üzel A. Sağlık Çalışanlarında Hepatit A, Hepatit B, ve HIV İnfeksiyonu Seroprevalansı. *ANKEM Derg* 2016;30(3):97-101.
20. Gülcü S, Arslan S. Çocuklarda Aşı Uygulamaları: Güncel Bir Gözden Geçirme. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2018;8(1):34-43.
21. Ceylan M. R. , Çelik M. , Gürbüz E. , Esmer F. , Koç S. Sağlık Çalışanlarında Hepatit A, Hepatit B, Hepatit C ve HIV Seroprevalansı. *OTJHS*. 2022; 7(3): 420-424.
22. Zaaier HL, Appelman P, Frijstein G. Hepatitis C virus infection among transmission-prone medical personnel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(7):1473-7.
23. Demsiss W, Seid A, Fiseha T. Hepatitis B and C: Seroprevalence, knowledge, practice and associated factors among medicine and health science students in Northeast Ethiopia. *PLoS One* 2018 May 15;13(5):e0196539.
24. Abdelwahab SF, Hashem M, Galal I et al. Incidence of hepatitis C virus infection among Egyptian healthcare workers at high risk of infection. *J Clin Virol* 2013 May;57(1):24-8.
25. Keçik Boşnak V, Karaoğlan İ, Namıdurdu M, Şahin A. Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi sağlık çalışanlarında hepatit B, hepatit C ve HIV seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2013;19(1):11-4.
26. Köse Ş, Atalay S, Arslan F, Ersan G. The Prevalance of HBV, HCV and HIV Among Healthcare Workers in a Dental Hospital. *Viral Hepatitis Journal* 2014;20(2):75-77.

## *Kliniğimizde Vulva Biyopsisi Yapılan Hastalarda Vulvar Patolojilerin Dağılımı*

### *Distribution of Vulvar Pathologies in Patients Performed Vulva Biopsy in Our Clinic*

Mustafa ŞENGÜL\* 0000-0002-9129-4336

Selcen KUNDAK\*\* 0000-0001-6061-925X

Hüseyin AYDOĞMUŞ \*0000-0002-4273-7882

Halime Şen SELİM\*0000-0002-9545-6873

Sezer GÜL\* 0000-0002-7946-8356

Serpil AYDOĞMUŞ\* 0000-0003-4134-5059

\*Izmir Kâtip Celebi University, Department of  
Gynecology and Obstetrics.

\*\*University of Health Sciences Izmir Dr. Behcet Uz  
Children's Research and Training Hospital  
Department of Dermatology

**Yazışma Adresi:** Mustafa SENGÜL

Izmir Kâtip Celebi University, Department of  
Gynecology and Obstetrics

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

**Araştırma;** 14.Uludağ Gynecology and Obstetrics  
Winter Congressas March 2019 da sözlü bildiri  
olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 10.01.2023

Kabul Tarihi: 25.03.2023

#### Öz

**Amaç:** Vulvar dermatozlar inflamatuvar, enfeksiyöz, malign lezyonlar ve pigmenter değişikliklerden oluşan heterojen bir gruptur. Vulvar lezyonların tanı ve sınıflandırması hem jinekologlar hem de dermatologlar için zorluk oluşturmaktadır. Bu çalışmanın amacı kliniğimizde alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi ile doğrulanan vulvar lezyonların rölatif sıklığını belirlemektir.

**Yöntem:** Bu retrospektif çalışmada, 2012-2022 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde vulvar biyopsi yapılan 579 hastanın verileri değerlendirildi. Vulvar dermatozlar histopatolojik sonuçlara göre sınıflandırıldı.

**Bulgular:** En sık görülen vulvar lezyon liken sklerozus et atrofikus (%19,3) idi, bunu kondiloma aküminata (%18,6) liken simpleks kronikus (%9,8) ve skuamöz hiperplazi (%9,1) izledi. Olguların %7,5'inde hiperkeratoz, akantoz gibi nonspesifik histopatolojik bulgular saptandı.

**Sonuç:** Vulvar dermatozların klinik tanısı ile neoplastik ve inflamatuvar hastalıkların ayırıcı tanısı klinisyenler için zorlayıcı olabilir. Vulvar benign ve malign hastalıkların kaşınıtı gibi benzer semptomları olması nedeni ile bu olguların ayırıcı tanısında vulvar biyopsi ile ortaya konulan histopatolojik tanı olguların yönetiminde ve tedavisinde önem arz etmektedir. Bu nedenle vulvar patolojilerin teşhisinde uzmanlaşmış patoloğlar vulvar hastalıkların yönetiminde kritik bir rol oynamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Vulvar dermatoz, histopatoloji, klinik tanı

#### Abstract

**Aim:** Vulvar dermatoses are heterogeneous group consisting of inflammatory, infectious, malignant lesions and pigmentary changes. For all these reasons, diagnosis and classification of vulvar lesions pose difficulties for both gynecologists and dermatologists. The aim of this study is to determine the relative frequency of vulvar lesions confirmed by histopathologic examination of biopsy samples in our clinic.

**Methods:** In this retrospective study, the data of 579 patients who underwent vulvar biopsy in Izmir Kâtip Celebi University University Atatürk Training and Research Hospital between 2012-2022 were evaluated. Vulvar dermatoses were classified according to histopathological results.

**Results:** The most common vulvar lesion was lichen sclerosus et atrophicus (19,3%) followed by condyloma acuminata (18,6%) lichen simplex chronicus (9,8%) and squamous hyperplasia (9,1%). Nonspecific histopathological findings like hyperkeratosis, and acanthosis were detected in 7,5% of the cases.

**Conclusion:** Clinical diagnosis of vulvar dermatoses and differential diagnosis of neoplastic, and inflammatory diseases may be compelling for clinicians. Since vulvar benign and malignant diseases have similar symptoms such as itching, histopathological diagnosis revealed by vulvar biopsy in the differential diagnosis of these cases is important in the management and treatment of cases. For this reason pathologists who specialized in the diagnosis of vulvar pathologies play a critical role in the management of vulvar diseases.

**Keywords:** Vulvar dermatosis, histopathology, clinical diagnosis

## Giriş

Kadın dış genital organı olan vulva genitoüriner sistem yapılarını içeren, karmaşık ve değişken bir anatomiye sahip özel bir vücut bölgesidir. Bu bölgenin derisi hem keratinize hem de non-keratinize yapılardan oluşur. Vulva bölgesinin ısı, nem, sürtünme gibi dış etkenlere yoğun şekilde maruz kalması tahrişe, bunun sonucunda derinin bariyer fonksiyonlarının bozulmasına ve çeşitli semptomların ortaya çıkmasına neden olur(1). En sık görülen semptom ağrı ve kaşıntıdır(2). Çoğu hasta ilk olarak kadın doğum polikliniğine başvurursa da pek çok vulvar hastalığın (lichen planus, liken sklerozus ve atrofikus gibi klasik deri hastalıkları) tanı ve tedavisi için dermatoloji uzmanlığına da ihtiyaç vardır. Hem hekimlerin hem de hastaların görüşüne göre vulvar hastalıklar hak ettiği ilgiyi görmemektedir(3).

Vulvar dermatozlar enflamatuvar, neoplastik, enfeksiyöz durumlar ve pigmentasyon bozukluklarından oluşan heterojen bir hastalık grubudur(4-6).

Vulvar rahatsızlıkları olan hastalar bazen semptomlarını ifade etmekten kaçınırlar. Cildin keratinizasyon derecesi, sıcaklık ve nemin etkisi klinik tanıyı zorlaştırabilir. Vulvar dermatozlar dermatoloji ve jinekoloji kliniklerinin ortak alanlarıdır ve vulvar lezyonların tanısı bazen her iki disiplin için de zor olabilir. Uluslararası Vulvovajinal Hastalık Çalışmaları Derneği (ISSVD), klinisyenlerin vulvar lezyonları sınıflandırmasına, terminolojiyi standartlaştırmasına, doğru tanı koymasına ve optimal tedaviyi düzenlemesine yardımcı olmak için 2006 ve 2011 yıllarında vulvar lezyonları histopatolojik özelliklerine ve klinik özelliklerine göre sınıflandırdı. Cilt biyopsisi, vulvar cilt lezyonlarının tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Histopatolojik değerlendirme lezyonların tanısında olduğu kadar etiopatogenez ve prognozun belirlenmesinde de önemli bir yere sahiptir. Literatürde az sayıda çalışma biyopsi ile kanıtlanmış vulvar dermatozların klinik özelliklerini ve göreceli sıklığını araştırmıştır.

## Amaç

Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde histopatolojik olarak doğrulanmış vulvar lezyonların göreceli sıklığını ve klinik bulgular ile histopatolojik bulgular arasındaki korelasyon düzeyini belirlemektir.

## Method

Bu retrospektif çalışmada, 2012-2022 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde vulvar biyopsi yapılan hastaların verileri değerlendirildi. Çalışmamız için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alınmıştır (onay numarası: 2019,30). Tekrarlayan kayıtlar ve eksik veriler çıkarıldıktan sonra 579 olgunun verileri üzerinde istatistiksel analiz yapılmıştır. Hastaların yaşı ve menopoz durumu, semptom dağılımı belirlendi. Vulvar dermatozlar histopatolojik sonuçlara göre gruplandırıldı. Başvuru anında en sık görülen semptomlar ve semptomlar ile histopatoloji arasındaki ilişki grup içinde değerlendirildi. Veriler, Uluslararası Vulvovajinal Hastalık Çalışmaları Derneği (ISSVD) sınıflandırmasına göre değerlendirildi. Grup içindeki her antitenin yüzdeleri ve histopatolojik bulguların klinik semptomlarla ilişkisi belirlendi.

Veri analizi Windows'un SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) yazılımının 17 versiyonu kullanılarak yapıldı. Veriler tanımlayıcı istatistiklerle ifade edildi. Hastalığın tanısı ve patoloji sonuçları; sayı ve yüzde olarak hesaplandı.

## Sonuçlar

Olguların ortanca yaşı 57,8 (18-88) idi. Hastaların %35,2'si premenopozal, %64,8'i postmenopozal dönemdeydi. En sık başvuru semptomu kaşıntı (%47,84) idi ve hastalar ayrıca kitle lezyonu (%38,68), pigmentasyon bozuklukları (%7,08) ve diğer semptomlarla (%6,4) başvurdu. (Tablo 1).

Tablo 1. Vulvar lezyonların histopatolojik bulgularının dağılımı.

HİSTOPATOLOJİK TANI	SEMPTOM				
	KİTLE	RENK DEĞİŞİKLİĞİ	KAŞINTI	AGRI	TOPLAM
Skumöz Hiperplazi	7	1	45	0	53
Skumöz Papillom	4	0	6	1	11
Skumöz Karsinom	10	0	6	1	17
VIN 1	2	0	0	0	2
VIN 2	0	0	4	0	4
VIN 3	3	0	0	1	4
Liken Sklerozus Et Atrofikus	0	24	77	11	112
Kondilom	100	1	6	1	108
Fibroepitelyal Polip	25	0	6	1	32
Liken Simpleks Kronikus	8	8	35	6	57
Liken Planus ve Likenoid Dermatit	2	0	12	1	15
Hiperkeratoz, akantoz	2	1	40	1	44
Dermatit	22	0	4	1	27
Benign Kistik Lezyonlar	15	1	2	1	19
Diğer	6	1	22	3	32
Vasküler Lezyonlar (Hemanjiyom, Lenfanjiyom)	4	0	1	1	6
Olağan Histoloji	0	0	1	0	1
Hidradenom	2	0	1	2	5
Bazal Hücreli Karsinom	3	0	0	2	5
Lenfositik veya Monositik Enflamatuar İnfiltrasyon	4	0	7	2	13
Seboreik Keratoz	3	3	2	0	8
İntradermal / Melanositik Nevus	5	0	0	1	6
Malign Melanom	0	1	0	0	1

(VIN : vulvar intraepitelyal neoplazi)

Kaşıntı şikayeti ile başvuran toplam 277 olguya; liken sklerozus et atrofikus (n:77), liken simpleks kronikus (n:35), skuamöz hücreli hiperplazi (n:45), kondiloma aküminata (n:6), vulvar intraepitelyal neoplazi (n:4) ve skuamöz hücreli karsinom (n:6) tanısı konuldu. Ayrıca fibroepitelyal polipler, papilloma, lenfanjiyom, piyojenik granülom, hidradenom, nevüs, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, vulvar kalsinozis ve dermatit vakaları da kaşıntı ile başvurdu.

Vulvar kitlesi olan hastalara kondiloma aküminata (n:100), fibroepitelyal polip (n:25), benign kistik lezyonlar (n:15), liken simpleks kronikus (n:8), skuamöz karsinom (n:10), bazal hücreli karsinom (n:3) ve vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN)(n:5) tanıları konuldu.

Hastalar ayrıca histopatolojik olarak lenfanjiyom, hemanjiyom, skuamöz papillom, hidradenoma, siringoma, molluscum contagiosum, nevüs, pemfigus vulgaris, fokal hiperkeratoz, akantoz ve kronik dermatit olarak teşhis edilen vasküler lezyonlarla başvurdu.

Vulvada pigmentasyon bozukluğu ile başvuran 41 hastada liken sklerozus et atrofikus (n: 24), liken simpleks kronikus (n: 8), malign melanom (n: 1) ve skuamöz hiperplazi (n: 1) vardı. Bir tanesinde malignite saptandı. Vulvada renk değişikliği ile başvuran hastalarda histopatolojik olarak skuamöz hiperplazi, liken sklerozus et atrofikus, kondiloma aküminata, liken simpleks kronikus, hiperkeratoz, akantozis, seboreik keratoz ve malign melanom tanıları konuldu.

Ağrı şikayeti ile başvuran hastalara liken sklerozus et atrofikus (%29,7) ve liken simpleks kronikus (%16,2) tanısı konuldu. Başvuru semptomları ile histopatolojik tanı arasındaki ilişki, **Tablo 2**'de gösterilmiştir.



Tablo 2. Vulvar lezyonların histopatolojik tanısının dağılımı.

Histopatolojik tanı (%)	vaka sayısı n
Liken Sklerozus Et Atrofikus	112 (19,3)
Kondiloma Akuminata	108(18,6)
Liken Simpleks Kronikus	57 (9,8)
Skuamoz Hiperplazi	53 (9,1)
Hiperkeratozus Akanthozus	44 (7,5)
Fibroepithelyal Polip	32 (5,5)
Diğer	32 (5,5)
Dermatit (Ekzematöz Dermatozlar)	27 (4,6)
Benign Kistik Lezyonlar	19 (3,2)
Skuamoz Karsinom	17 (2,9)
Liken Planus ve Likenoid Dermatit	15(2,5)
Lenfomonositik İnfiltrasyon	13 (2,2)
SkuamözPapillom	11 (1,8)
Vasküler Lezyonlar (Hemanjiyom / Lenfanjiyom/Piyojenik Granülom)	6 (1)
Olağan Histoloji	1 (0,1)
Hidradenoma Papilliferum	5 (0,8)
İntradermal / Melanositik Nevus	6 (1)
Seboreik keratoz	8 (1,3)
VIN 1	2 (0,2)
VIN 2	4 (0,6)
VIN 3	4 (0,6)
Bazal Hücreli Karsinom	5 (0,8)
Malign Melanom	1 (0,1)
Toplam	579 (100)

(VIN : vulvar intraepitelyal neoplazi)

### Tartışma

Vulvar cilt patolojileri lokalize olabildiği gibi perine ve anorektal bölgeye de yayılabilir. En sık görülen semptomların kaşıntı ve ağrı olduğu bilinmektedir. Aşırı ve kronik kaşıntı; ciltte ekzoriyasyon, sekonder enfeksiyon ve çatlaklara neden olabilir(2). Diğer sık hastaneye başvuru nedenleri vulvar deride renk değişikliği ve ele gelen kitlelerdir. Enfeksiyonlar, tümörler, bağ dokusu hastalıkları, kronik inflamatuvar süreçler ve pigmentasyon değişiklikleri vulvayı etkileyebilir(7). Vulvar hastalığının yaygın lezyonları olan iritan ve alerjik kontakt dermatit , cildin diğer spesifik bozukluklarıdır. Vulvar dermatozların geniş spektrumu sistematik bir sınıflama yapmayı zorlaştırmaktadır(7,8).

2006 yılında ISSVD, klinisyenlere vulvar hastalıklarının sınıflandırılmasında, terminolojinin standardizasyonunda ve tedavinin optimizasyonunda yardımcı olmak için vulvar lezyonları histopatolojik özelliklerine göre spongiotik, akantotik, likenoid, vezikülobüllöz, akantolitik, granümatöz, vaskülopatik ve sklerotik lezyonlar olarak sınıflandırdı. Kelekçi ve ark. (9) vulvar dermatozları histopatolojik özelliklerine göre sınıflandırmıştır. 2011 yılında ISSVD, vulvar dermatozları klinik görünümüne göre; deri renginde lezyonlar, kırmızı kezyonlar (pach ve plaklar), kırmızı papül - nodüller, beyaz lezyonlar,koyu renkli lezyonlar, büller, ülserler - erozyonlar ve ödem olarak sınıflandırdı(9-11).

Liken sklerozus ve atrofikus, liken planus ve liken simpleks kronikus vulvanın en sık görülen neoplastik olmayan epitelyal bozukluklarıdır(1). Literatür verileri ile uyumlu olarak olgularımızın %91,2'i neoplastik olmayan dermatozlar grubunda yer almaktaydı(12,13).

Olgularımızın üçte ikisi 50 yaşın üzerindeydi. 18-49 yaş arası hastalarda tüm lezyonların %3,9'unu malign veya prekanseröz lezyonlar, 50 yaş üstü hastaların ise %4,9'unu oluşturuyordu. Deri biyopsisi dermatolojik hastalıkların tanısında en sık kullanılan tanı yöntemlerinden biridir. Vulvar bölgenin karakteristik isısı ve nemi nedeniyle vulvar lezyonlar spesifik karakterlerinden farklı bir görünüme sahip olabilir, bu nedenle vulvar deri biyopsisi tanı için yaygın olarak kullanılmaktadır (14).

Dermatopatoloji deri hastalıklarının tanısının konmasında ve etiyojisinin belirlenmesinde önemli bir disiplindir(15-16). Histopatolojik değerlendirme yapan patoloğun klinik bulgular hakkında bilgilendirilmesi doğru ve hızlı tanı için önemlidir(17).

Dermatolojik lezyonlarda klinik bulgular ile patolojik tanı arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada, sadece patolojik incelemeye dayalı tanılarda doğruluk oranı %55 olarak bildirilmekte olup, verilen klinik bilgilerle birlikte bu oran %78'e yükselmektedir(18).

Hastalar vulvar lezyonlar için en sık jinekoloji ve dermatoloji polikliniklerine başvurumaktadırlar. Tanı güçlükleri nedeniyle multidisipliner yaklaşım tanı ve tedavi sürecinin hızlı ve doğru değerlendirilmesi ve optimizasyonu açısından önemlidir.

Baksu ve ark. (19) kadın hastalıkları polikliniğine vulvar lezyonlar nedeniyle başvuran hastaların %28,6'sına dermatoloji konsültasyonu istendiğini ve bu olguların %24,9'unun spesifik bir dermatolojik hastalık tanısı aldığını bildirmiştir. Anemüller ve ark. (12) çalışmasında vulvar lezyonlar için jinekoloji uzmanlarının dermatoloji uzmanlarına kıyasla daha fazla [sırasıyla (2/3, 1/3)] konsültasyon istedikleri saptanmıştır.

Literatürde atıfta bulunulan birçok çalışmada vulvar dermatozların tanı ve tedavi sürecinde jinekoloji ve dermatoloji uzmanlarının işbirliğinin önemi vurgulanmıştır (14,20-22).

Bu çalışmada olguların %15,8'inde dermatoloji konsültasyonu istenmiş ve %46,8'inde spesifik bir dermatolojik hastalık tanısı konulmuştur.

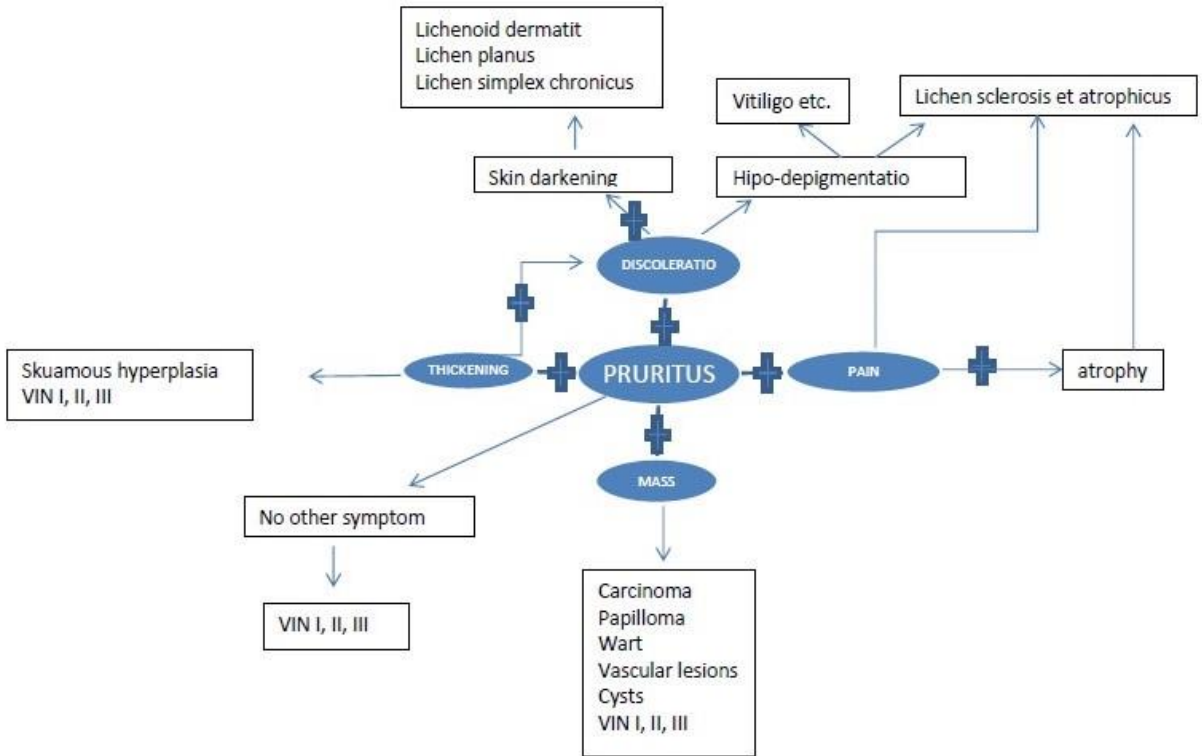
Çalışmamızda ana semptom kaşıntıydı. Diğer semptomlar lezyonlarla daha az ilişkiliydi. Ülsere veya erozyona uğramış lezyonların çalışmaya dahil edilmemesi çalışmanın zayıf yönüdür.

#### YAZAR KATKILARI

Diğer bulguların da eşlik ettiği ülsere olmayan kaşıntılı lezyonlarda basit bir algoritma önerdik (Şekil). Bu algoritma klinik uygulamada kaşıntı ile başvuran hastalara yaklaşımda faydalı olabilir.

#### Sonuç

Vulvar dermatozlar nonspesifik epitelyal lezyonlardan malign/premalign lezyonlara kadar geniş bir spektruma sahiptir. Ayrıca, vulvar bölgenin sıcaklık ve nem gibi değişken fiziksel özelliklerinden dolayı klinik semptomlar atipik olabilir. Tüm bu nedenlerle vulvar dermatozların tanı ve tedavisinde doğru tanı ve uygun tedavi şansını artırmak için kadın hastalıkları ve dermatoloji bölümleri arasındaki koordinasyonun yanı sıra dermatopatologlar tarafından histopatolojik değerlendirme yapılması önemlidir.



Şekil .Ülsere olmayan kaşıntılı lezyonlarda basit bir algoritma

**Kaynaklar**

1. Hasdemir Solmaz P. Vulvanın benign hastalıklarının tanı ve tedavisi. Dicle Med J 2019; 4: 889–95.
2. Mauskar MM, Marathe K, Venkatesan A, Schlosser BJ, Edwards L. Vulvar diseases, Part I: Approach to the patient. J Am Acad Dermatol 2020; 82: 1287-98.
3. Kürzl R, Friese K. Erkrankungen der vulva. Gynäkologe 2009; 42: 256–64.
4. Peckruhn M, Elsner P. (eds). Vulvar diseases. Hautarzt 2015; 66: 38-4.
5. Peckruhn M, Elsner P. Vulvar diseases. Hautarzt 2015; 66: 38-4.
6. Sartori Cerazi G, Wicher RT, Ferreira FR, Batista Holmo V. Most frequent dermatoses at a vulva rpathology out patient clinic. An Bras Dermatol 2018; 2: 294-6.
7. Mundhe AD, Jadhav A, Deo K, Deora MS, Gaikwad R, Shinde RC. Prevalence and risk factors of vulvar dermatoses: A hospital-based study. Indian J Sex Transm Dis AIDS 2022; 43: 30-4.
8. Dilek N, Saral Y. Vulvar dermatozlar. Turk J Dermatol 2017; 11: 28-36.
9. McKay M. Vulvitis and vulvovaginitis: cutaneous considerations. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 1176-82.
10. Kelekci KH, Kelekci S. Vulvar dermatozların sınıflandırılması. Dermatöz 2010; 1: 33-7.
11. Lynch PJ, Moyal-Barracco M, Scurry J, Stockdale C. 2011 ISSVD Terminology and classification of vulvar dermatological disorders: an approach to clinical diagnosis. J Low Genit Tract Dis 2012; 16: 339-44.
12. Lynch PJ, Moyal-Barracco M, Bogliatto F, Micheletti L, Scurry J. 2006 ISSVD classification of vulvar dermatoses: pathologic subsets and their clinical correlates. J Reprod Med 2007; 52: 3-9.
13. Anemüller W, Recke A, Altgassen C, Kelling K. Developing an interdisciplinary consultation service for vulvar disorders. J Dtsch Dermatol Ges 2012; 10: 350-7.
14. Hansen A, Carr K, Jensen JT. Characteristics and initial diagnoses in women presenting to a referral center for vulvovaginal disorders in 1996-2000. J Reprod Med 2002; 47: 854-60.
15. Mehregan DR, Dooley VN. How to get the most out of your skin biopsies. Int J Dermatol 2007; 46: 727-33.
16. Çalka Ö, Akdeniz N, Kösem M, Bayram İ, Metin A, Uğraş S. Deri hastalıklarının tanısında histopatolojinin rolü. Tıp Araştırmaları Dergisi 2005; 3: 27-30
17. Tufan H, Egenekon G, Tırpancı A. Why must dermatologists understand dermatopathology? Dermatopatoloji Derg 1996; 5: 129-31.
18. Stern RS, Boudreaux C, Arndt KA. Diagnostic accuracy and appropriateness of care for seborrheic keratoses: a pilot study of an approach to quality assurance for cutaneous surgery. JAMA 1991; 265: 74-7.
19. Rajaratnam R, Smith AG, Biswas A, Stephens M. Thevalue of skin biopsy in inflammatorydermatoses. Am J Dermatopathol 2009; 31: 350-3.
20. Baksu B, Gökdemir G, Davas Ğ, et al. Kadın hastalıkları ve doğum polikliniğinde görülen vulvar lezyonların analizi. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2006; 16: 170-3.
21. Mohan H, Kundu R, Arora K, Punia RS, Huria A. Spectrum of vulvar lesions: a clinicopathologicstudy of 170 cases. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol 2014; 3: 175-80.
22. McKay M. Vulvar dermatoses: common problems in dermatological and gynaecological practice. Br J Clin Pract Suppl 1990; 71: 5-10.
23. Gokdemir G, Baksu B, Baksu A, Davas I, Koslu A. Features of patients with vulvar dermatoses in dermatologic and gynecologic practice in Turkey: is there a need for an interdisciplinary approach? J Obstet Gynaecol Res 2005; 31: 427-31.

## *The Relationship Between Ejection Fraction and Level Of Serum Nesfatin-1 in Patients with Congestive Heart Failure*

### *Konjestif Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda nesfatin ile Ejeksiyon Fraksiyonu İlişkisi*

Perihan OZKAN GÜMÜŞKAYA\* 0000-0002-0838-9220

Ozgur ALTUN\* 0000-0003-1810-7490

Nur KARAKUTUK YUZTAŞ\* 0000-0002-8274-7014

Neslihan ÖZSOY\* 0000-0001-8660-1648

Semih KALYON\* 0000-0003-4207-0800

Mustafa ÖZCAN\* 0000-0002-5613-0336

Pınar Saner DEMİR\* 0000-0002-9542-3174

Ayşe Selcen PALA\* 0000-0002-6423-5429

Yücel ARMAN\* 0000-0002-9584-6644

Tufan TUKEK\*\* 0000-0002-4237-1163

\* Department of Internal Medicine, University of Health Sciences Türkiye, Prof. Dr. Cemil Tascioglu City Hospital, İstanbul, Türkiye

\*\* Department of Internal Medicine, Medical faculty of İstanbul University, İstanbul, Türkiye

**Correspondence Author:** Perihan Özkan GÜMÜŞKAYA  
Department of Internal Medicine, University of Health Sciences Türkiye, Prof. Dr. Cemil Tascioglu City Hospital, Kaptan Pasa Mah.No:25, SSK Okmeydanı Hst.,34384 Sisli, İstanbul, Türkiye.

**E-mail:** perihangumuskaya@hotmail.com

**Geliş Tarihi:** 02.02.2023

**Kabul Tarihi:** 25.02.2023

#### **Abstract**

**Aim:** Nesfatine is an amino acid peptide secreted by nervous system and peripheral tissues and detected in cardiomyocytes. Congestive heart failure is one of the common chronic diseases. In this study, we examined the correlation between Nesfatin-1 level and ejection fraction in patients with heart failure. We wondered if there was a predictor value of Nesfatin-1 in diagnosis of heart failure.

**Materials and method:** A prospective study including 50 patients with congestive heart failure and 29 healthy adults as a control group was conducted. Besides physical examination and cardiac symptom assessment, echocardiography was applied and Nesfatin-1 measurements were done to all patients. Ejection fractions (EF) have been compared with the Nesfatin-1 levels between two groups.

**Results:** We determined that there was no statistically significant correlation between cardiac EF and Nesfatin-1 level and no statistically significant difference was detected in terms of serum nesfatin-1 levels between the groups ( $p=0.088$ ).

**Conclusion:** From this study, we report that the level of Nesfatin-1 was not different in patients with and without heart failure. Our research is the first study which studied Nesfatin-1 in congestive heart failure in human beings except for the conflicting rat studies; however, more clinical studies with much number of patients are needed to fully elucidate the relationship between Nesfatin-1 and heart failure.

**Keywords:** Heart failure, ejection fraction, Nesfatin-1

#### **Öz**

**Amaç:** Nesfatin-1, sinir sistemi ve periferik dokulardan salgılanan, aynı zamanda kardiyomiyositlerde de saptanan bir amino asit peptittir. Konjestif kalp yetmezliği ise sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Bu çalışmada, kalp yetmezliği olan hastalarda Nesfatin-1 düzeyi ile ejeksiyon fraksiyonu arasındaki ilişki incelenmiştir. Nesfatin-1'in kalp yetmezliği tanısında belirleyici bir değeri olup olmadığı araştırılmıştır.

**Materyal ve metod:** Konjestif kalp yetmezliği olan 50 hasta ve kontrol grubu olarak 29 sağlıklı yetişkin içeren prospektif bir çalışma yapılmıştır. Tüm hastalarda fizik muayene ve kardiyak semptom değerlendirmesinin yanı sıra ekokardiyografi ve Nesfatin-1 ölçümü gerçekleştirilmiştir. Her iki grup arasında ejeksiyon fraksiyonları (EF) ve Nesfatin-1 seviyeleri karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamızda, Kardiyak EF ile Nesfatin-1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı ve gruplar arasında serum Nesfatin-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmediği saptanmıştır ( $p=0,088$ ).

**Sonuç:** Çalışmada Nesfatin-1 düzeyinin, kalp yetmezliği olan ve kalp yetmezliği olmayan hastalarda farklı olmadığını gördük. Araştırmamız, çelişkili sıçan çalışmaları dışında, insanlarda konjestif kalp yetmezliğinde Nesfatin-1 ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır; ancak Nesfatin-1 ile kalp yetmezliği arasındaki ilişkinin tam olarak aydınlatılabilmesi için daha fazla hasta sayısı ile daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Ejeksiyon fraksiyonu, kalp yetmezliği, Nesfatin-1

## Introduction

Congestive heart failure is one of the common chronic diseases. It remains a leading cause of morbidity and mortality in the world (1). Heart failure (HF) is a clinical syndrome caused by structural or functional cardiac disorders, characterized by low cardiac output and increased intracardiac pressures, accompanied by symptoms such as shortness of breath, ankle edema, and fatigue, increased jugular venous pressure, pulmonary rales and peripheral edema. A commonly implanted diagnostic test for the assessment of heart failure is echocardiography. Nesfatin-1 is an amino acid peptide derived from the secreted precursor nucleobindin-2 (2,3). It is secreted by central and peripheral nervous system and by peripheral tissues. Nesfatin-1 has multifunctional tissue-specific actions regulating food intake, body weight, blood glucose and cardiac functions (4). It suppresses feeding and increases insulin secretion from pancreatic beta islet cells (3). Its secretion decreases during fasting; it is a physiological inhibitor of food intake (5). Nesfatin-1 has also been detected in cardiomyocytes (6,7). In addition to central modulation of nutrition and energy balance, and of the nervous circuits responsible for blood pressure and heart rate control, Nesfatin-1 also acts peripherally on several districts, including cardiovascular system (8). In mammals, Nesfatin-1 acts on the heart by inducing negative inotropism and cardioprotection against ischemic damages (9). It was suggested to have anti-inflammatory and anti-apoptotic properties (10). We wondered about the role of this new amino acid peptide Nesfatin-1 in heart failure.

## Materials and Method

### Data collection

The research was designed as a prospective study and included 50 patients with congestive heart failure and 29 healthy adults as a control group evaluated during routine outpatient check-ups in xxxxxx hospital between September 2019 and February 2020. Oral and written informed consents were taken from all the participants. Patient and control group selection was made randomly. All these patients met the study criteria.

The study inclusion criteria were as follows: 1-) Having given consent to participate in the study, 2-) Not having any chronic diseases for the patient group with congestive heart failure other than regulated diabetes mellitus with HbA1c of less than 7%, 3-) To be over 18 years old and less than 80 years old, 4-) Not having any depressive symptoms, 5-) Having normal body mass index, 6-) At least 1 year since heart failure diagnosis, 7-) Stable medications within 4 weeks before screening. The study exclusion criteria were defined as 1-) Refuse to participate in the study, 2-) Patients with chronic diseases other than heart failure, and patients with unregulated type-2 DM. The patients underwent clinical and echocardiographic evaluations. Data were retrieved from each patient with diagnosis of congestive heart failure in respect of medical history, age and sex, the laboratory data including creatinine, alanine transaminase (ALT) and glucose. The diagnosis of congestive heart failure was made by Framingham Diagnostic Criteria including major criteria as acute pulmonary edema, cardiomyopathy, hepatojugular reflex, neck vein distention, paroxysmal nocturnal dyspnea or orthopnea, rales, third heart sound gallop and minor criteria as ankle edema, dyspnea on exertion, hepatomegaly, nocturnal cough, pleural effusion and tachycardia. Heart failure was diagnosed when two major criteria or one major and two minor criteria were met. The cardiac status was assessed in the short-term clinical control by echocardiography and patients with symptoms of heart failure and ejection fractions below 50% were included in the study; the patients having heart failure with preserved ejection fraction were excluded from the study. All patients were questioned about previous medical diagnosis of any other chronic disease and if any, removed from the study. For Nesfatin-1 measurement, venous blood samples from the patients were collected and after separation of serum and plasma, they were stored in a refrigerator at -80 degrees. For Nesfatin-1 measurement, Biotek Elx800 and KCJunior (Winooski, Vermont, USA) were used as reader and ELISA test programs respectively. The standard curve range was 0.3ng/ml-90ng/ml. The sensitivity was 0.15ng/ml and the size was 96 wells. The study was in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

### Statistical analysis

Data obtained in our study were analyzed statistically with IBM SPSS 21 programme. Normality control of continuous variables was evaluated with Shapiro Wilk test. In the comparisons made according to the patient and control groups, the independent Sample t-test was used for the analysis of the variables conforming to the normal distribution, and the Mann-Whitney U test was used for those who did not. Spearman Rho Correlation Coefficient was used to compare the linear relationship between Nesfatin-1 and the variables.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

The present study comprised a total of seventy-nine patients of whom twenty-nine was as healthy control group. In the patient group 34% (n = 17) were female and 66% (n = 33) were male. In the control group 51.7% (n = 15) were female, and 48.3% (n = 14) were male. In our study, when we examined the levels of Nesfatin-1, creatinine, ALT, glucose and EF according to the groups, only the levels of glucose and creatinine differed between groups ( $p < 0.001^*$ ) (table 1). The mean age in patient group was  $63.4 \pm 14.4$  years and in the control group was  $56.7 \pm 13.9$  years. Unfortunately, the ages were not homogeneous according to the groups ( $p = 0.046$ ) (Table 2). When we examined the relationship of Nesfatin-1 with creatinine, alanine aminotransferase, (ALT), glucose, age, and cardiac ejection fraction, we found that it was only related to glucose, as is known (table 3). The Nesfatin-1 mean  $\pm$  SD was  $16.4 \pm 22.7$  ng/ml with minimum-maximum values of 5.2-109.2 ng/ml in the patient group. In the control group the mean  $\pm$  SD of Nesfatin-1 was  $8.4 \pm 2.7$  ng/ml with minimum-maximum values of 3.7-17.6 ng/ml. Contrary to expectation, there was no statistically significant correlation between cardiac ejection fraction and Nesfatin-1 level and no statistically significant differences were detected in terms of serum nesfatin-1 levels between the groups ( $p = 0.088$ ) (table 1 and 3).

**Table 1:** The summary of the levels of Nesfatin-1, creatinine, ALT, glucose and EF according to the groups.

	CONTROL			PATIENT			P value
	Mean $\pm$ SD	Median [IQR]	Min-Max	Mean $\pm$ SD	Median [IQR]	Min-Max	
CREATININE(mg/dl)	0.6 $\pm$ 0.1	0.7 [0.6-0.8]	0-1.1	1.1 $\pm$ 1.0	0.9 [0.7-1.2]	0.5-1.8	<0.001*
ALT(U/L)	21.6 $\pm$ 10.2	19.5 [12.7-29.2]	10-50	24.8 $\pm$ 14.3	23.5 [12.7-35]	5-74	0.468
GLUCOSE(mg/dl)	93.1 $\pm$ 15.1	94 [88-99.2]	38-124	103.9 $\pm$ 22.4	103.5 [91.5-113]	0-149	0.004
EF(%)	60.1 $\pm$ 3.0	60 [60-60]	55-65	36 $\pm$ 7.9	35 [30-45]	20-48	<0.001*
NESFATIN-1(ng/ml)	8.4 $\pm$ 2.7	8.4 [6.7-9.4]	3.7-17.6	16.4 $\pm$ 22.7	8.4[7.8-12.7]	5.2-109.2	0.088

p: Mann Whitney U test, SD: Standart deviation, ALT: alanine aminotransferase, EF: ejection fraction, \*:referees statistically significant values

**Table 2:** The summary of age distribution between groups.

	CONTROL		PATIENT		P value
	Mean $\pm$ SD	Min-Max	Mean $\pm$ SD	Min-Max	
Age(years)	56.7 $\pm$ 13.9	20-83	63.4 $\pm$ 14.4	34-93	0.046

p: Independent Sample t test, SD: Standart deviation

**Table 3:** The summary of relation of Nesfatin-1 with creatinine, ALT, glucose, EF and age.

	Correlation Coefficient	CREATININE	ALT	GLUCOSE	EF	AGE
		NESFATIN-1	0.018	0.026	0.28	-0.187
	p	0.877	0.822	0.012	0.097	0.423

p:Spearman Rho Correlation, ALT: alanine aminotransferase, EF: ejection fraction

## Discussion

The studies available in the literature have researched Nesfatin-1 action in many systems. We wondered if there was a predictor value of Nesfatin-1 in diagnosis of heart failure. Hongyan Dai et al. found that in patients with acute myocardial infarction, plasma Nesfatin-1 levels were significantly lower. They suggested that lower Nesfatin-1 concentration may play a very important role in the development of acute myocardial infarction (11). In another study of T. Angelone et al. they said that, in rats, heart Nesfatin-1 protects against ischemia/reperfusion injury by reducing infarct size and it directly affects myocardial performance (12). Tunçaykuloğlu et al. showed that rat heart tissue releases Nesfatin-1, experimental implementation of adriamycin reduced Nesfatin-1 immunoreactivity in rat heart tissue, and this decrease depends on myocardial damage/loss due to adriamycin (13). Mingchen Li et al. claimed that Nesfatin-1 treatment might be a promising therapeutic agent for hypoxic cardiac injury (14). Similarly in the study of Zhanwei Fan et al. it was shown that Nesfatin-1 exerted protective effects against diabetic cardiomyopathy. In the study of Rui-Ying Su et al. with rats, the levels of Nesfatin-1 were decreased in the heart following myocardial injury and reperfusion injury (15).

These studies were the expected results when we considered the physiology of Nesfatin-1. It has a central modulation of nutrition and energy balance, and of the nervous circuits responsible for blood pressure and heart rate control. When we consider the physiological mechanism of Nesfatin-1, we would expect Nesfatin-1 levels to be low in heart disease. Therefore, when we started our study, we thought that we would encounter similar results but we did not. There were also some studies which have not defined expected results with previous ones like ours. For example, in the study of Catak Z et al. it was shown that Nesfatin-1 levels were higher in rats with fructose-induced metabolic syndrome compared to the control group (16). In a study similar to the current research, C Ayada et al. showed that cardiac L-Type Ca channel  $\alpha 1c$  subunit protein expression levels were increased significantly after chronic peripheral Nesfatin-1 application in rats subjected to restraint stress. So, they concluded that Nesfatin-1 can cause cardiac failures during clinical treatments by elevating cardiac L-type ca channel  $\alpha 1c$  subunit protein expression (17). Susumu et al. emphasized that plasma Nesfatin-1 levels were found to be high in patients with coronary artery diseases suggesting that high Nesfatin-1 levels in patients with coronary artery disease may play a role in the development of coronary atherosclerosis (10). In conclusion, except for the contradictory rat models, the Nesfatin-1 was not studied before in humans with heart failure and we report that the level of Nesfatin-1 is not different in patients with and without heart failure; so our study is the first in the literature.

There are some limitations to this study. The ages were not homogeneous according to the groups and the number of patients was limited as it was a single-center study and there is, therefore, a need for more extensive studies to be able to reach significant results. To be able to produce similar results the support of further studies is required.

#### **Conclusion**

From this study, we report that the level of Nesfatin-1 is not different in patients with and without heart failure. Our research is the first study which studied Nesfatin-1 in congestive heart failure in human beings except for the conflicting rat studies; however, more clinical studies with much number of patients are needed to fully elucidate the relationship between Nesfatin-1 and heart failure.

**Limitations:** Since the frequency of HF increases with age, the difference between the groups in terms of age is an important limitation of the study.



## References

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022 May, 79(17): 1757-1780.
2. Fan Z, Dong J, Mu Y, Liu X. Nesfatin-1 protects against diabetic cardiomyopathy in the streptozotocin-induced diabetic mouse model via the p38-MAPK pathway. *Bioengineered.* 2022 Jun;13(6):14670-14681.
3. Ayada C, Toru U, Korkut Y. Nesfatin-1 and its effects on different systems. *Hippokratia.* Jan-mar 2015;19(1):4-10.
4. Ramesh N, Gawli K, Pasupuleti VK, Unniappan S. Metabolic and Cardiovascular Actions of Nesfatin-1: Implications in Health and Disease. *Curr Pharm Des.* 2017; 23(10):1453-1464.
5. Stengel A, Mori M, Tache Y. The role of Nesfatin-1 in the regulation of food intake and body weight: recent developments and future endeavors. *Obes Rev.* 2013 Nov;14(11): 859-70.
6. Schalla MA, Stengel A. Current understanding of the role of Nesfatin-1. *Journal of the Endocrine Society.* 2018 Sep;2(10):1188-1206.
7. Feijóo-Bandín S, Rodríguez-Penas D, García-Rúa V et al. Nesfatin-1 in human and murine cardiomyocytes: synthesis, secretion and mobilization of GLUT-4. *Endocrinology.* 2013; 154(12): 4757-4767.
8. Imbrogno S, Angelone T, Cerra MC. Nesfatin-1 and Cardiovascular System: Central and Peripheral Actions and Cardioprotection. *Curr Drug Targets.* 2015; 16(8): 877.
9. Mazza R, Gattuso A, Filice M. et al. Nesfatin-1 as a new positive inotrope in the goldfish (*Carassius auratus*) heart. *General and Comparative Endocrinology*, volume 224, 1 December 2015, Pages 160-167.
10. Ibe S, Kishimoto Y, Niki H. et al. Associations between plasma Nesfatin-1 levels and the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation.* 2018; 138: A10700.
11. Dai H, Li X, He T. et al. Decreased plasma Nesfatin-1 levels in patients with acute myocardial infarction. *Peptides.* 2013 Aug; 46: 167-71.
12. Angelone T, Filice E, Pasqua T. et al. Nesfatin-1 as a novel cardiac peptide identification, functional characterization and protection against ischemia/ reperfusion injury. *Cell Mol Life Sci.* 2013 Feb; 70(3): 495-509.
13. Kuloglu T, Artas G. The Effects of Adriamycin implantation to the immunoreactivity of Nesfatin-1 at Rat Heart Tissue. *Firat Tıp Dergisi.* 2015 ;20(2):81-85.
14. Li M, Li K, Ren Y. Nesfatin-1 protects H9c2 cardiomyocytes against cobalt chloride-induced hypoxic injury by modulating the MAPK and Notch signaling pathways. *J Biol Res (Thessalon).* 2021 Sep 13; 28(1):21.
15. Su RY, Geng XY, Yang Y, Yin HS. Nesfatin-1 inhibits myocardial ischaemia/ reperfusion injury through activating Akt/ERK pathway-dependent attenuation of endoplasmic reticulum stress. *J Cell Mol Med.* 2021 Jun; 25(11): 5050-5059.
16. Catak Z, Aydın S, Şahin İ. et al. Regulatory neuropeptides (ghrelin, obestatin and Nesfatin-1) levels in serum and reproductive tissues of female and male rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Neuropeptides.* 2014; 48(3):167-177.
17. Ayada C, Turgut G, Turgut S. The effects of Nesfatin-1 on heart L-type calcium channel  $\alpha_1c$  subunit in rats subjected to chronic restraint stress. *Bratislav lek Listy.* 2015; 116(5): 326-9.

## Klinik Örneklerden Üretilen *Serratia marcescens* İzolatlarının Dağılımı ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları

### Distribution and Antimicrobial Susceptibilities of *Serratia marcescens* Strains Isolated from Clinical Samples

#### Öz

**Amaç:** *Serratia marcescens*, özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda idrar yolu enfeksiyonu, menenjit, pnömoni, yara enfeksiyonu ve sepsise neden olan bir nozokomiyal patojendir. *Serratia* enfeksiyonlarında çoğunlukla, enfeksiyonun belirli kaynağı tanımlanamaz ancak, sağlık çalışanlarının kontamine olmuş ellerinin, bulaşmada önemli bir aracı olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, çeşitli poliklinik ve servislerden gelen klinik örneklerde *S. marcescens* suşlarının dağılımının ve antibiyotik duyarlılıklarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Bakteriler klinik örneklerden standart klinik mikrobiyoloji yöntemleriyle izole edilmiş ve tanımlama MALDI-TOF MS (Bruker) veya BD Phoenix ile yapılmıştır. Bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıklarını saptamak için Kirby-Bauer disk difüzyon metodu kullanılmıştır. Sonuçlar Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) 2021 kriterleri doğrultusunda değerlendirilerek yorumlanmıştır.

**Bulgular:** Üç yılı kapsayan dönemde laboratuvara gönderilen klinik örneklerde toplam 84 *S. marcescens* suşu üretilmiştir. Suşlar, servislerde yatan (43, %51,2), polikliniklere başvuran (38, %45,2) ve yoğun bakım ünitesinde yatan (3, %3,6) hastalara ait örneklerden üretilmiş olup bu örneklerin en sık cerrahi alan enfeksiyonu bölgesinden alınan aspirasyon örnekleri (49, %58,3) ve cerahat örnekleri (16, %19) olduğu saptanmıştır. *S. marcescens* suşlarında en yüksek antimikrobiyal duyarlılık amikasinine (%99), gentamisine (%93), seftazidime (%95), sefotaksime (%94), sefepime (%93) ve meropeneme (%90) karşı saptanmıştır.

**Sonuç:** Nozokomiyal bir patojen olarak tanınan *S. marcescens*'in son yıllarda polikliniğe başvuran hastalara ait örneklerden de üretilmiş olması epidemiyolojik veriler açısından önem taşımaktadır. Ülkemizde *S. marcescens* ile ilgili mikrobiyolojik veriler sınırlıdır, tedavide kullanılacak çeşitli antibiyotik seçeneklerinin bulunması sevindiricidir ancak belirli periyotlarda uygulanacak hastane enfeksiyonu sürveyans çalışmaları yanı sıra ayaktan hastalara ait örneklerde de bu bakterinin izlenmesinin enfeksiyon kontrolü ve epidemiyolojik veriler bakımından yararlı olacağı kanısındayız.

**Anahtar Kelimeler:** Antimikrobiyal duyarlılık, hastane enfeksiyonu, *Serratia marcescens*,

#### Abstract

**Objective:** *Serratia marcescens* is a nosocomial pathogen causing urinary tract infection, meningitis, pneumonia, wound infection and sepsis, especially in immunocompromised patients. It is not simple to define the exact source of infection, but healthcare workers hands are a critical means of transmission. Our study aimed to evaluate the antibiotic susceptibility of this bacterium isolated from various clinical samples of patients in outpatient clinics and services.

Kübra CAN KURT\*: 0000-0001-6862-7908

Edip TOKUÇ\*: 0000-0002-2440-3125

Muhuyedin Abdirahman ZİYAD\*: 0000-0001-7920-6025

Sinem ÖZDEMİR\*: 0000-0002-2339-8571

Ayşe CEYLAN KILINÇARSLAN\*: 0000-0003-2401-3992

Merve CİHAN\*: 0000-0002-0075-051X

Emrah GÜREL\* 0000-0002-8742-0117

Nevriye GÖNÜLLÜ\* 0000-0003-4289-1975

Bekir S. KOCAZEYBEK\* 0000-0003-1072-3846

Hrisi BAHAR TOKMAN\* 0000-0002-2205-5120

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

**Yazışma Adresi:** Hrisi BAHAR TOKMAN

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
34098, İSTANBUL

E-Mail: [hrisib@iuc.edu.tr](mailto:hrisib@iuc.edu.tr)

**Geliş Tarihi:** 05.02.2023

**Kabul Tarihi:** 02.03.2023

**Method:** Bacteria isolations were done by standard clinical microbiology methods and identified by MALDI-TOF MS with BD Phoenix. Antibiotic susceptibilities of bacteria were examined by the Kirby-Bauer disk diffusion method. The results were evaluated and interpreted together with European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2021 criteria.

**Results:** Eighty-four strains were isolated from clinical samples during the three years. The strains were from wards (43, 51.2%), in intensive care units (3, 3.6%) and from outpatients (38, 45.2%) severally. The most common samples were surgical site infection (49, 58.3%) and pus samples (16, 19%). The highest sensitivity was found against amikacin (99%), gentamicin (93%), ceftazidime (95%), cefotaxime (94%), cefepime (93%) and meropenem (90%).

**Conclusion:** In recent years, it is crucial in terms of epidemiological data that the bacterium has also been isolated from outpatient samples. Microbiological data on it is limited in our country. However, the availability of various antibiotic options to be used in the treatment is pleasing. We believe that infection control and epidemiological data obtained with surveillance studies carried out on outpatient samples in specific periods is beneficial.

**Keywords:** Antimicrobial susceptibility, nosocomial infection, *Serratia marcescens*,

## Giriş

*Serratia marcescens* su, toprak, bitkiler, hayvanlar gibi çoğu çevresel nişte bulunan *Enterobacteriaceae* ailesine ait gram negatif nozokomiyal bir patojendir. 2016 yılında yapılan taksonomik değişikliklerle Enterobacterales takımındaki ailelere dahil edilmiştir. Hareketli, laktozu ve glukozu fermente edebilen, oksidaz negatif, Voges-Proskauer testi pozitif, nitratı nitrite indirgeyen, biyofilm oluşturma yeteneğine sahip olan, kolistine doğal dirençli ve hücre dışına DNAz salgılama özelliklerine sahip bir bakteridir (1). *S. marcescens*, virülansı düşük olmasına rağmen, bağışıklığı tamamen baskılanmış hastalarda ve özellikle çocuk, yenidoğan yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere diğer yoğun bakım ünitelerinde de karşımıza çıkabilen hastane infeksiyonu etkeni olarak bilinmektedir. Menenjit, idrar yolu infeksiyonları, pnömoni ve diğer solunum yolu hastalıkları, sepsis, endokardit ve yara infeksiyonlarına neden olan *S. marcescens*, sadece insanlar için önemli bir fırsatçı patojen değil, aynı zamanda ekolojik bir patojendir. Havadan, topraktan, sudan, bitkilerden ve hayvanlardan yaygın şekilde izole edilir (2, 3).

*Serratia* cinsi bakterilerin pirol içeren kırmızı renkli pigmentler olan prodigiosinleri sentezlemeleri önemli özelliklerindedir (4). Prodigiosin ilk olarak *Serratia marcescens*'te bulunmuş daha sonra *Serratia nematodiphila*, *Serratia plymuthica* ve *Serratia rubidaea* tarafından da üretildiği belirlenmiştir.

Konak istilasında rol oynayan önemli bir virülans faktörü olan prodigiosin ayrıca yararlı potansiyele sahip lineer bir tripirol metabolitidir (4,5). Antimikrobiyal, antifungal, antiprotozoal, sıtma önleyici, immünoşüpresif ve antikanser etkisi yanı sıra ultraviyole korumada mükemmel performans göstermiş olduğu bildirilmiştir (6-8). *S. marcescens*'in virülans faktörleri arasında siderofor, proteaz, kitinaz, lipaz, DNaz, kloroperoksidaz ve bir hücre dışı protein olan HasA, hemolizin, lipopolisakarit (LPS) yer almaktadır (9). Biyosümfaktanlar gibi hücre dışı virülans faktörleri de salgılayan *S. marcescens* quorum sensing (QS) mekanizmaları yoluyla biyofilmler oluşturabilmektedir (6-8).

*Serratia* cinsinde yer alan önemli patojen türler, *S. liquefaciens*, *S. ficaria*, *S. fonticola*, *S. grimesii*, *S. odorifera*, *S. plymuthica*, *S. quinivorans*, *S. rubidaea*'dır. En sık karşılaşılan patojen tür *S. marcescens*'tir (10). *S. grimesii*, insan klinik örneklerinden izole edilmesine rağmen, henüz kesin patojen etken olarak belirlenmemiştir.

*Serratia* cinsi ile oluşan nozokomiyal infeksiyonlarda, infeksiyonun kaynağı kesin olarak tanımlanamamış olmakla birlikte, sağlık çalışanlarının kontamine olmuş ellerinin, bulaşmada önemli bir kaynak teşkil ettiği bilinmektedir (11). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, sağlık çalışanlarının önerilen el hijyeni prosedürlerine bağlılığı %5 ile %89 arasında çok değişken oranlarda seyretmektedir ve genel ortalama %3,7'yi temsil etmektedir (12). Kontamine olmuş ellerden çapraz geçiş infeksiyonun yayılmasında ana nedeni olarak görülmektedir.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kolonize veya enfekte yenidoğanlar, *S.marcescens*'in ana potansiyel kaynağı olarak gösterilmiştir.

*S.marcescens*'in, özellikle solunum cihazlarında, aynı zamanda gastrointestinal sistemde de kolonize olabildiği bilinmektedir (13). Enfekte veya kolonize hastaların erken teşhis edilmesi, infeksiyon kontrol önlemlerinin, özellikle el hijyeni ve temas önlemlerinin hızla uygulanması infeksiyonun yayılmasını erken önleme açısından büyük önem taşımaktadır (13, 14). Eğitim programları yoluyla uygulanacak hijyen konusunda kılavuzların hazırlanması, antibiyotik tedavisinin sınırlandırılması, invazif prosedür kullanımının azaltılması gibi tedbirlerin *Serratia* cinsi ile oluşan nozokomiyal infeksiyonlarda etkili olduğu kanıtlanmıştır (15, 16).

*Serratia* cinsi genişletilmiş spektrumlu veya metallo beta-laktamaz üreten çok ilaca dirençli suşların ortaya çıkmasıyla bazı  $\beta$ -laktamlar ve tetrasiklinler de dahil olmak üzere çeşitli antibiyotik sınıflarına direnç göstermektedir. Ampisilin, amoksisilin/klavulonat ve kolistine doğal dirençli olan bu bakteriler kinolonlar ve aminoglikozid grubu antibiyotiklere çoğunlukla duyarlıdır (17-20).

Bu çalışmada, Ekim 2018-Ekim 2021 tarihleri arasında hastanemizin değişik birimlerindeki hastalara ait klinik örneklerden üretilen ve infeksiyon etkeni olduğu öngörülen *S. marcescens* suşlarının dağılımı ve antibiyotik duyarlılıklarının retrospektif olarak değerlendirilmesi böylece nozokomiyal bir patojen olarak bilinen *S. marcescens*'in önemine ve epidemiyolojik dağılımına dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç Ve Yöntem

Çalışmamız, Ekim 2018-Ekim 2021 tarihleri arasında çeşitli servislerden ve polikliniklerden gönderilmiş olan doku biyopsisi, cerahat, dren sıvısı, plevra ponksiyon sıvısı, kateter, kornea absesi, safra sıvısı, assit sıvısı ve cerrahi alan infeksiyonu bölgesinden alınan aspirasyon örneklerinden izole edilen *S. marcescens* suşları ile yapılmıştır. Çalışmamız İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar etik kurulunun onayı ile (Onay tarih ve No:18.01.2023/590030) Helsinki Deklerasyonu etik standartlarına uygun olarak tasarlanmıştır.

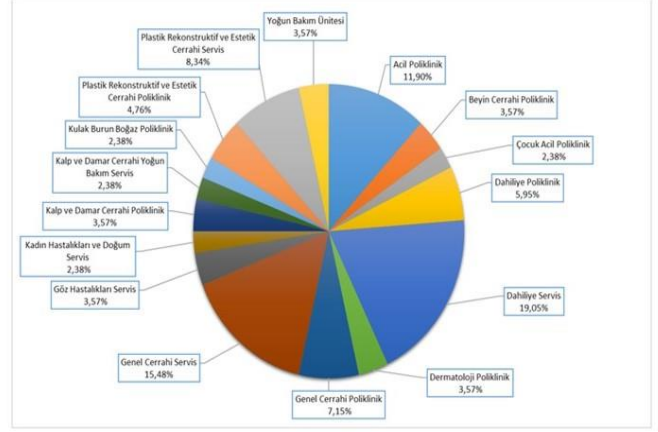
Laboratuvara gönderilen örneklerden Gram boyama ve mikroskopik inceleme yapılmıştır. %5 koyun kanlı agar, çikolatamsı agar, MacConkey agar ve sıvı tiyoglikolatlı besiyerlerine ekimler yapılmış ve 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Öneklere üreyen gram negatif çomakların ön tanısı konvansiyonel yöntemlerle yapılmış ve sitrat pozitif, indol ve H<sub>2</sub>S negatif, hareketli, eskülini hidrolize eden, üç şekerli demirli besiyerinde karbonhidratlara etkili olduğu görülen pigmentli/ pigmentiz gram negatif çomakların tür tanımında MALDI-TOF MS (Matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight-mass spectrometry, Bruker Daltonics, ABD) veya BD Phoenix otomatize sistemi (Becton Dickinson, Sparks, MD) kullanılmıştır.

Bakterilerin antimikrobik maddelere duyarlılıkları Mueller Hinton agarda, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmış, sonuçlar EUCAST 2021 kriterlerine göre değerlendirilerek yorumlanmıştır (21).

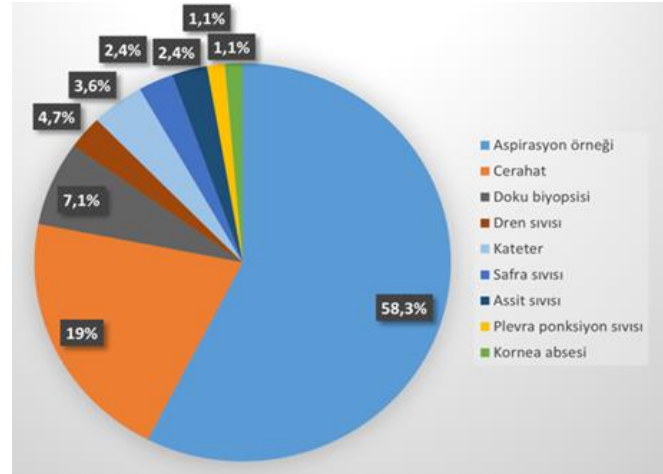
## Bulgular

Üç yılı kapsayan dönemde laboratuvarımıza gönderilen klinik örneklerde 84 *S. marcescens* suşu üretilmiştir. Örneklerin %32'si kadın hastalara ait (27 örnek), %68'i erkek hastalara aitti (57 örnek) hastaların yaş ortalamaları 55± 2 olarak saptandı.

*Serratia marcescens* suşlarının servislerde yatan (43, %51,2), polikliniklere başvuran (38, %45,2) ve yoğun bakım ünitesinde yatan (3, %3,6) hastaların klinik örneklerinden üretilmiş olduğu belirlenmiştir. Örneklerin kliniklere göre dağılımı değerlendirildiğinde, en sık dahiliye servisi ve genel cerrahi servisinde yatan ve acil polikliniğine başvuran hastalardan alınmış örnekler oldukları belirlenmiştir (Şekil 1). *S. marcescens* suşlarının örnek türüne göre dağılımı incelendiğinde, en sık cerrahi alan infeksiyonu bölgesinden alınan aspirasyon örneklerinden (49, %58,3) ve cerahat örneklerinden (16, %19) üretilmiş oldukları görülmüştür (Şekil 2).

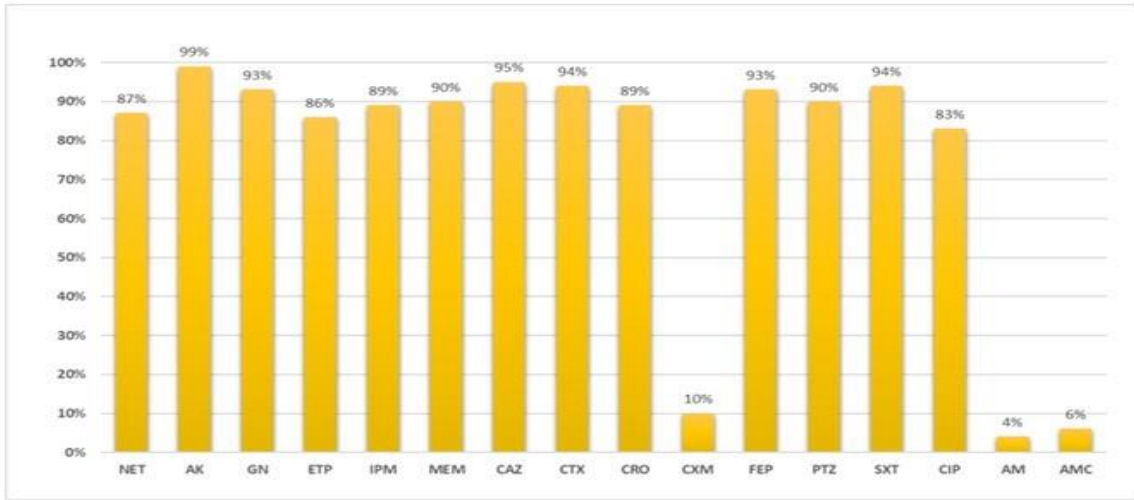


Şekil 1. *Serratia marcescens* üreyen örneklerin gönderildikleri birimlere göre dağılımı



Şekil 2. *Serratia marcescens* izolatlarının örnek türlerine göre dağılımı

*Serratia* suşlarında, en yüksek antimikrobiyal duyarlılık aminoglikozitlerden amikasinine (%99) ve gentamisine (%93), sefalosporinlerden seftazidime (%95), sefotaksime (%94) ve sefepime (%93), karbapenem grubu antibiyotiklerden ise meropeneme (%90) karşı saptanmıştır (Şekil 3).



**Şekil 3.** *Serratia marcescens* izolatlarının antibiyotiklere duyarlılık oranları

NET:Netilmisin,AK:Amikasin,GN:Gentamisin,ETP:Ertapenem,IPM:İmipenem,MEM:Meropenem,CAZ:Seftazidim, CTX:Sefotaksim,CRO:Seftriakson,CXM:Sefuroksim,FEP:Sefepim,PTZ:Piperasilin-Tazobaktam, SXT:Trimetoprim-Sülfametokasazol ,CİP:Siprofloksazin,AM:Ampisilin,AMC:Amoksisilin-Klavulanik asit

### Tartışma

*Serratia marcescens*, özellikle invaziv tekniklere maruz kalan hastalarda, prematüre bebeklerde, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ve durumu kritik hastalarda hastane infeksiyonlarına neden olan fırsatçı bir patojendir (1-3). *S. marcescens*, hastane ortamında kolaylıkla yayılarak tıbbi ekipman ve aletleri, dezenfektan solüsyonları kontamine edebilir. Ayrıca sağlık çalışanlarının el hijyeni uygulamalarını yetersiz uygulaması da *Serratia* salgınları ve infeksiyonlarıyla ilgilidir. Özellikle yoğun bakım birimlerinde yüksek morbidite ve mortalite oranları ile seyreden nozokomiyal salgınlara neden olduğu bilinmektedir (10, 15, 22).

Gerberding ve ark. (23) yaptıkları çalışmada *Serratia* spp.'nin neden olduğu bakteriyemi olgularında yaş ortalamasını  $72 \pm 10$  olarak bildirmişlerdir. Fernández ve ark. (21) 2020 yılında yaptıkları çalışmada *S. marcescens*'in neden olduğu postoperatif yara infeksiyonlu olgularda yaş ortalamasının  $74.5 \pm 10$  olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise, hastaların yaş ortalaması  $55 \pm 2$  olarak saptanmıştır. Kadın ve erkek hastaların dağılımı kıyaslandığında hastaların çoğunluğunun (%68) erkek olduğu görülmüştür. Bu bulgumuz González GM ve ark'nın (24) yaptıkları çalışmada %66,7 olarak saptadıkları erkek hasta oranıyla uyumlu bulunmuştur.

Khanna A ve ark, (25) çalışmalarında, Hindistan'da Yoğun Bakım Ünitesinde bulunan altı hastada, *Serratia marcescens* kaynaklı infeksiyon tespit etmişlerdir. Suşların %42,9'unu ampisiline %85,7'sini gentamisine, %71,4'ünü amikasine, %71,4'ünü sefotaksime, %14,3'ünü siprofloksasine, %14,3'ünü ertapeneme, %14,34'ünü piperasilin tazobaktama, %42,9'unu seftazidime dirençli bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise *Serratia marcescens* suşlarının %95'i seftazidime, %94'ü sefotaksime, %93'ü gentamisine, %99'u amikasine duyarlı bulunmuştur.

Hindistan'daki suşlara göre ülkemizdeki *Serratia marcescens* suşlarının antibiyotiklere daha duyarlı olduğu görülmüştür. Hindistan bölgesinde antibiyotiklere dirençli infeksiyonların oranının bu denli yüksek olması, hijyen ve sanitasyon koşullarının yeterince sağlanamaması ayrıca, gereksiz ya da rastgele antibiyotik kullanımı ile ilişkilendirilebilir.

Samonis G ve ark (26) çalışmalarında, Girit Üniversite Hastanesi'nin mikrobiyoloji laboratuvarına 2004-2009 yılları arasında gelen örneklerde toplam 65 *S. marcescens* suşu üretmişlerdir. Bu suşlar solunum yolu örneklerinden (%32,5) ve keratit/endoftalmi örneklerinden (%20,8) izole edilmiştir. Bu suşların %62'si sefotaksime, %62'si seftazidime, %63'ü siprofloksasine, %62'si piperasilin tazobaktama, %35'i gentamisine duyarlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise, laboratuvarımıza gelen örneklerin çoğu (%58,3) cerrahi alan infeksiyonu bölgesinden alınan aspirasyon örneği ve %19'u cerahat örneği idi ve suşlarımızın %94'ü sefotaksime, %92'si seftazidime, %83'ü siprofloksasine, %90'ı piperasilin tazobaktama, %78'i gentamisine duyarlı idi. Bu çalışma sonuçları ile karşılaştırıldığında suşlarımızın yine antibiyotiklere daha duyarlı olduğu görülmüştür.

González GM ve ark (24), 2020 yılında yayınlanan çalışmalarında, 2016-2017 yıllarında Meksika'nın iki bölgesinden sekiz tıp merkezinden toplanan 151 *S. marcescens* izolatının antibiyotiklere direnç oranlarını bildirmişlerdir. *Serratia* izolatlarının %19,1'ini yara/abse örneklerinden, %12,9'unu biyopsi örneklerinden, ikisini safra sıvısından, diğer ikisini protezden birini ise plevra sıvısından izole etmişlerdir. Çalışma sonuçlarımızla kıyaslandığında biyopsi örneklerinden izolasyon oranımız %7,14 olarak daha düşük iken %19,05 olarak saptadığımız cerahat örneği izolasyon oranımızın benzer olduğu dikkat çekmiştir.

Araştırmacıların, 151 *S. marcescens* izolatına ait bildirdikleri antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre en yüksek duyarlılığın ertapeneme (%96,3) ve meropeneme (%92,7) karşı olduğu ve bu oranın bizim saptadığımız duyarlılık oranlarından (ertapeneme %86, meropeneme %90) daha yüksek olduğu görülmektedir. Bunun aksine araştırmacılar aminoglikozitlerden gentamisine %77,2 amikasinine %75,6 duyarlılık bildirirken bizim şuşlarımızda aminoglikozit duyarlılığının çok daha yüksek olduğu (gentamisine % 93, amikasinine %99 duyarlılık) dikkat çekmektedir. Liou BH ve ark (27) çalışmalarında, Tayvan çevresindeki bölgesel hastanelerden 2002-2010 yılları arasında izole ettikleri *S. marcescens* izolatlarının %99,3'ünü imipeneme, %93,8'ini seftazidime, %87,8'ini amikasinine, %86,8'ini sefepime, %73,2'sini seftriaksona, %63,8'ini siprofloksasine, %86'sını piperasilin tazobaktama ve %59,6'sını gentamisine duyarlı bulmuşlardır. Bizim çalışma sonuçlarımızla kıyaslandığında şuşlarımızda imipenem duyarlılığının daha düşük sefalosporinlere ve aminoglikozitlere duyarlılığın çok daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaların sonuçları ile bulgularımız arasındaki farkların coğrafik konum farklılığından ve değişik antibiyotik kullanma politikalarından kaynaklanmış olabileceği kanaatindeyiz.

Bertrand X ve Dowzicky MJ (28) çalışmalarında, 2004-2009 yılları arasında Amerika, Avrupa, Asya, Orta Doğu ve Afrika'daki hastanelerin yoğun bakım ünitelerinde üreyen gram negatif bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıklarını incelemişlerdir. Kuzey Amerika'da beş yılda saptanan toplam 770 *S. marcescens* izolatının denenen tüm antibiyotiklere bizim saptadığımız oranlardan çok daha duyarlı olduğu görülmüştür (99,2'si amikasinine, %97'si sefepime, %81,3'ü seftriaksona, %91,9'u imipeneme, %96,7'si meropeneme, %94,5'i piperasilin tazobaktama duyarlı). Aynı çalışmada, Avrupa'dan 5 yılda izole edilen 912 *S. marcescens* izolatının, %97,5'i amikasinine, %64'ü sefepime, %78,1'i seftriaksona, %90'ı imipeneme, %98,8'i meropeneme, %92,1'i piperasilin tazobaktama duyarlı bulunmuştur. Bu sonuçlar arasından çalışmamızda saptadığımız amikasin (%99), imipenem (%89) ve piperasilin tazobaktam (%90) duyarlılıkları örtüşmektedir.

Ülkemizde, Atmaca S ve ark. (29) çalışmalarında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi birimlerinden gönderilen hasta numunelerinden izole edilen *S. marcescens* ve diğer *Serratia* türlerini incelemişlerdir. İki yıllık dönemde izole edilen 105 *Serratia* şuşunun 89'unu *S. marcescens* olarak tanımlamışlardır. Şuşların 17'si (%16) polikliniklerde, 37'si (%35) servislerde ve 51'i (%49) yoğun bakım ünitelerindeki hastalara ait örneklerden üretilmişti. Gelen örneklerin dağılımına baktığımızda, 31'i trakeal aspirat, 23'ü idrar, 16'sı kan, 13'ü yara, altısı balgam, dördü doku biyopsisi, üçü abse, ikisi asit sıvısı, ikisi kulak sürüntüsü, biri eklem sıvısı, biri kateter, biri plevra sıvısı, biri bronkoalveolar lavaj ve biri nefrostomi örneği idi. Sonuçları karşılaştırdığımızda, çalışmamızda *S. marcescens* izole edilen cerahat örneklerinin daha baskın olduğu (16, %19) dikkat çekmektedir. Diğer yandan, servis, poliklinik ve yoğun bakım hastalarına ait örnek sayıları farklılık göstermektedir, özellikle yoğun bakımda yatan hastalara ait örneklerimizin çok daha az olduğu görülmektedir.

Bu durum her hastanede *Serratia* dağılımının hastane infeksiyon kontrol politikalarına göre dönemsel farklılıklar gösterebileceği gerçeğini öne çıkarmaktadır. Atmaca S ve ark.(29) *Serratia* türlerine en etkili antibiyotiklerin amikasin (%97), siprofloksasin (%95) aztreonam (%93) ve meropenem (%90) olduğunu tespit etmişlerdir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da amikasin (%99) ve meropenem (%90) *Serratia* türlerine en etkili antibiyotikler olarak bulunmuştur, ancak siprofloksasine daha düşük duyarlılık (%83) saptanmıştır.

Bozkurt H ve ark. (30) çalışmalarında, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin çeşitli birimlerinden gönderilen örneklerden izole edilen *Serratia* cinsi bakterilerin gönderildiği kliniklere ve izole edildikleri örneklere göre tür dağılımını ve bu bakterilerin antimikrobiallere duyarlılıklarını araştırmışlardır. *S. marcescens* izolatlarının amikasinine %95,74, siprofloksasine %91,49, imipeneme %88,89 ve gentamisine %82,22 oranlarında duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Bu şuşların duyarlılıklarını incelediğimizde en düşük duyarlılığın ampisiline (%9,1), tetrasikline (%9,1) sefuroksime (%10) ve sefazoline (%6,8) karşı olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde çalışmamızda en düşük duyarlılık ampisiline (%4), sefuroksime (%10) ve ayrıca amoksisilin klavulonik asite (%6) karşı belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda karbapenem duyarlılıklarını incelediğimizde, %86'sı ertapeneme, %89'u imipeneme, %90'ı meropeneme duyarlı bulunmuştur. Şuşların antibiyotik duyarlılıkları bizim sonuçlarımız ile uyumludur.

Bozkurt H ve ark. (30) çalışmalarında, etken olarak izole ettikleri toplam 46 *S. marcescens* şuşunun kliniklere göre dağılımını incelemişler ve 19'unun pediatri servisinden, (%41,30), dokuzunun dahiliye servisinden (%19,56), yedisinin üroloji servisinden (%15,2), dördünün genel cerrahi kliniğinden (%8,69), üçer tanesinin göğüs hastalıkları (%6,52) ve kulak burun boğaz kliniklerinden (%6,52), birinin ise fizik tedavi (%2,17) bölümünden gönderilen hasta örneklerinden ürediğini saptamışlardır. Cerrahi servis ve polikliniklerinden gelen örnekler bizim çalışmamızdaki miktarlardan çok daha azdır.

Sonuç olarak, nozokomiyal bir patojen olarak tanınan *S. marcescens*'in son yıllarda polikliniğe başvuran hastalara ait örneklerden de üretilmiş olması epidemiyolojik veriler açısından önem taşımaktadır. Ülkemizde *S. marcescens*'le ilgili mikrobiyolojik veriler sınırlıdır, tedavide kullanılacak çeşitli antibiyotik seçeneklerinin bulunması sevindiricidir ancak belirli periyotlarda uygulanacak hastane infeksiyonu sürveyans çalışmaları yanı sıra ayaktan hastalara ait örneklerde de bu bakterinin varlığının ve antimikrobiyal duyarlılığının izlenmesinin infeksiyon kontrolü ve epidemiyolojik veriler bakımından yararlı olacağı kanısındayız.erkek



### Kaynaklar

1. Bruna R.E, Molino M.V, Lazzaro M, Mariscotti J.F, Garcia Vescovi E. Cpxr-dependent thermoregulation of *Serratia marcescens* PrtA metalloprotease expression and its contribution to bacterial biofilm formation. *Journal of Bacteriology*. 2018;200(8):1-18.
2. Adamson V, Mitt P, Pisarev H ve ark. Prolonged outbreak of *Serratia marcescens* in Tartu University Hospital: A case–control study. *BMC Infectious Diseases*. 2012;12(1):1-6.
3. Iguchi A, Nagaya Y, Pradel E ve ark. Genome evolution and plasticity of *Serratia marcescens* an important multidrug-resistant nosocomial pathogen. *Genome Biology and Evolution*. 2014;6(8):2096-2110.
4. Chilczuk T, Monson R, Schmieder P ve ark. Ambigols from the *Cyanobacterium fischerella* *ambigua* increases prodigiosin production in *Serratia* spp. *ACS Chemical Biology*. 2020;15(11):2929-2936.
5. Han R, Xiang R, Li J, Wang F, Wang C. High-level production of microbial prodigiosin: a review. *Journal of Basic Microbiology*. 2021;61(6):506-523.
6. Luo H.Z, Zhou J.W, Sun B, Jiang H, Tang S, Jia A.Q. Inhibitory effect of norharmane on *Serratia marcescens* NJ01 quorum sensing-mediated virulence factors and biofilm formation. *Biofouling*. 2021;37(2):145-160.
7. Devi K.R, Srinivasan S, Ravi A.V. Inhibition of quorum sensing-mediated virulence in *Serratia marcescens* by *Bacillus subtilis* r-18. *Microbial Pathogenesis*. 2018;120:166-175.
8. Srinivasan R, Vigneshwari L, Rajavel T ve ark. Biogenic synthesis of silver nanoparticles using piper betle aqueous extract and evaluation of its anti-quorum sensing and antibiofilm potential against uropathogens with cytotoxic effects: an in vitro and in vivo approach. *Environmental Science and Pollution Research*. 2018;25(11):10538-10554.
9. Buttinelli E, Ardoino I, Domeniconi G ve ark. Epidemiology of *Serratia marcescens* infections in NICU of a Teaching and Research Hospital in northern Italy. *Minerva Pediatrica*. 2017.
10. Mahlen SD. *Serratia* infections: from military experiments to current practice. *Clinical Microbiology Reviews*. 2011;24(4):755-791.
11. Us E, Kutlu H.H, Tekeli A, Ocal D, Cirpan S, Memikoglu K.O. Wound and soft tissue infections of *Serratia marcescens* in patients receiving wound care: a health care–associated outbreak. *American Journal of Infection Control*. 2017;45(4):443-447.
12. WHO. Who guidelines on hand hygiene in health care: first global patient safety challenge clean care is safer care. NBK144013; WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2009.
13. Cristina M.L, Sartini M, Spagnolo A.M. *Serratia marcescens* infections in neonatal intensive care units (nicus). *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16(4):1-10.
14. Ättman E, Korhonen P, Tammela O ve ark. A *Serratia marcescens* outbreak in a neonatal intensive care unit was successfully managed by rapid hospital hygiene interventions and screening. *Acta Paediatrica*. 2018;107(3):425-429.
15. Kaczynski K, Proquitté H, Roedel J ve ark. Intensified colonisation screening according to the recommendations of the German Commission for Hospital Hygiene and Infectious Diseases Prevention (KRINKO): identification and containment of a *Serratia marcescens* outbreak in the neonatal intensive care unit, Jena, Germany, 2013–2014. *Infection*. 2016;44(6):739-746.
16. Gastmeier P, Loui A, Stamm Balderjahn S ve ark. Outbreaks in neonatal intensive care units—they are not like others. *American Journal of Infection Control*. 2007;35(3):172-176.
17. Kampf G. Biocidal agents used for disinfection can enhance antibiotic resistance in gram-negative species. *Antibiotics*. 2018;7(4):1-24.
18. Moradigaravand D, Boinett C.J, Martin V, Peacock S.J, Parkhill J. Recent independent emergence of multiple multidrug-resistant *Serratia marcescens* clones within the United Kingdom and Ireland. *Genome Research*. 2016;26(8):1101-1109.
19. Redondo-Bravo L, Gutiérrez-González E, Juan-Sanz S.I ve ark. *Serratia marcescens* outbreak in a neonatology unit of a Spanish tertiary hospital: risk factors and control measures. *American Journal of Infection Control*. 2019;47(3):271-279.
20. EUCAST. The European Committee On Antimicrobial Susceptibility Testing; Breakpoint tables for interpretation of mics and zone diameters. Version: 10.0. 2021.
21. Fernández A.L, Adrio B, Martínez Cereijo J.M, Amparo Martínez Monzonis M, El-Diasty M.M, Alvarez Escudero J. Clinical study of an outbreak of postoperative mediastinitis caused by *Serratia marcescens* in adult cardiac surgery. 2020;30(4):523-527.
22. Rohit A, Kumar D.S, Dhinakaran I ve ark. Whole-genome-based analysis reveals multiclonal *Serratia marcescens* outbreaks in a Non-neonatal Intensive Care Unit Setting in a tertiary care hospital in India. *Journal of Medical Microbiology*. 2019;68(4):616-621.
23. O'Grady N.P, Alexander M, Burns L.A ve ark. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. 2011; 52(9):162-193
24. González G.M, Treviño-Rangel RDJ, Campos C.L ve ark. Surveillance of antimicrobial resistance in *Serratia marcescens* in Mexico. *New Microbiologica*. 2020;43(1):34-37.
25. Khanna A, Khanna M, Aggarwal A. *Serratia marcescens*-a rare opportunistic nosocomial pathogen and measures to limit its spread in hospitalized patients. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2013;7(2):243-246
26. Samonis G, Vouloumanou E.K, Christofaki M ve ark. *Serratia* infections in a general hospital: characteristics and outcomes. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2011;30(5):653-660.
27. Liou B-H, Duh R-W, Lin Y-T, Lauderdale T-LY, Fung C-P, TSAR Hospitals. A multicenter surveillance of antimicrobial resistance in *Serratia marcescens* in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2014;47(5):387-393.
28. Bertrand X, Dowzicky M.J. Antimicrobial susceptibility among Gram-negative isolates collected from intensive care units in North America, Europe, the Asia-Pacific Rim, Latin America, the Middle East, and Africa between 2004 and 2009 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *Clinical therapeutics*. 2012;34(1):124-137.
29. Atmaca S, Özekinci T, Yakut S, Akpolat N, Gül K. *Serratia* türlerinin identifikasyonu, klinik dağılımı, antibiyotik duyarlılığı. *Ankem Dergisi*. 2018;32(2):62-71.
30. Bozkurt H, Güdücüoğlu H, Bayram Y ve ark. Klinik örneklerden üretilen *Serratia* cinsi bakterilerin çeşitli infeksiyonlardaki rolü ve antimikrobiyallere duyarlılıkları. *Van Tıp Dergisi*. 2005;12(3):182-188.



## *Effectiveness Of Taraxacum Officinale In Rat Tissue Damage Caused By Doxorubicin*

### *Doxorubicin'in Neden Olduğu Siçan Doku Hasarında Taraxacum Officinale'nin Etkinliği*

#### **Abstract**

**Aim:** In this study, we aimed to investigate the effect of taraxacum officinale in pancreatic damage caused by doxorubicin.

**Methods:** 4 groups were formed with a total of 40 Wistar albino rats: In group 1 (control group), nothing was given. In group 2 (taraxacum officinale group), 100 mg / kg Taraxacum officinale was given for 10 days. In group 3 (doxorubicin group), single dose 40 mg / kg doxorubicin was given. In group 4 (doxorubicin +taraxacum officinale group), single dose 40 mg / kg doxorubicin +100 mg/kg taraxacum officinale for 10 days were administered. Blood malondialdehyde (MDA) levels and activities of catalase (CAT) and superoxide dismutase (SOD) were measured. Histopathological evaluation was performed with the help of hematoxylin eosin stain and by measuring the expressions of PAX 2 and PAX 8.

**Results:** SOD and CAT enzyme activities in group 4 were significantly higher than group 3 ( $p<0.05$ ). MDA levels were significantly lower in group 4 than group 3 ( $p<0.05$ ). Tissue damage in group 3 was significantly higher than group 4 ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** Taraxacum officinale appears to be effective in reversing doxorubicin-induced pancreatic injury. However, large randomized trials are required.

**Keywords:** Doxorubicin, taraxacum officinale, rat, pancreas

#### **Öz**

**Amaç:** Bu çalışmada doksorubisinin neden olduğu pankreas hasarında taraxacum officinale'nin etkisini araştırmayı amaçladık.

**Yöntemler:** Toplam 40 adet Wistar albino rattan oluşan 4 grup oluşturuldu: Grup 1'e (kontrol grubu) hiçbir şey verilmedi. Grup 2'ye (taraxacum officinale grubu) 10 gün süreyle 100 mg/kg Taraxacum officinale verildi. Grup 3'e (doksorubisin grubu) tek doz 40 mg/kg doksorubisin verildi. Grup 4'e (doksorubisin +taraxacum officinale grubu) tek doz 40 mg/kg doksorubisin +100 mg/kg taraxacum officinale 10 gün süreyle uygulandı. Kan malondialdehit (MDA) seviyeleri ve katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) aktiviteleri ölçüldü. Histopatolojik değerlendirme hematoksilin eozin boyası yardımıyla PAX 2 ve PAX 8 ifadeleri ölçülerek yapıldı.

**Bulgular:** Grup 4'te SOD ve CAT enzim aktiviteleri grup 3'e göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.05$ ). MDA düzeyleri grup 4'te grup 3'e göre anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.05$ ). Grup 3'teki doku hasarı grup 4'e göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Taraxacum officinale, doksorubisin kaynaklı pankreas hasarını tersine çevirmede etkili görünmektedir. Bununla birlikte, büyük randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Doksorubisin, taraxacum officinale, rat, pankreas

Özlem KARA\*0000-0002-2084-8290

Asuman KİLİTCİ\*\*0000-0002-5489-2222

\* Kirsehir Ahi Evran University School of Medicine, Department of Histology and Embryology, Kirsehir, Turkey,

\*\* Duzce University School of Medicine, Department of Pathology, Duzce, Turkey,

**Corresponding author Address:** Ozlem KARA

Kirsehir Ahi Evran University School of Medicine, Department of Histology and Embryology, Kirsehir, Turkey

E mail: [ozlemozturk34@hotmail.com](mailto:ozlemozturk34@hotmail.com)

**Geliş Tarihi:** 06/02/2023

**Kabul Tarihi:** 26/05/2023

## Introduction

Doxorubicin is an anthracycline derivative antineoplastic drug that has been used in cancer treatment for many years. It is known that doxorubicin has negative effects on many tissues and organs, especially the heart and liver [1]. Doxorubicin can cause congestive heart failure, which has a mortality of up to 50% [2]. It affects normal cells as well as cancer cells, therefore, potentially many tissues and organs will be more or less affected by the toxicity [3]. Aranuchalam et al reported that doxorubicin had a toxic effect on the pancreas. They demonstrated that doxorubicin inhibited blood glucose and lipid clearance and this led to lipotoxicity, glucotoxicity, and insulin resistance in rodents [4]. It has also been shown that doxorubicin disrupts the functions of adipocytes [5]. Although the mechanism of action of doxorubicin's toxicity on the pancreas is not fully known, it has been reported that it disrupts the glucose balance in the beta cells of the pancreas. It predisposes to diabetes by inhibiting insulin secretion in pancreatic beta cells in rats [6]. Doxorubicin could deteriorate the function of cytochrome P450 system [7]. Doxorubicin causes DNA damage and apoptosis by inhibiting topoisomerase activity [8]. However, the role of all these damages on pancreatic tissue toxicity are still controversial.

Taraxacum officinale (TO), also known as Dandelion, is a herbal agent belonging to the Asteraceae family. Sun et al reported that TO stimulates the immune system [9]. Previous studies have been shown that TO have antioxidative, anti-inflammatory, and neuro-protective properties [10, 11]. Therefore, we thought that TO might be effective in preventing doxorubicin-induced pancreatic injury. Moreover, to our current knowledge, there are no studies showing the effect of TO in preventing doxorubicin-induced pancreatic injury.

## Materials and Methods

The study was planned and carried out in Kırşehir Ahi Evran University Faculty of Medicine, Department of Histology-Embryology. Ethical approval of the study was received from Erciyes University Animal Experiments Local Ethics Committee. The date and number of the document of ethical approval was 07.12.2022 and 22/258, respectively. 8-10 weeks old female Wistar albino rats were used and Helsinki animal rights declaration was taken into account. Animals were treated at room temperature with 12 hours of light and 12 hours of darkness. Ad libitum method was used, with free access to water and food.

## Experimental design

40 rats were allocated into 4 groups:

Group 1: Control (nothing was given), (n=10)

Group 2: Taraxacum officinale group (100 mg / kg taraxacum officinale for 10 days), (n=10)

Group 3: Doxorubicin group (40 mg / kg doxorubicin single dose), (n=10)

Group 4: Doxorubicin +taraxacum officinale group (single dose 40 mg / kg doxorubicin +100 mg/kg taraxacum officinale for 10 days), (n=10)[12, 13].

Animals anesthetized by using Ketamine hydrochloride (45 mg/kg, Ketalar®, Eczacıbasi, Istanbul, Turkey) and xylazine hydrochloride (5 mg/kg, Rompun®, Bayer, Leverkusen, Germany). Malondialdehyde (MDA) levels and activities of catalase (CAT) and superoxide dismutase (SOD) were measured in the blood taken from the heart of rats. All the animals were sacrificed after pancreatic tissues were removed. Tissues were kept in paraffin block until hematoxylin and eosin dye (H&E) and immunostaining.

## Histopathological evaluation

Pancreatic-tissue samples fixed in 10% formalin were embedded in paraffin, cut into 4 µm sections, placed on slides and stained with hematoxylin and eosin (H&E). Slides were examined by a blinded pathologist under a light microscope (Olympus® Inc. Tokyo, Japan). A modified semi-quantitative scoring was performed for the microscopic evaluation of the pancreatitis and four categories, Grade 0: None (0%) 1: Minimal (0-5%) 2: Mild (5-25%) 3: Moderate (25-50%) 4: Severe (more than 50%) were defined. To grade the damage to the pancreas, edema, acinar cell degeneration, acinar necrosis, hemorrhage, intrapancreatic and perivascular inflammation, inflammation in the peripancreatic fat tissue were included as the parameters of the scoring system [14].

PAX2 and PAX8 expressions in the islets of Langerhans were investigated immunohistochemically. PAX2 and PAX8 expression levels were graded using the 0-3+ range. (0: no staining, 1: nuclear staining in less than 10% of Langerhans cells, 2: nuclear staining of 10-30% of Langerhans cells, 3: nuclear staining of more than 30% of Langerhans cells).

## Biochemical analyses

The centrifuged blood was stored at -80 °C. The levels of MDA was measured by using the MDA kit (Cat. No: E0156Ra, Bioassay Technology Laboratory). The absorbance at 450 nm was evaluated using the ELISA method. The activities of SOD and CAT were assessed by using SOD kit (Cat. No: EIASODC, Thermofisher Scientific) and CAT kit (Cat. No: ab83464, Abcam).

## Statistical analysis

Statistical Package for the Social Sciences (22.00 SPSS Inc., Chicago, IL) was used for statistical analyses. One-way ANOVA test and Post hoc Tukey HSD multiple comparison test were used for levels of MDA and NO. Tissue damage scores were compared by Kruskal Wallis test. Evaluation of caspases was determined by Fisher's Exact Test as p value. p value < 0.05 was accepted as statistically significant.

## Results

The MDA levels were higher in doxorubicin group than doxorubicin +taraxacum officinale group, activities of SOD and CAT were lower in doxorubicin group than doxorubicin +taraxacum officinale group, and these differences were found to be statistically significant (p < 0.05) (Table 1).

**Table 1.** Distribution of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) in experimental groups.

Groups (n = 10)	MDA (nmol/mg)	SOD (U/mg)	CAT (U/mg)
Control	3.10 ± 0.21	73.41± 14.62	88 ± 15.63
Taraxacum officinale (100 mg/kg)	4.91 ± 0.33	52± 9.55	60.82± 11.34
Doxorubicin (40 mg/kg)	13.27 ± 1.96*	28 ± 4.52*	30.25 ± 6.15*
Doxorubicin+Taraxacum officinale(100 mg/kg+40mg/kg)	7.46± 1.19*	39.18± 6.77*	50.94± 10.48*

MDA means malondialdehyde, SOD means superoxide dismutase, CAT means catalase

Data are presented as mean ± SD.

\* Significant difference (p < 0.05) between groups 2 and 3.

The histopathologic damage in pancreatic tissue was significantly higher in doxorubicin group than doxorubicin +taraxacum officinale group, too (p < 0.05) (Table 2).

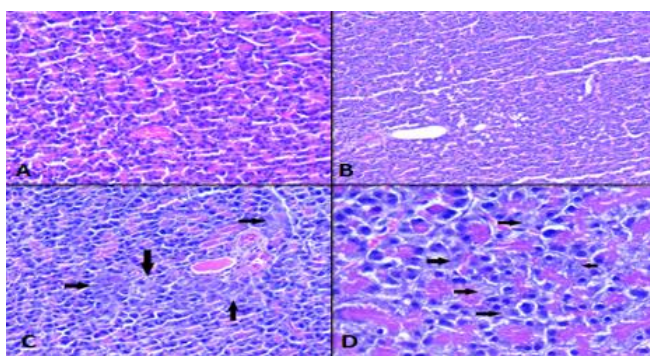
**Table 2.** Distribution of histopathologic findings.

Groups (n = 10)	Edema	Acinic cell degeneration	Acinar necrosis	Hemorrhage	Intrapancreatic and perivascular inflammation	Fat tissue inflammation	PAX2	PAX8
Control	2	0	0	0	0	0	0	3
Taraxacum officinale (100 mg/kg)	2	0	0	1	1	1	0	3
Doxorubicin (40 mg/kg)	2	2	1*	2	1	2	0	1*
Doxorubicin+Taraxacum officinale(100 mg/kg+40mg/kg)	2	1*	0*	2	1	2	0	2*

• Significant difference (p < 0.05) between groups 2 and 3.

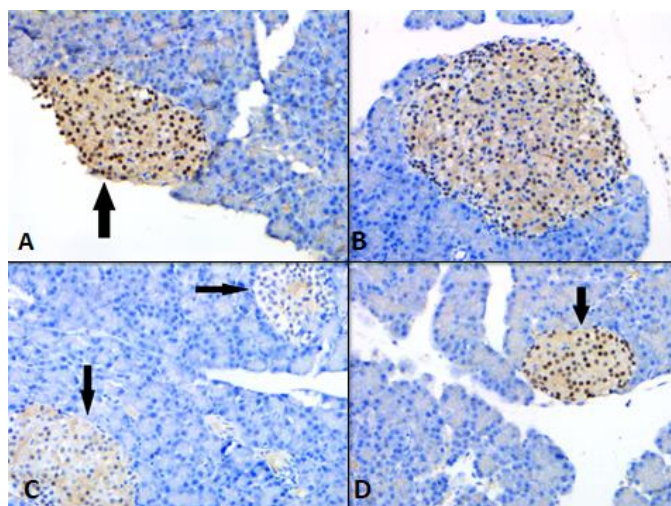
A modified semi-quantitative scoring was performed for the microscopic evaluation of the pancreatitis and four categories, Grade 0: None (0%) 1: Minimal (0-5%) 2: Mild (5-25%) 3: Moderate (25-50%) 4: Severe (more than 50%) were defined.

In the control and taraxacum officinale groups, histological structure of pancreatic acini and the morphologic appearance of the parenchymal tissues were similar and normal (**Figure 1A and 1B**). There was necrosis in pancreatic tissue and degenerative changes were seen in zymogen granules in doxorubicin group (**Figure 1C**). The parameters demonstrating the damage such as edema, acinic cell degeneration, acinar necrosis, hemorrhage, intrapancreatic and perivascular inflammation, inflammation in the peripancreatic fat tissue were prominent in doxorubicin group than other groups. Although the injury was lesser, there was mild focal reactive changes and single cell necrosis in acinic cells in the doxorubicin +taraxacum officinale group (**Figure 1D**).



**Figure 1. A)** Histological structure of pancreatic acini in pancreatic tissue of rat from control group (H&E, x200). **B)** Vacuolar appearance in acinic cells in a focal area in the pancreatic tissue of a rat from the Taraxacum officinale group, no obvious degenerative findings (H&E, x200). **C)** Acinic cells in the pancreatic tissue of the Doxorubicin applied rat go to necrosis in a wide area, besides, loss and degenerative changes in zymogen granules are seen in most cells (black arrows) (H&E, x200). **D)** Single cell necrosis and mild focal reactive changes (black arrows) in acinic cells at high magnification in pancreatic tissue of a rat from Doxorubicin+Taraxacum officinale group (H&E, x400)

No staining was observed in any group of Langerhans cells with PAX2. PAX8 showed similar expression characteristics in most islets of langerhans in control and taraxacum officinale group (**Figure 2A and 2B**). In doxorubicin group, there were staining losses with PAX8 (**Figure 2C**). In the doxorubicin +taraxacum officinale group, a staining similar to the control group was detected (**Figure 2D**).



**Figure 2. A)** Near diffuse strong nuclear PAX8 immunoreactivity in rat langerhans cells from the control group (black arrow) (x200). **B)** Diffuse and strong staining with PAX8 in langerhans cells in the pancreatic tissue of the rat from the Taraxacum officinale group (x200). **C)** Significant loss of PAX8 immunoreactivity in Langerhans cells in group of Doxorubicin (black arrows) (x200). **D)** PAX8 expression (black arrow) in the Doxorubicin+Taraxacum officinale group, similar to the control group (x200)

### **Discussion**

Doxorubicin inhibits topoisomerase 2, disrupts cross-linking and causes DNA damage. For this reason, Doxorubicin, which is used in cancer treatment, adversely affects normal cells as well as cancerous cells [15]. In the past, many studies have been conducted to show the toxic effects of doxorubicin, especially on the liver and heart [16, 17]. In these papers, the underlying possible mechanisms of the toxicity were reported as increased free radicals and lipid peroxidation. The first study investigating the effect of doxorubicin on pancreatic Langerhans cells was done by Deleers et al. In that study, it was shown that Doxorubicin inhibits insulin release [6]. In this study, we investigated the effect of TO on doxorubicin induced pancreas toxicity. According to our findings, doxorubicin led to an increase in MDA levels and a decrease at SOD and CAT activities. Besides, tissue damage was more prominent in doxorubicin group. Moreover, addition of TO reversed doxorubicin-induced biochemical and histopathological damage. This was the first study indicating the effect of TO to reverse the harmful effect of doxorubicin on pancreatic tissue.

TO is a natural herbal compound and has been utilized to treat many illnesses such as gout, diabetes mellitus, diarrhea and liver disease [18]. The phenolic component in its content is responsible from the clinical efficacy. Antioxidant, antiinflammatory, and antibacterial properties of the substance might provide the protective effect [19]. Thus, we hypothesized that this antioxidant effect could be useful to reverse the pancreas injury due to doxorubicin.

In this study, doxorubicin led to a deterioration in biochemical parameters and cause histopathological damage. Addition of TO resulted in a significant improvement in both biochemical and pathological markers. Similar results were obtained when immunostaining with PAX8 was performed. Pax 2 and Pax 8 are located on the long arm of chromosome 10. Pax 2 and Pax 8 protect the cell from cell death during cellular stress. Pax 2 and Pax 8 gene expression has been shown to increase during oxidative stress.

This is protective against cell death. In this study, we showed that parenchymal destruction caused by amiodarone was reversed with astaxanthin with the help of pax 2 immunohistochemical staining. The lower expression of PAX 8, especially in doxorubicin group, made us think that doxorubicin may have caused dysfunction in the development and function of pancreatic endocrine cells. In the doxorubicin+taraxacum officinale group, the expression of PAX 8 was normal and we thought that TO reversed the negative effect of doxorubicin. However, molecular studies are needed to support this proposition.

The limitations of our study were the small number of subjects and the possibility of variation when the study was adapted to humans.

In conclusion, our results showed that TO diminishes pancreatic injury and may be convenient in the treatment and management of the oxidative stress induced by doxorubicin. However, large prospective randomized trials are necessary to evaluate the efficacy of TO on the pancreatic injury due to doxorubicin.

**References**

1. Roychoudhury S, Kumar A, Bhatkar D, Sharma NK. 2020. Molecular avenues in targeted doxorubicin cancer therapy. *Future Oncol.*16(11):687-700.
2. Chatterjee K, Zhang J, Honbo N, Karliner JS. 2010. Doxorubicin Cardiomyopathy. *Cardiology.* 115(2):155-62.
3. Thorn CF, Oshiro C, Marsh S, Hernandez-Boussard T, McLeod H, Klein TE, et al. 2011. Doxorubicin pathways: Pharmacodynamics and adverse effects. *Pharm Genom.* 21(7):440-6.
4. Arunachalam S, Tirupathi Pichiah PB, and Achiraman S. 2013. Doxorubicin treatment inhibits PPAR gamma and may induce lipotoxicity by mimicking a type 2 diabetes-like condition in rodent models. *FEBS Lett.* 587(2):105-10.
5. Biondo LA, Lima Junior EA, Souza CO, Cruz MM, Cunha RD, Alonso-Vale MI et al. 2016. Impact of doxorubicin treatment on the physiological functions of white adipose tissue. *PLoS One.* 11(3):e0151548.
6. Deleers M, and Goormaghtigh E. 1985. Adriamycin effects on insulin secretion, Ca<sup>2+</sup> movements and glucose oxidation in pancreatic islet cells. *Pharmacol Res Commun.* 17(3):227-32.
7. Heart E, Palo M, Womack T, Smith PJ, and Gray JP. 2012. The level of menadione redox-cycling in pancreatic betacells is proportional to the glucose concentration: role of NADH and consequences for insulin secretion. *Toxicol Appl Pharmacol.* 258(2): 216-25.
8. Gewirtz DA. 1999. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem Pharmacol.* 57(7):727-41.
9. Sun AS, Ostadal O, Ryznar V, Dulik I, Dusek J, Vaclavik A, et al. 1999. Phase I/II study of stage III and IV non-small cell lung cancer patients taking a specific dietary supplement. *Nutr Cancer.* 34(1):62-9.
10. Li C, Zheng Z, Xie Y, et al. 2020. Protective effect of taraxasterol on ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury via inhibition of oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Int Immunopharmacol.* 89:107169.
11. Che L, Li Y, Song RF, et al. 2019. Anti-inflammatory and antiapoptosis activity of taraxasterol in ulcerative colitis in vitro and in vivo. *Exp Ther Med.* 18(3): 1745-51.
12. Atwa MTM, Abd-Elrazek AM, Salem NIS. 2022. Dandelion (*Taraxacum officinale*) Improves the Therapeutic Efficiency of Praziquantel in Experimental Schistosomiasis. *Acta Parasitologica.* 67(2): 773-83.
13. Yildirim N, Lale A, Yazici GN, et al. 2022. Ameliorative effects of Liv-52 on doxorubicin-induced oxidative damage in rat liver. *Biotech Histochem.* 97(8): 616-21.
14. Kara O, Kilitci A. 2022. The protective effect of resveratrol on cisplatin induced damage in rat liver. *Med Bull Haseki.* 60:392-6.
15. Tacar O, Sriamornsak P, and Dass CR. 2013. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *J Pharm Pharmacol.* 65:157-70.
16. Rivankar S. 2014. An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy. *J Cancer Res Ther.* 10:853-8.
17. Bilgic S, Ozgocmen M. 2019. The protective effect of misoprostol against doxorubicin induced liver injury. *Biotech Histochem.* 94:583-91.
18. Im DY, Lee KI. 2011. Antioxidative and antibacterial activity and tyrosinase inhibitory activity of the extract and fractions from *Taraxacum coreanum* Nakai. *Korean J Med Crop Sci.* 19:238-45.
19. Park MS, So JS, Bahk GJ. 2015. Antioxidative and anticancer activities of water extracts from different parts of *Taraxacum coreanum* Nakai cultivated in Korea. *J Korean Soc Food Sci Nutr.* 44:1234-40.



## ***Obez Hastalarda Alt Ekstremitte Cerrahisinde Spinal Anestezi Öncesi Ultrason Rehberliğinde Girişim Yeri Tespitinin İşlem Kolaylığı, Başarısı ve Güvenliği Üzerine Etkisi***

### ***The Effect of Ultrasound-Guided Detection of the Site of Intervention on the Ease, Success and Safety of the Procedure Before Spinal Anesthesia in Obese Patients in Lower Extremity Surgery***

İrem GÜR TÜRKAN\* 0000-0002-1463-128X

Senem GİRĞİN \* 0000-0003-0715-7695

Murat AKSUN\* 0000-0002-8308-3045

Birzat Emre GÖLBOYU\* 0000-0002-2011-2574

Nagihan KARAHAN\* 0000-0002-8042-0501

\*Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İzmir, TÜRKİYE

**Yazışma Adresi: Senem GİRĞİN**

Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İzmir, TÜRKİYE

E-mail adresi: senemcan@gmail.com

Geliş Tarihi: 25/05/2023

Kabul Tarihi: 19/06/2023

#### **Öz**

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı; ortopedik alt ekstremitte cerrahisi geçiren obez hastaların spinal anestezi öncesinde girişim yeri tespitlerinin, rutinde uygulanan manuel palpasyon yöntemi ve ultrason ile işaretleme yöntemi kullanılarak yapılmasının, işlem kolaylığı, süresi, başarısı ve komplikasyonlara olan etkisini karşılaştırmaktır.

**Gereç ve yöntemler:** Elektif ortopedik alt ekstremitte cerrahisi geçiren 72 obez hasta yer almaktadır. Çalışmamız prospektif, randomize-kontrollü, gözlemsel bir çalışma olarak gerçekleştirilmiştir. Hastalar manuel palpasyon grubu ve ultrason grubu olarak iki gruba ayrılmıştır. Gruplar ilk girişimdeki başarı oranı, iğne ponksiyon sayısı, iğne yönlendirme sayısı, iğne girişinden BOS gelişine kadar geçen süre, toplam işlem süresi, spinöz çıkıntıların palpe edilebilirliği ve iğne girişimine bağlı görülen komplikasyon oranları açısından karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmada ilk girişimde başarılı spinal anestezi oranı iki grupta da eşit bulunmuştur. İğne ponksiyon sayısı, iğne yönlendirme sayısı, iğne girişinden BOS gelişine kadar geçen süre iki grup arasında farklılık göstermezken, toplam işlem süresi ultrason grubunda daha kısa bulunmuştur (grup M: 61(32-44) sn/Grup U) 48(25-100) sn p:0,003). İğne girişimine bağlı komplikasyonlar ultrason grubunda gözlenmezken, bu parametre için gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızdaki verilere göre girişim yeri tespitinin kör teknikler yerine ultrason kullanılarak yapılmasının, hızlı, pratik ve güvenilir olacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite, spinal anestezi, ultrasonografi, ortopedik cerrahi

#### **Abstract**

**Objective:** To compare the effect of puncture site determination before spinal anesthesia in obese patients undergoing orthopedic lower extremity surgery, using routinely performed manual palpation method and ultrasound marking, on the ease, duration, success and complications of the procedure.

**Material and methods:** 72 obese patients who underwent elective orthopedic lower extremity surgery were enrolled in the study. Our study was conducted as a prospective, randomized-controlled, observational study. The patients were divided into two groups as the manual palpation group and the ultrasound group. The groups were compared in terms of success rate at first attempt, number of needle punctures, number of needle guidance, time from needle entry to CSF arrival, total procedure time, palpability of spinous processes, and complication rates associated with needle insertion



**Results:** In the study, the rate of successful spinal anesthesia at the first attempt was found to be equal in both groups. While the number of needle punctures, the number of needle guidance, the time from needle entry to CSF arrival did not differ between the two groups, the total procedure time was found to be shorter in the ultrasound group (group M: 61(32-44) sec/Group U) 48(25-100) sec p:0.003). While complications due to needle intervention were not observed in the ultrasound group, no statistical difference was found between the groups for this parameter.

**Conclusion:** According to the data in our study, we think that the detection of the intervention site using ultrasound instead of blind techniques, will be fast, practical and reliable.

**Keywords:** Obesity, spinal anesthesia, ultrasonography, orthopedic surgery

## **Giriş**

Obez bireylerin sıklığı dünya genelinde artmaktadır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanımına göre aşırı kilo ve obezite, vücutta sağlığı bozabilecek anormal veya aşırı yağ birikimidir (2). DSÖ obeziteyi hem az hem de çok gelişmiş ülkeleri ciddi anlamda tehdit eden ancak en ihmal edilen halk sağlığı sorunlarından biri olarak görmektedir (3).

Obezitenin giderek artan prevalansını göz önüne aldığımızda, bu hastalar ameliyathanede de sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda seçtiğimiz hasta grubu ortopedik alt ekstremitte cerrahisi geçirecek olan hastalardır ve bu hastalarda sıklıkla tecih edilen rejyonal anestezi tekniği spinal anestezi. Ortopedik cerrahide spinal anestezi genel anestezi ile kıyaslandığında daha avantajlıdır ve sıklıkla tercih edilmektedir (4).

Ultrason kullanımı ile rejyonal anestezi uygulaması esnasında hedeflenen nöral yapılar, iğne ve ilaç dağılımı aynı anda görüntülenebilir. Ultrason kullanımının bir diğer avantajı omurganın orta hattı, intervertebral seviye, uygun iğne girişim noktası, iğne girişi için doğru açı kolaylıkla tanımlanabilir (5).

Yapılan bir çalışmada, manuel palpasyon yöntemiyle işaretlenen ve işaretlenen yerin L4-L5 vertebral aralık olduğu düşünülerek yapılan nöroaksiyel bloklarda giriş yeri, blok sonrasında spinal manyetik rezonans görüntüleme ile kontrol edilmiş ve işaretlenen aralığın hastaların sadece %29'unda doğru aralık olduğu görülmüştür (6). Obstetrik hastalarda yapılan benzer bir çalışmada ise manuel olarak işaretlenen intervertebral aralık, işlem sonrası ultrason ile kontrol edilmiş ve doğruluk oranı %36 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada hatalı ponksiyonların %50'sinin sefale doğru olduğu görülmüş ve literatürdeki çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir (7).

Literatürde spinal anestezi altında ortopedik alt ekstremitte cerrahisi geçirecek sadece obez hastaların dahil olduğu bir çalışma bulunmamaktadır. Ortopedik cerrahide obez hastalarla sıklıkla karşılaşılmaktadır.

Bu sebeple çalışmamızda, hastanemizde ortopedik alt ekstremitte cerrahisi geçirecek VKİ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> hesaplanan obez hastalara manuel palpasyon tekniği ve ultrason ile işaretleme yöntemini kullanarak uygulanan spinal anestezi tekniklerini, blok başarısı, işlem kolaylığı, işlem süresi ve işlem esnasında görülen komplikasyonlar açısından karşılaştırması amaçlanmıştır.

## **Gereç Ve Yöntem**

### **Etik Kurul Onayı**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 02.06.2022 tarihli 0280 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

### **Örneklem büyüklüğü ve randomizasyon**

Örneklem büyüklüğü G\*Power 3 analiz programı (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Almanya) kullanılarak hesaplanmıştır. Örneklem boyutu, birincil sonlanım noktası toplam işlem süresi (sn) olan obez gebelerle yapılmış bir çalışmada, sırasıyla manuel palpasyon ve ultrason grubunda 242+63 sn ve 204+111 sn olarak bulunmuştur (8). a: 0.95 ve b: 0.8 oranını elde etmek için toplamda 72 hasta gerektiği hesaplanmıştır. Olası vaka kayıpları göz önüne alındığında her gruba 40 kişi olmak üzere toplamda 80 hastayla çalışma planlanmıştır. Dahil olma kriterlerini karşılayan hastalar kapalı zarf yöntemi ile randomize edildi, Grup U (ultrason yöntemi ile n=40) ve Grup M (manuel palpasyon yöntemi n=40) olarak gruplandırılmıştır.

Bu çalışma Temmuz 2022- Kasım 2022 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi ameliyathanesinde elektif alt ekstremitte cerrahisi geçiren, preoperatif hazırlık aşamasında boy ve kiloları ölçülerek VKİ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olduğu saptanan, 18 yaş ve üstü 80 obez hastanın spinal anestezi uygulaması boyunca elde edilen verilerinin gözlemsel olarak değerlendirildiği, prospektif, randomize-kontrollü bir çalışma olarak planlanmıştır. 8 hasta dahil olma kriterlerini karşılamadığı için çalışma dışı bırakılmış ve 72 hastayla çalışma tamamlanmıştır. Çalışmaya katılan bütün hastalar bilgilendirilerek yazılı onamları alınmıştır. Spinal anestezi uygulamasının kontrendike olduğu, çalışmaya dahil olmak istemeyen, spinal anestezi uygulamasını kabul etmeyen, lokal anestezi alerjisi olan, geçirilmiş omurga cerrahisi ve anatomik deformasyonu bulunan, kombine epidural-spinal anestezi uygulanan, genel anesteziye geçilen, VKİ < 30 kg/m<sup>2</sup> olan hastalar, gebeler ve acil vakalar çalışma dışı bırakılmıştır. Dahil olma kriterlerini karşılayan hastalar kapalı zarf yöntemi ile randomize edilmiş, Grup U (ultrason yöntemi n=36) ve Grup M (manuel palpasyon yöntemi n=36) olarak gruplandırılmıştır. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, boy, kilo ve VKİ), American Society of Anesthesiologists (ASA) skorları, cerrahi tipleri, lomber vertebra muayene bulguları, spinal anestezi uygulaması boyunca yapılan ponksiyon ve iğne yönlendirme sayıları, iğne girişinden BOS gelişine kadar geçen süre, toplam işlem süresi ve işlem esnasında iğne ponksiyonuna bağlı gelişen komplikasyonlar kaydedilmiştir.

İki grupta da spinal iğnenin cilde girişinden itibaren süre tutulmaya başlanmış ve berrak BOS akışının görüldüğü saniye (sn) kaydedilmiştir. İğnenin cilde girişinden subaraknoid alana ilacın verilmesi sonrası iğnenin ciltten çıkışına kadar geçen süre ise toplam işlem süresi olarak belirlenmiş ve sn cinsinden kaydedilmiştir. Toplam ponksiyon sayısı ve iğne yönlendirme sayıları da kayıt altına alınmıştır. İğnenin ciltten çıktıktan sonra yeniden girişleri, aynı ya da farklı intervertebral aralık olmasına bakılmaksızın yeni ponksiyon sayılmıştır. İğnenin ciltten çıkarılmadan yapılan yönlendirmeleri yeni ponksiyon sayılmayıp iğne yönlendirmesi olarak kaydedilmiştir. İşlem sırasında oluşan parestezi, ponksiyon sırasında iğnede kan görülmesi gibi durumlar işlem esnasında iğne ponksiyonuna bağlı gelişen komplikasyonlar olarak değerlendirilmiş ve bütün veriler anestezi takip formuna kaydedilmiştir.

Başarısız spinal anestezi ultrason grubunda, işaretleme uygulanan aralıktan üç defa iğne ile ponksiyon yapılması ve başarılı olunamaması olarak tanımlanmıştır. Bu hastalara spinal anestezi uygulaması manuel palpasyon yöntemi ile yapılmış ve hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Manuel palpasyon grubunda ise iki deneyimli anestezi uzmanı tarafından üçer defa iğne ile ponksiyon yapılması sonrası başarısız olunması, başarısız spinal anestezi olarak tanımlanmıştır. Bu hastalarda genel anesteziye geçilmiş ve hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Manuel palpasyon grubundaki hastalara oturur pozisyon verildikten sonra iğne giriş yeri, krista iliakalar ve spinöz çıkıntılar palpe edilerek bulunan Tuffier hattının L4-L5 intervertebral aralığa denk geldiği kabul edilerek manuel olarak işaretlenmiştir. Tüm hastalara aynı anestezi uzmanı tarafından, cilt temizliği ve steril saha örtülmesi ardından işaretlenen noktadan spinal anestezi uygulanmıştır.

Ultrason grubundaki hastalara oturur pozisyon verildikten sonra, tüm hastalar standart olarak nöroaksiyel ultrasonografi konusunda deneyimli aynı anestezi uzmanı tarafından kliniğimizde bulunan FUJIFILM Sonosite M-Turbo ultrasonun 2,5 mHz frekanslı konveks probu kullanılarak görüntülenmiş, sakrumdan başlayarak Tuffier çizgisine kadar olan bölge sagittal, paramedian ve transvers planda incelendikten sonra transvers spinöz çıkıntı ve transvers interlaminer görüntü kullanılarak orta hat ve L4-L5 interspinöz aralık tespit edilmiştir. Cilt kalemiyle probun orta noktasından geçen transvers çizgiyle işaretleme yapılmış ve orta hattın çekilen çizgiyle kesişen yere nokta konularak girişim yeri belirlenmiştir. Hastalar işaretleme ardından ameliyathane salonuna alınmış, aynı anestezi uzmanı tarafından cilt temizliği ve steril saha örtülmesi ardından manuel palpasyon yapılmaksızın işaretli noktadan spinal anestezi uygulanmıştır.

İki grupta da 25 G 90 mm Quincke spinal iğne kullanıldı. Berrak BOS akışı görüldükten sonra 12-15 mg hiperbarik bupivakain ve 25 mcg fentanil intratekal olarak uygulanmıştır.

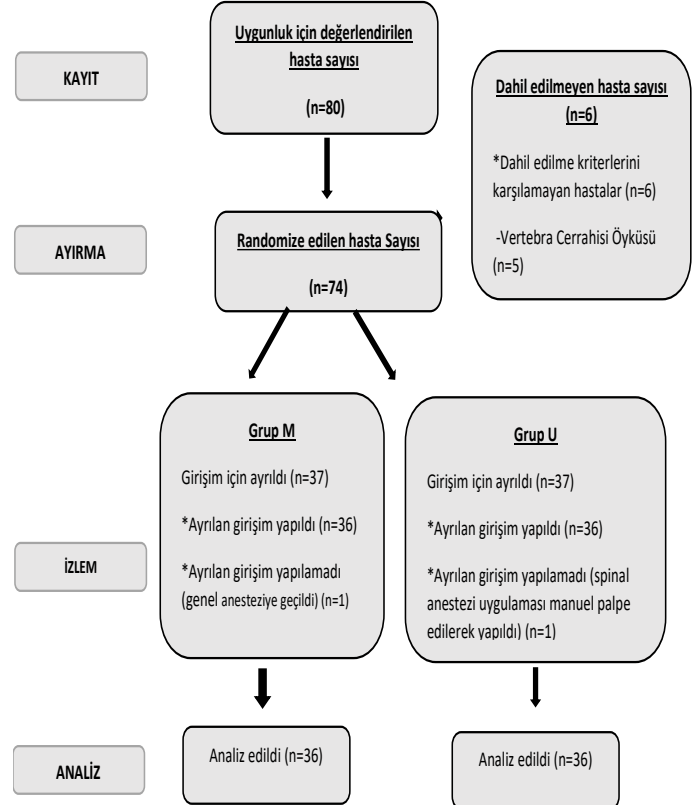
### Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi

Çalışmadaki veriler SPSS 22.0 istatistik programı kullanılarak analiz edilmiştir. Betimleyici istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde değerleri kullanılarak belirtilmiştir. Verilerin normal dağılım kriterleri Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösterenler ortalama  $\pm$ SD, normal dağılıma uymayanlar median (min-max) olarak gösterilmiştir. Gruplar arasındaki değişkenlerin incelenmesinde kategorik değişkenler için Pearson Ki-Kare testi, sayısal değişkenler için Student's T testi ve Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır. Obezite sınıflamasına göre 3 gruba ayrılan hastaların değişkenlerinin değerlendirilmesi için Kruskal Wallis H analizi yapılmıştır. Tüm istatistiksel analizler için  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### Bulgular

Elektif alt ekstremité cerrahisi planlanan 80 obez hastanın verileri toplanmıştır. Beş hastanın geçirilmiş vertebra cerrahisi bulunması, 1 hastanın lokal anestezi alerjisi olması, Grup M'deki 1 hastada genel anesteziye geçilmesi, Grup U'daki 1 hastaya manuel palpe edilerek spinal anestezi yapılması nedeniyle toplam 8 hasta çalışma dışı bırakılmış ve çalışma 72 hastayla tamamlanmıştır. (Şekil 1)

Şekil 1: Çalışmaya dahil edilen ve çalışmadan dışlanan hastalar



**Obez Hastalarda Alt Ekstremitte Cerrahisinde Spinal Anestezi Öncesi Ultrason Rehberliğinde Girişim Yeri Tespitinin İşlem Kolaylığı, Başarısı ve Güvenliği Üzerine Etkisi**

Gruplar arası değerlendirmede hastaların demografik verileri, cerrahi tipi ve spinöz proceslerin palpe edilebilirliği arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1:** Olguların demografik verilerinin gruplara göre değerlendirilmesi

	Grup M n:36	Grup U n:36	p	
Yaş (yıl)	64,72±8,53	64±8,37	0,693	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	35,1±3,46	35,29±3,48	0,796	
ASA II/III	31/5	29/7	0,875*	
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	9/27	8/28	0,781*	
Palpe edilebiliyor	24	22	0,624*	
Palpe edilemiyor	12	14		
Cerrahi Tipi	Halluks valgus osteotomisi	-	1	0,921 *
	Diz artroskopisi	1	-	
	Proksimal femoral çivileme	3	3	
	Total diz protezi	24	25	
	Tibial intramedullar çivileme	-	1	
	Total kalça protezi	8	6	

Ort.±SS, n, Student's T testi, \* Ki-kare trend analizi-Fisher's Exact test  
VKİ: Vücut kitle indeksi ASA: Amerikan Anestezistler Derneği

İki grup arasında spinal anestezi uygulaması boyunca yapılan iğne ponksiyon sayısı, iğne yönlendirme sayısı, iğne girişi-BOS gelişine arasındaki süre ve toplam işlem süresi karşılaştırılmıştır (Tablo 2). İğne ponksiyon sayısı, iğne yönlendirme sayısı, iğne girişinden BOS gelişine kadar geçen süre parametreleri Grup U'da daha az ve daha kısa olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Toplam işlem süresi Grup M'de 61,5 (32-244) sn, Grup U'da 48 (25-110) sn olarak ölçülmüş ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

**Tablo 2:** Spinal blok girişimine ait verilerin karşılaştırılması

	Grup M n:36	Grup U n:36	p
İğne ponksiyon sayısı	1 (1-3)	1 (1-2)	0,105
İğne yönlendirme sayısı	3 (1-11)	2,5 (1-6)	0,261
İğne girişi-BOS gelişine süre (sn)	30,5 (11-200)	25,5 (12-85)	0,217
Toplam süre (sn)	61,5 (32-244)	48 (25-110)	<b>0,003</b>

Median (min-max) , Mann Whitney U analizi  $p<0,05$   
sn: saniye

**The Effect of Ultrasound-Guided Detection of the Site of Intervention on the Ease, Success and Safety of the Procedure Before Spinal Anesthesia in Obese Patients in Lower Extremity Surgery**

İki grup arasında ilk girişimde başarılı spinal blok oranı ve komplikasyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3:** İlk girişimde başarılı spinal blok oranının ve komplikasyon varlığının gruplar arasında karşılaştırılması

	Grup M n:36	Grup U n:36	p
İlk girişte başarı	7	8	0,772
Birden fazla girişimde başarı	29	28	
Komplikasyon	Var	-	0,115
	Yok	32	

n, Ki-kare trend analizi-Fisher's Exact test

Obezite sınıflamasına göre gruplara ayrılan hastalarda iğne ponksiyon sayısı, iğne yönlendirme sayısı, iğne girişinden BOS gelişine kadar geçen süre ve toplam işlem süresi Grup M ve Grup U için ayrı ayrı değerlendirilmiştir (Tablo 4). Karşılaştırılan parametrelerde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4:** Olguların obezite sınıflamasına göre spinal anestezi uygulaması boyunca elde edilen verilerinin karşılaştırılması

	Sınıf I Obezite VKİ=30.00-34.99 kg/m <sup>2</sup>	Sınıf II Obezite VKİ=35.00-39.99 kg/m <sup>2</sup>	Sınıf III Obezite VKİ>= 40.00 kg/m <sup>2</sup>	p
--	---	--	--	---

**Manuel Palpasyon Grubu**

	Sınıf I Obezite	Sınıf II Obezite	Sınıf III Obezite	p
İğne ponksiyon sayısı	1 (1-3)	1 (1-3)	2 (1-3)	0,565
İğne yönlendirme sayısı	2 (1-11)	3 (1-8)	5 (2-7)	0,754
İğne girişi-BOS gelişine süre (sn)	29 (11-200)	30 (14-138)	45 (18-135)	0,862
Toplam süre (sn)	67,5 (32-244)	61 (36-215)	98 (45-155)	0,835

**Ultrason Grubu**

	Sınıf I Obezite	Sınıf II Obezite	Sınıf III Obezite	p
İğne ponksiyon sayısı	1 (1-2)	1 (1-2)	1,5 (1-2)	0,654
İğne yönlendirme sayısı	2 (1-5)	3 (1-5)	5 (1-6)	0,235
İğne girişi-BOS gelişine süre (sn)	23 (13-50)	26 (13-85)	60,5 (12-65)	0,267
Toplam süre (sn)	46 (25-75)	51 (25-110)	81 (32-100)	0,068

median (min.-max.) Kruskal Wallis H analizi  
sn:saniye

## Tartışma

Bu çalışmada spinal anestezi uygulaması öncesinde girişim yeri tespitinin zor olabileceği düşünülen obez hasta grubunda manuel palpasyon yöntemiyle, ultrason ile işaretleme yöntemi kullanılarak uygulanan hastalarda ponksiyon sayısı, iğne yönlendirme sayısı, iğne girişinden BOS gelişine kadar geçen süre iki grup arasında farklılık göstermezken, toplam işlem süresi ultrason grubunda daha kısa bulunmuştur. Ultrason grubundaki hastaların hiçbirinde iğne girişimine bağlı komplikasyon gözlenmezken manuel palpasyon grubundaki 4 hastada komplikasyon gözlenmiş fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. İlk girişimde başarılı spinal blok oranında da iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Spinal anestezi uygulaması öncesinde girişim yeri tespitinin ultrason ile belirlendiği ve sonrasında belirlenen yerin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile doğrulandığı bir çalışmada, ultrason ile işaretlemenin doğruluk oranı %76 olarak saptanmıştır (9). Furness ve ark. yaptığı benzer bir çalışmada da spinal anestezi öncesi girişim yeri bir grupta ultrason kullanılarak, diğer grupta manuel palpasyon yapılarak işaretlenmiş, sonrasında bu seviyeler lateral x-ray grafi ile doğrulanmıştır. Ultrason kullanılan grupta işaretlenen seviyelerin doğruluk oranı %71 iken manuel palpasyon ile işaretleme yapılan grupta bu oran %30 olarak bulunmuştur (10). Yapılan bu çalışmalarda spinal anestezi öncesinde girişim yeri tespiti için ultrason kullanılması, uygulama kolaylığı, yüksek doğruluk oranı ve kolay ulaşılabilirliği nedeniyle tavsiye edilmektedir.

Anestezi pratiğinde nöroaksiyel girişimler zor ve tecrübe gerektiren işlemlerdir. Özellikle hastalarla ilgili fiziksel ve anatomik değişikliklerin bulunması girişimleri daha da zorlaştırmaktadır. Obeziteye bağlı cilt altı yağ dokusunun artmasıyla anatomik işaret noktalarının palpasyonunun zorlaşması ve azalmış sırt fleksiyonu bu faktörler arasında yer almaktadır. Obezitenin görülme sıklığı dünya genelinde artış gösterdiği gibi ülkemizde de durumun benzer olduğu görülmektedir (11). Bu nedenle obez hastalar ameliyathanede sık gördüğümüz hasta gruplarından biri haline gelmiştir. Literatürde obez hastaların nöroaksiyel girişimlerinin ultrason ile yapıldığı çalışmaların genellikle obez gebe hasta grubunda yapıldığını görmekteyiz (12-14). Çalışmamızda ise elektif ortopedik alt ekstremitte cerrahisi geçiren,  $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$  hesaplanan obez hastalar yer almaktadır.

Çalışmamızdaki hasta grubunda toplam erkek ve kadın hastaların gruplar arasındaki dağılımları eşit olmakla beraber kadın hastaların oranının daha yüksek olması obezite ve kadın cinsiyetin osteoartrit için önemli risk faktörleri olması ile açıklanabilir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki yaş, obezite ve kadın cinsiyet osteoartrit riskini artırmaktadır (15-16). Obez hastaların özellikle diz ve kalça eklem dejenerasyonu riskinin ve buna bağlı protez operasyonu ihtiyacının normal popülasyona göre ciddi oranda yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (17-18). Bizim çalışmamızda da operasyonların çoğunluğunu yüksek bir oranla total eklem artroplastisi ameliyatları oluşturmaktadır.

Srinivasan ve ark. (19), spinal anestezi altında total kalça ve total diz protezi ameliyatı geçiren, spinal anestezi öncesi manuel palpasyon yöntemi ve ultrason ile işaretleme yöntemi kullanarak spinal anestezi uyguladıkları çalışmalarında, yaş ortalamasını manuel palpasyon grubunda  $65,2 \pm 11,4$  yıl, ultrason grubunda  $63,4 \pm 14,1$  yıl olarak bulmuşlardır. Chin KJ ve ark. (20), elektif ortopedik alt ekstremitte cerrahisi geçiren, spinal anestezi uygulaması için yüzey işaret noktaları belirsiz;  $VKİ > 35 \text{ kg/m}^2$  hesaplanan, skolyozu ve geçirilmiş omurga cerrahisi bulunan hastaları dahil ettikleri 120 hastalık çalışmalarında, spinal anestezi başarısını manuel palpasyon grubu ve ultrason grubu olarak iki ayrı grupta karşılaştırmışlardır. Ultrason grubunun yaş ortalaması  $62,5 \pm 9,7$  yıl iken, manuel palpasyon grubunun yaş ortalaması  $61,2 \pm 9,8$  yıl olarak bulunmuştur. İki çalışmada da grupların yaş ortalaması çalışmamızla benzerlik taşımaktadır.

Li ve ark. (21), elektif sezaryen operasyonu geçiren  $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$  gebeleri dahil ettikleri 80 hastalık çalışmalarında, hastaları spinal anestezi uygulaması öncesinde manuel palpasyon grubu ve ultrason grubu olarak ikiye ayırmışlar ve spinal anestezi başarısını değerlendirmişlerdir. Hastaların  $VKİ$  ortalaması manuel palpasyon grubunda  $35,9 \pm 4,43 \text{ kg/m}^2$  iken ultrason grubunda  $35,7 \pm 3,43 \text{ kg/m}^2$  olarak bulunmuştur.

ASA skorlarına değinilen çalışmaların çoğunda hasta grubunun genellikle ASA I ve ASA II hasta grubundan oluştuğunu görülmektedir (8,22). Çalışmamıza elektif ortopedik alt ekstremitte cerrahisi geçiren  $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$  obez hastalar dahil edildiği için bu dahil edilme kriteri nedeniyle çalışmamızda ASA I hasta bulunmamaktadır (23). Obez hastalarla yapılan benzer çalışmalarda da  $VKİ$  değerleri ve gebelik nedeniyle hasta grubu ağırlıklı olarak ASA II hastalardan oluşmaktadır (13,24).

Literatürde ultrason kullanımının spinal anestezi başarısına etkisinin araştırıldığı pek çok çalışmada spinal anestezi uygulaması için 25 G Quincke iğne kullanıldığını görülmektedir (25–27). Çalışmamızda spinal anestezi uygulaması boyunca işlem sürelerini gözlemlediğimiz için, standardizasyon sağlamak amacıyla bütün hastalarda 25 G Quincke spinal iğne kullanılmıştır. 2021 yılında yayınlanan bir meta-analizde, nöroaksiyel girişimler öncesinde ultrason kullanımının işlem başarısına etkisini değerlendiren, farklı klinik ortamlarda yapılan ve çeşitli hasta gruplarının yer aldığı toplam 3439 hastalık 32 randomize kontrollü çalışma yer almaktadır (28). Bu çalışmalarda lomber ponksiyon, epidural anestezi, kombine spinal epidural anestezi ve spinal anestezi prosedürleri öncesinde ultrason kullanımı, klasik palpasyon yöntemi ile karşılaştırılmış; tek girişimde başarı oranı, iğne ponksiyon ve yönlendirme sayıları, total işlem süreleri gibi çalışmamızla benzer parametreler üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların 11 tanesi nöroaksiyel girişimler için teknik olarak zorlanılabilecek hasta gruplarından oluşmaktadır, çalışmamıza benzer olarak 8 tanesi obez hastaları içermektedir. Çalışmaların ortak sonucu olarak ultrason ile işaretleme yapılan hastalarda ilk girişimde başarılı spinal anestezi oranı yüksek, iğne ponksiyon ve yönlendirme sayıları manuel palpasyon grubuna göre düşük bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda ilk girişimde başarı oranı gruplar arasında benzer bulunmuştur. Her iki grupta seçilen olguların benzer demografik özelliklere sahip olması ve ultrason ile açı bakımından yönlendirme yapılmaması nedeniyle anlamlı bir fark bulunmadığı düşünülmüştür. İğne ponksiyon ve iğne yönlendirme sayıları ultrason grubunda numerik olarak daha az olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Toplam işlem süresinin değerlendirildiği çalışmalarda, toplam işlem süresi, iğne giriş yeri tespiti için geçen süreyi ve nöroaksiyel girişimlerin süresini içerdiği için bu çalışmalarda ultrason kullanılan gruplarda toplam işlem süresi daha uzun olarak tespit edilmiştir (13,20,29). Spinal anestezi uygulaması boyunca geçen süreyi toplam işlem süresi olarak değerlendiren bir çalışmada ise, toplam işlem süresi ultrason grubunda daha kısa bulunmuştur (12). Bizim çalışmamızda ultrason grubundaki hastaların girişim yeri işaretlemeleri preoperatif hazırlık odasında yapıldığı için toplam işlem süresine girişim yeri tespiti için geçen zaman dahil edilmemiştir. Değerlendirdiğimiz işlem süreleri, spinal anestezi uygulaması boyunca iki aşamada incelenmiştir. Birincisi, iğnenin cilde girişi ve berrak BOS akışının gözlemlendiği süre, ikincisi ise toplam işlem süresidir. Toplam işlem süresi ise iğnenin cilde girişi ve ciltten çıkışına kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Bu parametrelerin iki grup arasındaki değerlendirilmesine baktığımızda, iğne girişinden BOS gelişine kadar geçen süre iki grup arasında farklılık göstermezken, toplam işlem süresi ultrason grubunda daha kısa bulunmuştur. İğne ponksiyon sayısı, iğne yönlendirme sayısı, iğne girişinden BOS gelişine kadar geçen süre ve toplam işlem süresi, manuel palpasyon grubunda ve ultrason grubunda, hastaların obezite derecelerine göre sınıflandırıldığı 3 ayrı alt grupta ayrıca değerlendirilmiştir. Obezite derecesi arttıkça iğne ponksiyon sayısı ve iğne yönlendirme sayısının arttığı, iğne girişinden BOS gelişine kadar geçen sürenin ve toplam işlem süresinin uzadığı görülmüştür. Fakat gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Nöroaksiyel girişimlerde çoklu iğne ponksiyonları hastanın konforunu azalttığı gibi, parestezi, spinal hematoma, postdural ponksiyon baş ağrısı gibi komplikasyonlara neden olabilir (22). Geleneksel manuel palpasyon tekniğinde anatomik işaretler palpe edilerek işlem uygulanır. Bu kör bir yaklaşımdır ve hasta anatomisindeki değişiklikler girişim esnasında ve sonrasında komplikasyonlara yol açabilir (30). Girişim yapılmadan önce orta hat net olarak belirlenmelidir çünkü iğnenin lateral girişleri faset eklemlerin sahip olduğu zengin sinir ağı nedeniyle ağırlı temaslara yol açabilir. İğne travması şiddetli ve ani gelişen bir sırt ağrısına ve paravertebral kaslarda spazma neden olabilir. Yapılan her ponksiyonda hematoma, parestezi, enfeksiyon ve omurilik travması gibi komplikasyonların oluşma riski artmaktadır (29).

Nöroaksiyel girişimlerde gözlenen komplikasyonların ultrason grubu ve manuel palpasyon grubu arasında değerlendirildiği çalışmalarda iğne ponksiyonuna bağlı gelişen komplikasyonlardan olan iğnede kan görülmesi ve parestezi oranları ultrason grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (25,29). Çalışmamızda manuel palpasyon grubundaki 2 hastada spinal iğnede kan görülmesi, 2 hastada parestezi olmak üzere toplam 4 hastada iğne ponksiyonuna bağlı komplikasyon gözlenmiş olup ultrason grubundaki hastaların hiçbirinde komplikasyon gelişmemiştir. Buna rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bunun nedeninin hasta sayısı ile ilgili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamız randomize kontrollü olarak planlandı fakat hem hastalar, hem de uygulayıcılar işlem hakkında bilgi sahibi olduğu için çift kör değildi, hasta verileri gözlemsel olarak değerlendirildi. Konuyla ilgili yapılan çalışmaların çoğunda toplam işlem süresi, girişim yeri tespiti için gereken süreyi de içermektedir. Çalışmamızda ultrason grubundaki hastaların girişim yeri tespitleri preoperatif hazırlık odasında, spinal anestezi uygulamaları operasyon odasında yapıldı ve girişim yeri tespiti için geçen süre toplam işlem süresine dahil edilmedi. Gruplar arasında geç dönem komplikasyonlardan klinik olarak en sık karşılaştığımız postdural ponksiyon baş ağrısı görülme oranının ve hasta memnuniyetinin değerlendirilmemiş olması çalışmamızın diğer kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

## **Sonuç**

Obezite derecesi arttıkça numerik verilerde artış görüle de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Spinöz çıkıntıların palpe edilme oranının ise obezite derecesi arttıkça azaldığı görülmüştür ve bu fark anlamlı bulunmuştur. Hasta sayısının daha geniş tutulduğu çalışmalarda bu veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanabileceğini düşünmekteyiz.

Teknik zorluk yaşanabilecek hasta gruplarında nöroaksiyel girişimler öncesinde veya eş zamanlı olarak ultrason kullanılması blok başarısını artırmakta ve komplikasyon oranını düşürmektedir. Sonuç olarak, obez hastalarda spinal anestezi uygulaması öncesi ultrason ile girişim yerinin tespit edilmesi, teknik zorlukları azaltacak, işlem süresini kısaltacak, blok başarısını ve güvenliğini artıracaktır.

## Kaynaklar

1. Ogden CL, Flegal KM. Prevalence of Obesity Among Adults: United States., 2013;(131):8.
2. WHO. Obesity and overweight [Internet]. 2021. Erişim adresi: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- 3.WHO technical report series. Obesity: preventing and managing the global epidemic report of a WHO consultation. C. 894. 2000.
- 4.Casati A, Cappelleri G, Aldegheri G, Marchetti C, Messina M, Ponti AD. Total intravenous anesthesia, spinal anesthesia or combined sciatic-femoral nerve block for outpatient knee arthroscopy. MINERVA Anestesiol. 2004;70(6).
- 5.Perlas A, Chaparro LE, Chin KJ. Lumbar Neuraxial Ultrasound for Spinal and Epidural Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Reg Anesth Pain Med. 2016;41(2):251-60.
- 6.Broadbent CR, Maxwell WB, Ferrie R, Wilson DJ, Gawne-Cain M, Russell R. Ability of anaesthetists to identify a marked lumbar interspace: Forum. Anaesthesia. 2000;55(11):1122-6.
- 7.Schlotterbeck H, Schaeffer R, Dow WA, Touret Y, Bailey S, Diemunsch P. Ultrasonographic control of the puncture level for lumbar neuraxial block in obstetric anaesthesia. Br J Anaesth. Şubat 2008;100(2):230-4.
- 8.Ekinci M, Alici HA, Ahiskalioglu A, Ince I, Aksoy M, Celik EC, vd. The use of ultrasound in planned cesarean delivery under spinal anesthesia for patients having nonprominent anatomic landmarks. J Clin Anesth. Şubat 2017;37:82-5.
- 9.Watson MJ, Evans S, Thorp JM. Could ultrasonography be used by an anaesthetist to identify a specified lumbar interspace before spinal anaesthesia? Br J Anaesth. 2001;4(90):509-11.
- 10.Furness, M. P. Reilly, S. Kuchi. An evaluation of ultrasound imaging for identification of lumbar intervertebral level. Anaesthesia. 2002;57(3):277-80.
- 11.Türkiye İstatistik Kurumu, Haber Bülteni. 04 Haziran 2020;(33661):1.
- 12.Sahin T, Balaban O, Sahin L, Solak M, Toker K. A randomized controlled trial of preinsertion ultrasound guidance for spinal anaesthesia in pregnancy: outcomes among obese and lean parturients: Ultrasound for spinal anesthesia in pregnancy. J Anesth. 2014;28(3):413-9.
- 13.Urfalioglu A, Bilal B, Öksüz G, Bakacak M, Boran ÖF, Öksüz H. Comparison of the landmark and ultrasound methods in cesarean sections performed under spinal anesthesia on obese pregnant. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017;30(9):1051-6.
- 14.Sungur M.O. , Şentürk M. Obez Obstetrik Vakalarda Nöroaksiyal anestezi ve analjezi uygulamaları. Anestezi Derg. 2012;3(20):127-33.
- 15.Güven SC, Özdemir O, Dinçer F. Osteoartrit ve Obezite ilişkisi. FTR Bil Der. 2016;(19):76-84.
- 16.Tütün Ş, Altın F, Özgönel L, Çetin E. Diz Osteoartriti Olan Hastalarda Demografik Özellikler ile Yaş, Ağrı, Cinsiyet ve Obezite Arasındaki İlişki. İstnab Med J. 2010;11(3):109-12.
- 17.Fehring TK, Odum SM, Griffin WL, Mason JB, Springer BD. The Obesity Epidemic—Its Effect on Total Joint Arthroplasty. J Arthroplasty. Şubat 2007;22(2):307.
- 18.Wingerter SA, Mehrle RK. Hip Disease and Hip Arthroplasty. Orthop Clin North Am. Ocak 2011;42(1):115-21.
- 19.Kallidaikurichi Srinivasan K, Iohom G, Loughnane F, Lee PJ. Conventional Landmark-Guided Midline Versus Preprocedure Ultrasound-Guided Paramedian Techniques in Spinal Anesthesia. Anesth Analg. 2015;121(4):1089-96.
- 20.Chin KJ, Brown-Shreves D. Ultrasound Imaging Facilitates Spinal Anesthesia in Adults with Difficult Surface Anatomic Landmarks. Perioper Med. 2011;(115):94-101.
- 21.Li M, Ni X, Xu Z, Shen F, Song Y, Li Q, vd. Ultrasound-Assisted Technology Versus the Conventional Landmark Location Method in Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery in Obese Parturients: A Randomized Controlled Trial. Obstet Anesth Dig. 2019;39(4):220-1.
- 22.Abdelhamid SA, Mansour MA. Ultrasound-guided intrathecal anesthesia: Does scanning help? Egypt J Anaesth. Ekim 2013;29(4):389-94.
- 23.Gunaydin B. ASA Fiziksel Durum Sınıflandırma Sistemi. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2021;49(2):192-3.
- 24.Turan ZT. Elektif Sezaryen Operasyonlarında Ultrasonografi Kılavuzluğunda Yapılan Spinal Anestezinin Klasik Landmark Yöntemiyle (Kör Teknik) Yapılan Spinal Anestezi ile Tekniğin Uygulama Başarısı ve Yan Etki Profili Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması. [Isparta]: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı; 2021.
- 25.Dhanger S, Vinayagam S, Vaidhyanathan B, Rajesh I, Tripathy D. Comparison of landmark versus pre-procedural ultrasonography-assisted midline approach for identification of subarachnoid space in elective caesarean section: A randomised controlled trial. Indian J Anaesth. 2018;62(4):280.
- 26.Yildiz T. Ultrasound guidance for subarachnoid block in parturient. J Anesth. 2011;(19(4)):224-7.
- 27.Lim YC, Choo CY, Tan KTJ. A Randomised Controlled Trial of Ultrasound-Assisted Spinal Anaesthesia. Anaesth Intensive Care. 2014;42(2):191-8.
- 28.Sidiropoulou T, Christodoulaki K, Siristatidis C. Pre-Procedure Lumbar Neuraxial Ultrasound—A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Meta-Analysis. Healthcare. 2021;9(4):479.
- 29.Qian W, Cheng Y, Tian-long W. Ultrasound facilitates identification of combined spinal-epidural puncture in obese parturients. Chin Med J (Engl). 2012;125(21):3840-3.
- 30.Sahin T, Balaban O. Lumbar Ultrasonography for Obstetric Neuraxial Blocks: Sonoanatomy and Literature Review. Turk J Anesth Reanim. 2018;46(4):257-67.



## *Herbal Product/Drug Usage Habits of Patients Applying to the Pain Clinic*

### *Ağrı Kliniğine Başvuran Hastaların Herbal Ürün/İlaç Kullanma Alışkanlıkları*

Erkan ÖZDURAN\* 0000-0003-3425-313X

Yüksel ERKİN\*\*0000-0002-5859-2817

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

Leyla İYİLİKÇİ\*\*\*\* 0000-0002-9055-7018

Edip GÖNÜLLÜ\*\*\*\*\* 0000-0002-7751-3758

Oktay Faysal TERTEMİZ\*\*\*\*\*0000-0002-6131-1756

Müge Mercan KARA\*\*\*\*\*0000-0002-3912-8082

\* Department of Physical Medicine and Rehabilitation and Pain Medicine, Sivas Numune Hospital (formerly Department of Physical Medicine and Rehabilitation and Pain Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey), Sivas, Turkey

\*\* Department of Anesthesiology and Reanimation, Pain Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

\*\*\* Department of Anesthesiology and Reanimation, Critical Care Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

\*\*\*\* Department of Anesthesiology and Reanimation, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

\*\*\*\*\* Department of Anesthesiology and Reanimation, Bakırçay University, İzmir, Turkey

\*\*\*\*\* Department of Anesthesiology and Reanimation, Pain Medicine, Health Sciences University, Tepecik Education and Research Hospital, İzmir, Turkey

\*\*\*\*\* Department of Neurology, Pain Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

**Correspondance:** Erkan ÖZDURAN

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

Sivas Numune Hospital, Department of Physical Medicine and Rehabilitation/Pain Medicine, Yeşilyurt, 58380 Sivas Merkez/Sivas, Türkiye Turkey

**Geliş Tarihi:** 06.02.2023

**Kabul Tarihi:** 28.02.2023

#### **Abstract**

**Aim:** In recent years, the use of herbal products and drugs has been increasing all over the world. During irrational use, herbal product-drug interaction and side-effect rates also pose a risk. The aim of this study is to evaluate the effects of patients on herbal/product drug use habits and other sociodemographic characteristics by gender during their application to the Pain (Algology) outpatient clinic.

**Methods:** In this cross-sectional study, which was created by using face-to-face questionnaire method on 200 patients between February and June 2022, after ethics committee approval, the herbal product/drug use habits and sociodemographic characteristics of the participants were questioned.

**Results:** 71.5% of the participants were female and 28.5% were male. 29% of the participants were using herbal products. There was no significant relationship between the use of herbal products by gender ( $p = 0.419$ ).

It was determined that the users most frequently (32.8%) used these products to strengthen the immune system. It was determined that 36.2% of the users had knowledge about side effects and there was a significant difference between gender and knowledge about side effects ( $p = 0.035$ ).

**Conclusions:** It was determined that 29% of the patients used herbal products and the most frequently used herbal product was cinnamon. There was no significant relationship between the use of herbal products and gender. It has been determined that patients most frequently get advice from doctors about the use of herbal products, and the most common reason for using them is to strengthen the immune system. It is important for health care providers to have knowledge about herbal products and to question patients about possible herb-drug interaction.

**Keywords:** Pain, herbal products, herb-drug interactions, prevalence

#### **Öz**

**Amaç:** Son yıllarda tüm dünya genelinde herbal (bitkisel) ürün ve ilaçların kullanımı artmaktadır. Akılcı olmayan kullanım sırasında ürün-ilaç etkileşimi ve yan etki oranları da risk arz etmektedir. Bu çalışmanın amacı hastaların Ağrı (Algoloji) polikliniği başvuruları sırasında cinsiyete göre herbal/ürün ilaç kullanım alışkanlıkları ve diğer sosyodemografik özellikler üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

**Yöntem:** Etik komite onayı ardından, Şubat-Haziran 2022 tarihleri arasında 200 hastaya yüz yüze anket yöntemi kullanılarak oluşturulan bu kesitsel çalışmada katılımcıların herbal ürün/ilaç kullanım alışkanlıkları ve sosyodemografik özellikleri sorgulandı.



**Bulgular:** Çalışmaya katılanların %71.5'u kadın ve %28.5'u erkekti. Katılımcıların %29'u herbal ürün kullanmaktaydı. Cinsiyete göre herbal ürün kullanımı arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ( $p = 0.419$ ). Kullanıcıların en sık (%32.8) immun sistemi güçlendirmek için bu ürünleri kullandığı sonucuna varıldı. Kullanıcıların %36.2'si yan etki konusunda bilgi sahibi olduğu ve cinsiyet ile yan etki hakkında bilgi sahibi olma arasında anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir ( $p = 0.035$ ).

**Sonuç:** Hastaların %29'unun bitkisel ürün kullandığı ve en sık kullanılan bitkisel ürünün tarçın olduğu tespit edilmiştir. Bitkisel ürün kullanımı ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bitkisel ürün kullanımı konusunda hastaların en sık doktorlardan tavsiye aldıkları ve en sık kullanım nedeninin de bağışıklık sistemini güçlendirmek olduğu tespit edilmiştir. Sağlık hizmeti sağlayanların herbal ürün konusunda bilgi sahibi olmaları ve hastaları olası ilaç-ürün etkileşimine yönelik sorgulamaları önem arz etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ağrı, bitkisel ürün, bitki- ilaç etkileşimi, prevelans

## Introduction

Pain is defined by the International Association for the Study of Pain (IASP) as an unpleasant sensory experience that occurs with actual or potential tissue damage (1). Although pain, which is also a protective mechanism of the body, occurs as a result of tissue damage, it also reflects the effect of many psychological variables such as attention, anxiety, and stress (2). It is estimated that pain affects an average of 50 million people in the United States of America (USA) and 30.7% of adults struggle with chronic pain (3). It has been reported that the prevalence of pain in adults in Turkey is 63.7% and approximately three-quarters of people with pain suffer from chronic pain (4).

It is known that many pharmacological agents such as Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) used in the treatment of pain can cause serious toxicity such as gastrointestinal bleeding and renal failure, and opioids have risks such as addiction and abuse (5). In addition, it is known that despite the innovations in treatments and the best traditional treatments offered to patients, the existing symptoms may not end. This situation reveals the fact that patients may need additional strategies to reduce the medications they use in pain management. It is estimated that Complementary and Alternative Medicine (CAM) practices in the USA have a frequency of 33% in the adult population, and this rate reaches 70-90% in people with chronic symptoms or diseases (such as cancer, low back pain and fibromyalgia) (3). It has been reported that 62.3% of those with chronic diseases in Turkey use CAM methods and the use of herbal products is the most common among these methods with 58.5% (6). Therefore, it is an undeniable fact that clinicians should be informed about CAM applications, question these applications in their patients and avoid potential drug-CAM application interactions.

During choosing CAM applications, patients try to choose health services that are suitable for their personal values, beliefs, and above all, their philosophical orientation towards health and life.

These orientations stem from personal values, negative experiences in past health care, and a desire to have control over health care issues (7).

It is reported that approximately 4 billion dollars are spent annually in the USA for the use of herbal products, which is a frequently used CAM method, the annual growth rate of this market is approximately 30%, and 19% of adults use herbal products (7,8). The reasons for this interest in herbal products; conventional medicine is not always optimally effective, drug side effects are found, herbal products are frequently advertised in the popular press, internet, books and celebrities, herbal products are easily obtained from markets and similar places and there are exaggerated claims about their effectiveness (9).

Individuals who want to use herbal products for pain control have difficulties in finding accurate and reliable information. According to a study conducted in the USA, it has been reported that inaccurate information given by employees who do not have adequate training in health food stores will lead to dangerous results, commercial herbal product websites may contain false information, and the labels on the products may contain unreliable and incomplete information (7). This situation reveals the fact that clinicians have a great responsibility for the education and protection of patients.

In this study, it was aimed to determine the use of herbal products and their sociodemographic characteristics in patients who applied to the Dokuz Eylül University Medical Faculty Hospital Pain (Algology) polyclinic. In addition, it was aimed to examine the effect of gender on herbal medicine use and other sociodemographic characteristics.

## Methods

This study was conducted with 200 patients who applied to the Dokuz Eylül University Medical Faculty Hospital Pain outpatient clinic between February 1, 2022 and June 30, 2022, following the approval of the Non-Invasive Ethics Committee of Dokuz Eylül University (6969 GOA, Decision No: 2022/06-02, Date 16.02.2022). This study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki.

## Application

In the cross-sectional study, a questionnaire consisting of 15 questions was used in the face-to-face method. The interview was conducted in a quiet environment where the patient could feel comfortable. After the researcher read the questions from the questionnaire form, he received the verbal responses from the patient and marked them. The interviews lasted an average of 5-10 minutes. Some herbal products were given to the participants with a questionnaire, they were asked to mark, and the patients who marked it were evaluated as using herbal products. In addition, it was also questioned whether he used a vitamin or mineral product (Table 1).

It was questioned as a separate question whether the use of herbal product or vitamin was used regularly in the last 3 months. This method was followed in the literature, since the answer was "I do not use" when a direct herbal product list was presented to the patients without this question (10).

Before the study, the purpose of the study was shared with the patients and informed consent forms were filled.

### Survey form

The questionnaire consisted of questions about the habits of using herbal vitamin/mineral products (10 Questions), current diseases (2 Questions), and socio-demographic characteristics (3 Questions; gender, age, education level) of the participants (Table 1). The literature on the subject was searched and the questionnaire form was prepared in accordance with the literature (10,11).

**Table 1:** Questionnaire form presented to the research group

Dear participant, We would like to conduct a survey on the use of herbal (herbal) products and drugs in patients who applied to the pain (Algology) polyclinic. If you would like to participate, we would be happy to fill out the form below together. We would like to let you know that your information and answers will remain confidential. Thanks for your participation. Get well soon			
1. Your age	.....		
2. Your Gender	<input type="checkbox"/> Female <input type="checkbox"/> Male		
3. Your Education Status	<input type="checkbox"/> Unschooling <input type="checkbox"/> Primary School <input type="checkbox"/> Middle School <input type="checkbox"/> High School <input type="checkbox"/> Master <input type="checkbox"/> University		
4. Do you have any Chronic Diseases? What?	<input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Hypertension <input type="checkbox"/> Thyroid Dysfunction <input type="checkbox"/> Cardiac Disease <input type="checkbox"/> Pulmonary Disease <input type="checkbox"/> Low Back Pain <input type="checkbox"/> Other		
5. What is your current pain localization?	<input type="checkbox"/> Low Back <input type="checkbox"/> Neck <input type="checkbox"/> Upper Back <input type="checkbox"/> Lower extremity <input type="checkbox"/> Upper extremity <input type="checkbox"/> Other		
6. Have you used vitamins regularly in the last 3 months? Which one?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No/ .....		
7. Have you used herbal products regularly in the last 3 months?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
8. Which herbal product do you use?	<table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/>Garlic <input type="checkbox"/>Swedish Bitter <input type="checkbox"/>Mistletoe <input type="checkbox"/>Aloe Echinacea (Ekinazya) <input type="checkbox"/>Thyme <input type="checkbox"/>Ginger <input type="checkbox"/>Soya granules <input type="checkbox"/>Cinnamon <input type="checkbox"/>Nettle</td> <td><input type="checkbox"/>Green Tea <input type="checkbox"/>Ginkgo Biloba <input type="checkbox"/>St. John's Wort <input type="checkbox"/>Ma Huang <input type="checkbox"/>Cascare <input type="checkbox"/>Fish Oil <input type="checkbox"/>Licorice <input type="checkbox"/>Others</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> Garlic <input type="checkbox"/> Swedish Bitter <input type="checkbox"/> Mistletoe <input type="checkbox"/> Aloe Echinacea (Ekinazya) <input type="checkbox"/> Thyme <input type="checkbox"/> Ginger <input type="checkbox"/> Soya granules <input type="checkbox"/> Cinnamon <input type="checkbox"/> Nettle	<input type="checkbox"/> Green Tea <input type="checkbox"/> Ginkgo Biloba <input type="checkbox"/> St. John's Wort <input type="checkbox"/> Ma Huang <input type="checkbox"/> Cascare <input type="checkbox"/> Fish Oil <input type="checkbox"/> Licorice <input type="checkbox"/> Others
<input type="checkbox"/> Garlic <input type="checkbox"/> Swedish Bitter <input type="checkbox"/> Mistletoe <input type="checkbox"/> Aloe Echinacea (Ekinazya) <input type="checkbox"/> Thyme <input type="checkbox"/> Ginger <input type="checkbox"/> Soya granules <input type="checkbox"/> Cinnamon <input type="checkbox"/> Nettle	<input type="checkbox"/> Green Tea <input type="checkbox"/> Ginkgo Biloba <input type="checkbox"/> St. John's Wort <input type="checkbox"/> Ma Huang <input type="checkbox"/> Cascare <input type="checkbox"/> Fish Oil <input type="checkbox"/> Licorice <input type="checkbox"/> Others		
9. How often do you use the herbal product?	.....		
10. For which of your diseases and conditions do you use these products?	.....		
11. Have you told your pain physician that you have used these products during your pain treatment before?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
12. Has your pain physician asked you about the products you used during pain treatment before?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
13. How did you start using these products?	<input type="checkbox"/> Doctor Recommendation <input type="checkbox"/> Newspapers, internet, other media <input type="checkbox"/> Friend recommendation <input type="checkbox"/> Recommendation of family elders <input type="checkbox"/> Other		
14. Do you know about the side effects of herbal products?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
15. If you answered yes to the above question, how did you obtain this information?	<input type="checkbox"/> Doctor Recommendation <input type="checkbox"/> Newspapers, internet, other media <input type="checkbox"/> Friend recommendation <input type="checkbox"/> Recommendation of family elders <input type="checkbox"/> Other		

### Inclusion and Exclusion Criteria

Inclusion criteria for the study were to have applied to the Pain outpatient clinic, to be over 18 years old, and to participate voluntarily; Exclusion criteria from the study were being younger than 18 years of age, having communication problems, and lack of consent.

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) statistical package program. The conformity of the data to the normal distribution was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test and the Shapiro Wilk test. Variables with continuous values were shown as mean  $\pm$  standard deviation, while variables indicating frequency were shown as frequency (n) and percentage (%).

The difference between the two groups was determined by Student's t-test for variables with continuous values with normal distribution, Mann Whitney U test for variables with continuous values without normal distribution, and Pearson Chi-Square and Fisher Precision tests for categorical variables. Statistical significance was accepted as a p value below 0.05.

### Results

The mean age of 200 people who participated in our study was 52.04±14.4 years. 143 female (71.5%) and 57 (28.5%) male patients participated in the study. No significant difference was found in the evaluation of gender by age and educational level by age (p = 0.473, p = 0.920) (Table 2).

**Table 2:** Comparison of age and education level by gender

Sociodemographic Characteristics	Number of Women, n(%)*	Number of Men, n(%)*	p	Total number, n(%)**
<b>Yaş (Yıl)</b>			0.473	
<35	18 (69.2)	8 (30.8)		26 (13)
35 and above	125 (71.8)	49 (28.2)		174 (87)
<b>Education level</b>			0.920	
Unschool	12 (80)	3 (20)		15 (7.5)
Primary School	40 (74.1)	14 (25.9)		54 (27)
Middle School	12 (63.2)	7 (36.8)		19 (9.5)
High school	32 (71.1)	13 (28.9)		45 (22.5)
Master	11 (68.8)	5 (31.3)		16 (8)
University	36 (70.6)	15 (29.4)		51 (25.5)

\*Percent of rows, \*\*Percentage of columns, p<0.05 statistically significant

When existing chronic diseases were questioned at the time of admission to the outpatient clinic, chronic low back pain (n:63, 31.5%) was the most, followed by hypertension (n:48, 24%). When chronic diseases were evaluated according to gender, a statistically significant difference was found between the presence of diabetes (p = 0.045) and hypertension (p = 0.026), and both diseases were detected at a higher rate in the female patient group (Table 3).

**Table 3:** Evaluation of chronic diseases by gender

Chronic Disease	Number of Women, n(%)*	Number of Men, n(%)*	p	Total Number, n(%)**
Diabetes	28 (84.8)	5 (15.2)	<b>0.045</b>	33 (16.5)
Hypertension	40 (83.3)	8 (16.7)	<b>0.026</b>	48 (24)
Thyroid Dysfunction	9 (90)	1 (10)	0.167	10 (5)
Cardiac Disease	6 (100)	0 (0)	0.130	6 (3)
Pulmonary Disease	5 (100)	0 (0)	0.183	5 (2.5)
Chronic Low Back Pain	45 (71.4)	18 (28.6)	0.557	63 (31.5)
Other Diseases	59 (79.7)	15 (20.3)	0.031	74 (37.2)

p<0.05 statistically significant

When asked about the localization of pain at the time of admission, it was determined that the low back was 76 (38%), lower extremity 35 (17.5), back 22 (11%), neck 20 (10%), upper extremity 15 (7.5%) and other 32 (16%).

There was no significant difference between the use of vitamins by gender and herbal products by gender (p = 0.080, p = 0.148). 24.5% (n=49) of the applicants were using vitamin D and 23% (n=46) were using vitamin B12. In the subgroup analysis, a statistically significant difference was found between the use of vitamin D by gender (p = 0.049). Accordingly, 81.6% of those using vitamin D were women (Table 4).

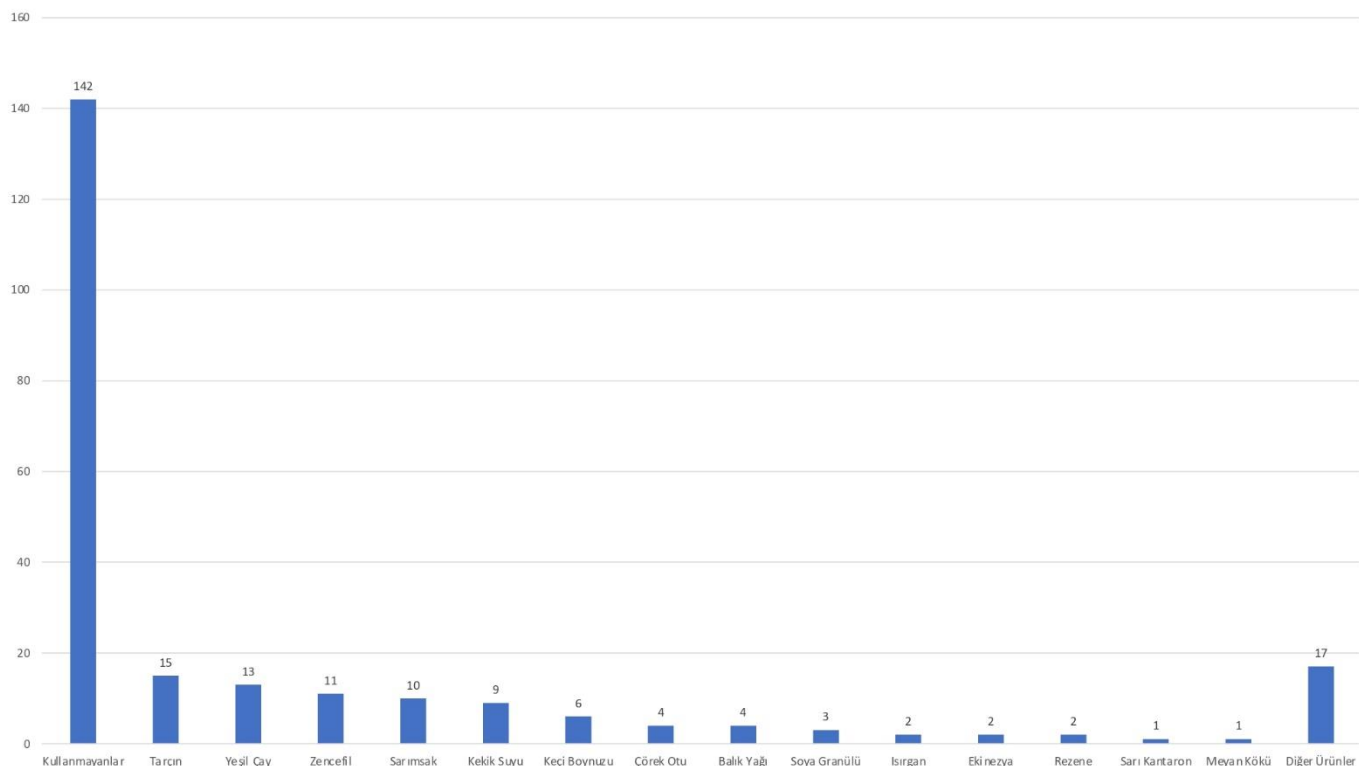
**Table 4:** Use of vitamins and herbal products by gender

Product used	Number of Women, n(%)*	Number of Men, n(%)*	Total	p
<b>Vitamin</b>	57 (78.1)	16 (21.9)	73	0.080
<b>B12</b>	35 (76.1)	11 (23.9)	46	0.278
<b>Vitamin D</b>	40 (81.6)	9 (18.4)	49	<b>0.049</b>
<b>Herbal Product</b>	45 (77.6)	13 (22.4)	58	0.148

\*Percent of lines, Bold font: Statistically significant, p<0.05 statistically significant

It was determined that 58 (29%) of the patients included in the survey used herbal products, and 142 (71%) did not. The most commonly used herbal products were found to be cinnamon, followed by ginger, green tea, garlic, and echinacea, respectively (Figure 1).

**Figure 1:** Use and Variety of Herbal Products



Of the 58 participants who used it, 22 stated that they used herbal products once a day, and 20 stated that they used it occasionally. 5 people using it every 2 days, 5 people using it once a week, 5 people using it once a month, and 1 person using it twice a week were determined. There was no significant difference between the frequency of using herbal products and gender ( $p = 0.911$ ).

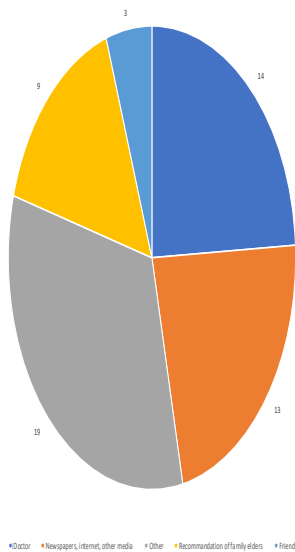
It was determined that 43.1% (n:25) of the users were university or graduate degree and 31% (n:18) of the users had never gone to school or were primary school graduates. No statistically significant relationship was found between the use of herbal products and educational status ( $p: 0.461$ ).

It was determined that 19 (32.8%) of the users used herbal products to strengthen the immune system, 8 (15.5%) to lose weight and 8 (13.8%) used herbal products for their diagnosed chronic disease.

There was no significant relationship between the reasons for using the herbal product and the genders ( $p = 0.514$ ).

10(17.2%) of the people using herbal products, stated that they told their pain physician before examination. 9 of the users (15.5%) reported that they were questioned by the pain physician whether they were using the herbal product or not.

When questioned about how they started using the herbal product, 14 (24.1%) of the users stated that they started using it with the advice of a doctor, and 13 (22.4%) through newspapers, the internet and other media (Figure 2). There was no significant difference between the recommendation sources by gender ( $p = 0.702$ ).

**Figure 2:** Sources of Recommendation During Herbal Product Use

21 (36.2%) of 58 people using herbal products reported that they were aware of the side effects. When the knowledge of side effects was compared according to gender, a significant difference was found ( $p = 0.035$ ). According to this, it was determined that 13 (61.9%) of the 21 people who had information were women and 8 (18.9%) were men. In the questioning about how they learned about the side effects, 6 (10.3%) of the users stated that they learned about them from doctors and 6 (10.3%) from newspapers, internet and other media.

### Discussion

The use of herbal products is increasing day by day in order to increase physical and cognitive performance in many diseases such as cancer, diabetes, respiratory tract infections, hypertension, gastrointestinal system problems and psychiatric diseases (10). In addition, drug side effects, which are also present in the treatment of pain, direct patients to herbal products that are believed to have a lower rate of side effects. In our study, we aimed to determine the use of herbal products and the sociodemographic characteristics of the patients who applied to the pain outpatient clinic.

According to the results of our study, it was determined that 29% of the patients who applied used herbal products, the most used product was cinnamon, followed by ginger and green tea. It has been determined that these products are mostly used to strengthen the immune system as the reasons for using herbal products. It was determined that 24.5% of the applicants were using vitamin D and 23% of them were using vitamin B12, and there was no significant relationship between the use of vitamins and herbal products according to gender.

The number of herbal products and dietary supplements used to treat chronic pain is increasing day by day, which leads to the conclusion that the mechanism of action of the related products should also be investigated. It is estimated that many products (eg, turmeric, devil's claw) have an anti-inflammatory effect on pain, while some products (eg capsaicin) have a role in desensitization (3). Increased serotonergic activity (eg, S-adenosylmethionine) is thought to be another mechanism in relieving chronic pain (3). On the other hand, it has been reported that the use of herbal products, which can be reached at cheaper costs than drugs, without the approval of health care providers, may cause liver and kidney damage and it should not be ignored that it will interact with medical drugs with a narrow therapeutic index (7).

It was determined that 29% of the patients included in our study used herbal products and the most frequently used herbal product was cinnamon. In a survey study involving 26157 people in the USA, the frequency of herbal product use in the community was found to be 35%, in Thailand 35.9% in those with chronic diseases, and 49% in Vietnam (12-14). It has been reported in different studies in the literature that the most commonly used herbal product in individuals with chronic diseases in our country is lemon (42.1%), in Vietnam (especially during the COVID period), turmeric in Saudi Arabia and mint in Germany (6,14-16). According to the results of our study, the herbal product usage rate of individuals is similar to the literature. The fact that the herbal product used varies in different countries, even in different regions of the countries, can be explained by the climate of the region, the plant species grown and the differences between the beliefs of the people.

In our study, 37.9% of herbal product users stated that they used herbal products once a day. The frequency of use once a day was found to be higher in our study compared to other forms of use. In a study conducted in Turkey, the most common form of use among university students using herbal products was found to be once a day (27.7%), similar to our study (17). In a study conducted in Thailand in the literature, it was determined that 52.6% of the participants using herbal products used these products once a day (18). It can be said that herbal products are available without a prescription and are cheaper than drugs, making it easier for people to use these products every day. In addition, it can be stated that people's frequent encounters with advertisements promoting natural products by modern culture in the written and visual media also affect their habits of using these products.

The relationship between the use of herbal products by gender is a topic of interest. In our study, no significant difference was found between the use of herbal products by gender ( $p = 0.148$ ). Similar to our study, no relationship was found between the use of herbal products by gender in studies conducted in Vietnam, Thailand, and Saudi Arabia (14,18,19).

On the other hand, in studies conducted with healthy volunteers in Germany and with university students and their families in Turkey, herbal product use rates of women were found to be significantly higher than men (16,17). In general, women are known for their better knowledge, health attitude and superiority in practice compared to men in terms of health self-care. For this reason, they include different treatment methods such as CAM, herbal products and supportive foods in their lives to protect their own health (20). In our study, we tried to determine the use in patients who applied to the pain outpatient clinic with complaints of pain. This may be the reason for the gender differences in different studies in the literature with healthy volunteers and sick individuals. We think that future studies comparing the use of herbal products in healthy volunteers and certain chronic diseases will shed light on the subject.

According to the results of our study, 32.8% of people who use herbal products use herbal products to strengthen the immune system. In a study conducted during the COVID epidemic in Poland, 60% of the participants stated that the reason for using the herbal product was to strengthen the immune system (21). The most common use of herbal products in Jamaica was reported as respiratory system symptoms, influenza infection in Germany, and sore throat and cough during the COVID epidemic in Vietnam (14,16,22). It is a known fact that herbal products have been used to improve general health, protect from diseases and treat viral infections. In our study, when we asked patients with pain complaints about the reasons for use, we found immune enhancement as the most common reason for use. We determined the use due to chronic diseases in the 3rd place with 13.8%. The reason why the use of herbal products in different studies is primarily used for strengthening the immune system and respiratory tract infections rather than pain is the lack of sufficient evidence of the effectiveness of herbal products for pain, the tendency of people to continue their familial treatment traditions during upper respiratory tract infection from the past and their distance from new treatment options. can be explained by them. It can be stated as another reason that people may be afraid of the unknown side effects that may occur with herbal products and prefer them in minor disease groups instead of major.

With the digital age, it has become easier for people to access health-related information on the internet. People can learn about other treatment methods they can use for their diseases, read the comments of the people who apply them, and even order non-prescription products from the internet or herbalists and use them at home without getting medical consultation (24). According to our study, 24.1% of users reported using herbal products through doctor's recommendations and 22.4% through newspapers, internet and other media. Similar to our study in Vietnam, use with doctor's recommendations is in the first place (14).

Traditional beliefs and recommendations of the ministry of health in Saudi Arabia, hope that the herbal product will work in Thailand, the internet in Germany, and suggestions of neighbors and relatives in Turkey are reported as the first recommendations of herbal product usage (15-19). It can be stated that herbal product usage recommendations are affected by the development level of countries, beliefs of people and their perspectives on life.

It has been reported that the positive aspects of herbal products are exaggerated positively by their users and that people lack information about side effects and drug-product interactions (23,24). In a study conducted in Turkey, it has been shown in the literature that 18% of users do not know about the interaction with other drugs, 38% of users in Germany do not inform doctors about their use of these products, and this rate is 65% in the USA (16,25,26). According to the results of our study, it was determined that only 17.2% of herbal product users reported this situation to their pain physicians and only 36.2% were aware of its side effects. In the light of this information, it can be stated that users do not have enough information about the safety profile of herbal products and they are in a risky position in terms of potential harmful use. Health care providers should ask patients whether they are actively using these products and should take precautionary measures against interactions with new drugs to be prescribed. This situation is a bit more important especially in the elderly population who use more than one drug.

In our study, it was determined that the most frequently expressed pain localization by the patients was the lumbar region (38%). In studies of other clinics in Turkey, in which the reasons for admission of patients who applied to the pain unit were examined, it was found that the most common reason for admission was low back pain, with rates of 25.9% and 44.4% (27,28). It has been stated that the prevalence of low back pain in adults in the USA is in the range of 10-30% and the prevalence of low back pain in a period of life is between 65-80%, and the "Global Burden of Disease" study states that low back pain is the disease that causes the most disability and loss of workforce (29). In a study in which the epidemiological data of 1242 patients who applied to the pain clinic in the USA were compiled, it was determined that the most common reason for admission was mechanical low back pain with a rate of 25.7% (30). In the light of this information, it can be stated that patients who apply to the pain outpatient clinic frequently apply to relieve their low back pain after lumbar operation or pain that continues without surgery.

The strength of this study is to determine the types of herbal products in the pain outpatient clinic, their frequency, the indications for which they are taken, and the analysis by gender, through the questionnaire we used. Although the results of this study revealed effective results regarding the use of herbal products in patients who applied to the pain outpatient clinic, it has some limitations that can be overcome by future studies. The first limitation is that the number of female participants is more than the male.

It can be stated that this situation may prevent an unequal distribution and representation of the real female/male ratio in the study. During the second face-to-face survey, although the participants were informed about the survey beforehand, they may have given too much or incomplete information due to their existing prejudices and fear that their treatment plans might change. Third, the study was conducted in the western region of Turkey and may not be applicable to the entire population. Finally, our study did not include some criteria that may affect the use of herbal products, such as smoking and alcohol use, marital status, and household income.

Our study is the first study to make use of herbal products and sub-analyses in patients admitted to the pain clinic in Turkey. According to the results of our study, it was determined that the most common chronic disease of the applicants was chronic low back pain, 29% of them used herbal products and the most frequently used herbal product was cinnamon. No significant relationship was found between the use of herbal products and gender.

The most common reason for using herbal products has been identified as strengthening the immune system. It has been determined that people receive the most frequent advice from doctors in the use of herbal products. It was concluded that approximately one-fifth of herbal product users told their pain physician that they had used herbal products before, and only one-third were aware of their side effects. Availability and affordability of herbal products and users' belief in these products are the most important factors affecting the use. Health education about the use and risks of herbal products should be delivered widely through the written and visual media, targeting as many people as possible. We believe that healthcare providers should be careful that people can use these products and be aware of possible drug-herbal product interaction in treatment planning. We think that other studies to be conducted in different outpatient clinics in the future on patients with different diagnoses will shed light on the subject.



## References

1. Yousofvand N, Moloodi B. An overview of the effect of medicinal herbs on pain. *Phytother Res* 2022;10.1002/ptr.7697.
2. Iuliana Alexa A., Cantemir A., Ciobica A, et al. Preliminary data regarding decreased catalase specific activity in the tears as a result of environmental stress. *Revista de Chimie- Bucharest* 2017;68(1), 90–93.
3. Bauer BA, Tilburt JC, Sood A, Li GX, Wang SH. Complementary and alternative medicine therapies for chronic pain. *Chin J Integr Med* 2016;22(6):403-411.
4. Altan L, Kasapoğlu Aksoy M. Kronik Ağrı Tanımı ve Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2017;10. 229-33.
5. Elder C, Ritenbaugh C, Aickin M, et al. Reductions in pain medication use associated with traditional Chinese medicine for chronic pain. *Perm J* 2012;16(3):18-23.
6. Nural N, Çakmak S. Status of Using Complementary and Alternative Treatments of Individuals with Chronic disease, *J Tradit Complem Med* 2018;1. 1-9. 10.5336/jtracom.2017-54818.
7. Wirth JH, Hudgins JC, Paice JA. Use of herbal therapies to relieve pain: a review of efficacy and adverse effects. *Pain management nursing : official journal of the American Society of Pain Management Nurses* 2005;6(4), 145–167.
8. Barnes PM, Powell-Griner E, McFann K, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults: United States, 2002. *Advance data* 2004;(343), 1–19.
9. Ernst E. Herbal medicine in the treatment of rheumatic diseases. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2011;37(1), 95–102.
10. İyilikçi L, Büyükçoban S, İnce İE, Kovalı M. Evaluation of Herbal Product Use and Preanaesthetic Questioning of Couples Undergoing In Vitro Fertilisation. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2021;49(2):144-151.
11. Karataş Y, Pelit A, Öztürk Z, Pinar N. Herbal Drug Usage Habits of Patients Who Came to Balcalı Hospital of Çukurova University. *TJFMPC* 2019; 13(4): 457-461.
12. Rashrash M, Schommer JC, Brown LM. Prevalence and Predictors of Herbal Medicine Use Among Adults in the United States. *J Patient Exp* 2017;4(3):108-113.
13. Peltzer K, Pengpid S. The use of herbal medicines among chronic disease patients in Thailand: a cross-sectional survey. *J Multidiscip Healthc* 2019;12:573-582.
14. Nguyen PH, Tran V, Pham DT, Dao TNP, Dewey RS. Use of and attitudes towards herbal medicine during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study in Vietnam. *Eur J Integr Med* 2021;44:101328.
15. Syed W, Samarkandi OA, Sadoun AA, Bashatah AS, Al-Rawi MBA, Alharbi MK. Prevalence, Beliefs, and the Practice of the Use of Herbal and Dietary Supplements Among Adults in Saudi Arabia: An Observational Study. *Inquiry* 2022;59:469580221102202.
16. Welz AN, Emberger-Klein A, Menrad K. The importance of herbal medicine use in the German health-care system: prevalence, usage pattern, and influencing factors. *BMC Health Serv Res* 2019;19(1):952
17. Kaner, G, Karaalp, C, Kurklu, NS. Determining the Frequency Use of Herbal Products and Factors Affecting the Use Herbal Products among University Students and Their Families. *Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology* 2017;74, 37-54.
18. Tangkiatcumjai M, Boardman H, Walker DM. Herbal and dietary supplement use in Bangkok: a survey. *J Complement Integr Med* 2014;11(3):203-211.
19. Alkhamaiseh SJ, Aljofan M. Prevalence of use and reported side effects of herbal medicine among adults in Saudi Arabia. *Complement Ther Med* 2020;48:102255.
20. Hu FP, Liao CC, Chen TL, Yeh CC, Shi L, Shih CC. Prevalence, expenditures, and associated factors of purchasing non-prescribed Chinese herbal medicine in Taiwan. *PLoS One* 2020;15(10):e0240311.
21. Hamulka J, Jeruszka-Bielak M, Górnicka M, Drywień ME, Zielinska-Pukos MA. Dietary Supplements during COVID-19 Outbreak. Results of Google Trends Analysis Supported by PLifeCOVID-19 Online Studies. *Nutrients* 2020;13(1):54.
22. Picking D, Younger N, Mitchell S, Delgoda R. The prevalence of herbal medicine home use and concomitant use with pharmaceutical medicines in Jamaica. *J Ethnopharmacol* 2011;137(1):305-311.
23. Calixto JB. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). *Braz J Med Biol Res* 2000;33(2):179-189.
24. İyilikçi L, Kuvaki B, Canduz B, Sarikaya HB, Kural D, Gunerli A. Preanesthetic evaluation. Importance of herbal drug usage in anesthesia practice. *Saudi Med J* 2006;27(6):901-902.
25. Nur N. Knowledge and behaviours related to herbal remedies: a cross-sectional epidemiological study in adults in Middle Anatolia, Turkey. *Health Soc Care Community* 2010;18(4):389-395.
26. Kennedy J. Herb and supplement use in the US adult population. *Clin Ther* 2005;27(11):1847-1858.
27. Unde Ayvat P, Aydın ON, Ogurlu M. Socio-demographic properties and pain prevalence of patients applying to the Algology Department Polyclinic of Adnan Menderes University Medical Faculty. *Ağrı* 2011;23(1), 28–39.
28. Erol N, Baysan Arabacı L, Mutlu Satıl E. Physical and Psychosocial Assessment of Patients' Pain and Treatment Process Who Admitted to Algology Unit. *Journal of Nursing Science* 2020; 3 (2) , 16-23
29. Urits I, Burshtein A, Sharma M, et al. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Pain Headache Rep* 2019;23(3):23.
30. Mailis-Gagnon A, Yegneswaran B, Lakha SF, et al. Pain characteristics and demographics of patients attending a university-affiliated pain clinic in Toronto, Ontario. *Pain Res Manag* 2007;12(2):93-99.

## *Non-Valvüler Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Direkt Oral Antikoagülan Kullanımına Bağlı İstenmeyen Olayların Değerlendirilmesi Ve Risk Skorlama Modellerinin Öngördürücüsünün Belirlenmesi*

### *Evaluation Of Adverse Events Related To Direct Oral Anticoagulant Usage In Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation And Determining The Prediction Of Risk-Scoring Models*

Abdullah Kadir DOLU\*0000-0002-1142-5974  
Filiz AKYILDIZ AKÇAY\*0000-0002-0898-0264  
Uğur KOCABAŞ\*0000-0001-9868-206X  
Selcen YAKAR TÜLÜCE\*\*0000-0002-9140-817X

\*İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi  
\*\*İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi

**Yazışma Adresi:** Abdullah Kadir DOLU  
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi  
E-posta: [dolukadir@gmail.com](mailto:dolukadir@gmail.com)

Geliş Tarihi: 22.03.2023  
Kabul Tarihi: 15.04.2023

#### Öz

**Giriş:** YOAK (yeni nesil oral antikoagülan) 'lar non-valvüler atriyal fibrilasyonu (NVAF) olan hastalarda iskemik inmeyi önlemede gün geçtikçe daha çok ön plana çıkan ajanlardır. Bu çalışmanın amacı YOAK kullanırken tromboembolik olay ya da kanama geçiren NVAF hastalarının demografik özelliklerini tanımlamak ve YOAK' ları uygunsuz ve uygun dozda kullanan hastaların özelliklerini karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Mart 2012-Mart 2020 tarihleri arasında YOAK kullanırken tromboembolik olay veya kanama geçiren 165 hasta dahil edilmiştir. Hastaların klinik özellikleri, laboratuvar bulguları geriye dönük olarak hastane veri sisteminden taranmıştır. YOAK 'ları uygunsuz ve uygun dozda kullanan hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların 95'inde (%57.6) tromboembolik olay, 70'inde (%42.4) ise kanama mevcuttu. Tromboembolik olayların çoğunluğunu iskemik inmeler (%82.1) oluştururken; kanamaların çoğunluğunu gastrointestinal sistem kanamaları (%64.2) oluşturmaktaydı. Hem tromboembolik olay hem de kanama grubunda kadın cinsiyet ve hipertansiyon daha sıktı. Tromboembolik olay görülen hastalarda, uygunsuz doz ve uygun doz tedavi alan hastaların klinik ve demografik özellikleri arasında fark bulunmazken; kanama görülen hastalardan kadın olanlarda (p=0.023), dabigatran kullananlarda (p=0.025) ve renal disfonksiyonu bulunanlarda (p=0.024) uygunsuz doz kullanımı daha fazlaydı. Ayrıca kanama görülen hastalarda uygunsuz doz kullanımı yüksek kanama (HAS-BLED: p=0.035; ATRIA kanama skoru: p=0.017) ve inme (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: p=0.012; ATRIA inme skoru: p=0.008) risk skorlarıyla ilişkiliydi.

**Sonuç:** Kadınlarda YOAK' ların uygunsuz dozda kullanımı ve bu ajanları kullanırken istenmeyen olay yaşanması daha sıktır. Bu nedenle YOAK kullanan kadın hastalarda daha yakın takip faydalı olabilir. Ayrıca kanama ile ilişkisi nedeniyle renal yetmezlik, dabigatran kullanımı, yüksek kanama ve inme risk skorları olan hastalarda koruyucu önlemler alınabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Antikoagülanlar, atriyal fibrilasyon, inme, kanama.

#### Abstract

**Introduction:** NOACs (new generation oral anticoagulants) are agents that are more prominent in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF), leading to ischemic stroke. This study aims to define the demographic characteristics of NVAF patients who have thromboembolic events or bleeding while using NOACs and compare the characteristics of patients who use NOACs at inappropriate and appropriate doses.

**Material and Method:** A total of 165 patients with thromboembolic events or bleeding while using NOACs between March 2012 and March 2020 were included in the study. The patients' clinical features and laboratory findings were scanned retrospectively from the hospital data system. The clinical features and laboratory findings of the patients who used NOACs at appropriate and inappropriate doses were compared.

**Results:** Of the patients included in the study, 95 (57.6%) had thromboembolic events, and 70 (42.4%) had bleeding. While ischemic strokes (82.1%) constitute the majority of thromboembolic events, gastrointestinal system bleedings (64.2%) constitute the majority of bleedings. Female gender and hypertension were more common in thromboembolic events and bleeding groups. While there was no difference between the clinical and demographic characteristics of the patients who had thromboembolic events and those who received inappropriate dose and appropriate dose treatment, inappropriate dose use was higher in patients with bleeding, women ( $p=0.023$ ), dabigatran users ( $p=0.025$ ), and those with renal dysfunction ( $p=0.024$ ). In addition, inappropriate dosing in patients with bleeding was associated with higher bleeding (HAS-BLED:  $p=0.035$ ; ATRIA bleeding score:  $p=0.017$ ) and stroke (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc:  $p=0.012$ ; ATRIA stroke score:  $p=0.008$ ) risk scores.

**Conclusion:** Inappropriate use of NOACs and adverse events while using these agents are more common in female patients. Therefore, closer follow-up may be beneficial in female patients using NOACs. Also, due to its relation with bleeding, preventive measures can be taken in patients with renal failure, dabigatran use, high bleeding, and stroke risk scores.

**Keywords:** Anticoagulants, atrial fibrillation, stroke, bleeding.

#### **Giriş**

Atriyal fibrilasyon (AF), klinik pratikte sık görülen, yaşla birlikte görülme sıklığı ve prevalansı artan bir kardiyak aritmidir (1). Tromboembolik olaylar, AF' nin önemli komplikasyonudur ve morbidite ve mortalitede artışa neden olur (2). Tromboembolik olayların büyük kısmını iskemik inmeler oluşturmaktadır. Bununla beraber bu hastalarda oral antikoagulan kullanılması, iskemik inme riskini önemli şekilde azaltabilmektedir (3). Bu amaçla kullanılan K-vitamini antagonistlerinin (VKA) sık INR (uluslararası normalizasyon oranı) monitorizasyonu gerektirmesi, dar bir terapötik aralığa sahip olması ve birçok besin-ilaç etkileşimi olması bu ajanların kullanımında birtakım kısıtlılıklara neden olmaktadır. Diğer bir oral antikoagulan tedavi seçeneği ise yeni nesil oral antikoagulanlardır (YOAK). YOAK' lardan dabigatran direkt trombin inhibisyonu yaparak etki ederken; rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban faktör-Xa inhibisyonu yaparak etki eder. Yapılan geniş kapsamlı araştırmalar YOAK' ların VKA' ya kıyasla majör kanamaları artırmadan iskemik inme ve diğer tromboembolik olayları önlediğini göstermiştir (4-7). YOAK kullanımı, non-valvüler atriyal fibrilasyon hastalarında (NVAF) iskemik inme riskini önemli miktarda önlese dahi bu riski tamamen ortadan kaldırmaz. YOAK kullanımına rağmen NVAF hastalarının %1-2' sinde iskemik inme gelişme riski bulunmaktadır (8).

Bunun yanı sıra, YOAK kullanımına bağlı meydana gelen kanama komplikasyonu bu ajanların kullanımında halen önemli bir sorun teşkil etmektedir. YOAK' ların kullanım dozları hastaların bazı klinik özelliklerine (böbrek fonksiyonları, yaş, vücut ağırlığı, ilaç etkileşim durumu, kanama riski gibi) göre değişmektedir.

Biz bu çalışmamızda YOAK kullanırken tromboembolik olay ya da kanama geçiren NVAF hastalarının demografik özelliklerini tanımlamayı, YOAK' ları uygunsuz dozda ve uygun dozda kullanan hastaların özelliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

#### **Gereç Ve Yöntem**

Bu çalışmaya Mart 2012-Mart 2020 tarihleri arasında YOAK kullanırken tromboembolik olay veya kanama geçiren toplamda 165 hasta dahil edilmiştir. Hastane bilgi yönetim sisteminde kayıtlı hasta verileri ve hasta dosyaları kullanılarak hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, geçmiş tıbbi hikayeleri ve kullandıkları ilaçlar elde edildi. Orta veya ciddi mitral darlığı olmayan, mekanik protez kapağı mevcut olmayan AF hastaları NVAF olarak tanımlandı. CHADS<sub>2</sub> (1 puan: Konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, yaş 65-74, diyabetes mellitus; 2 puan: İskemik inme yada geçici iskemik atak yada tromboembolik olay) (9), CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (1 puan: Konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, yaş 65-74, diyabetes mellitus, vasküler hastalık, kadın cinsiyet; 2 puan: Yaş  $\geq 75$ , iskemik inme yada geçici iskemik atak yada tromboembolik olay) (10), ATRIA inme skoru (1 puan: Kadın cinsiyet, diyabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, proteinüri, glomerüler filtrasyon hızı (GFR)  $< 45$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> yada son dönem böbrek yetmezliği olması; ayrıca yaş ve iskemik inme öyküsü olup olmamasına göre 0-9 arasında puan eklendi) (11), ATRIA kanama skoru (3 puan: Anemi, ciddi böbrek yetmezliği-GFR $< 30$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olması yada rutin hemodiyaliz yapılması; 2 puan: Yaş  $\geq 75$ ; 1puan: Kanama öyküsü, hipertansiyon) (12), HAS-BLED skoru (1 puan: Hipertansiyon, anormal karaciğer yada böbrek fonksiyonları, inme öyküsü, kanama öyküsü, labil INR, yaş $> 65$ , ilaç etkileşimi, alkol kullanımı) (13), ORBIT kanama skoru (1 puan: Yaş $\geq 75$ , anemi yada düşük hemoglobin seviyesi, GFR $< 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup>, antiplatelet tedavi öyküsü; 2 puan: kanama öyküsü) (14), HEMORR<sub>2</sub>HAGES kanama skoru (1 puan: Hepatik yada renal hastalık bulunması, etanol maruziyeti, malignite, yaş $> 75$ , düşük platelet sayısı yada fonksiyon bozukluğu, kontrolsüz hipertansiyon, anemi, genetik faktör varlığı, nöropsikiyatrik hastalık yada düşme riski olması, geçirilmiş inme öyküsü; 2 puan: Kanama öyküsü) (15) skorları elde edilen veriler doğrultusunda hesaplandı. En az iki ölçüm sonucu sistolik kan basıncının  $> 140$  mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının  $> 90$  mmHg olması ya da antihipertansif ilaç kullanıyor olmak hipertansiyon olarak tanımlandı.

Açlık plazma kan şekeri düzeyinin >126 mg/dl olması ya da herhangi bir zamanda yapılan kan şekeri ölçümünün >200 mg/dl olması ya da antidiyabetik ilaç kullanıyor olmak diyabetes mellitus olarak tanımlandı. Konjestif kalp yetmezliği, kalp yetmezliğinin klinik semptom ve bulgularının oluşu ya da sol ventrikül disfonksiyonunun objektif kanıtının olması şeklinde tanımlandı. Vasküler hastalık; periferik arter hastalığı, geçirilmiş miyokard enfarktüsü veya aortik plak varlığını kapsamaktaydı. AF' nin başlangıcından itibaren yedi günden daha kısa sürede kendi kendine sonlanan AF tipi paroksizmal AF olarak tanımlandı. Güncel (ESC) kılavuzuna göre kullanılması gereken dozdan düşük ya da yüksek dozda YOAK kullanan hasta grubu uygunsuz doz alanlar; geri kalan hasta grubu ise uygun doz alanlar olarak gruplandırıldı (16). Kanama görülen hastalar TİMİ kanama sınıflamasına göre, majör kanama (intrakraniyal kanama, hemoglobin seviyesinin  $\geq 5$  g/dl düşmesi veya hematokrit değerinde  $\geq$  %15 azalma görülmesi), minör kanama (kanama bulgusu olanlarda: hemoglobin seviyesinin  $\geq 3$  g/dl düşmesi veya hematokrit değerinde  $\geq$  %10 azalma görülmesi; kanama bulgusu olmayanlarda: hemoglobin seviyesinin  $\geq 4$  g/dl düşmesi veya hematokrit değerinde  $\geq$  %12 azalma görülmesi), minimal kanama (hemoglobin seviyesinin  $< 3$  g/dl düşmesi veya hematokrit değerinde  $< 9$  azalma görülmesi) olarak sınıflandırıldı (17). GFR $<60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan hastaların renal disfonksiyonu olduğu kabul edildi. Charlson komorbidite indeksi kullanılarak hastaların komorbidite yükü değerlendirildi (18). Valvüler AF' si olan, orta-ciddi karaciğer yetmezliği olan, koagülopatisi olan, aktif enfeksiyonu olan ve hamile olan hastalar çalışmaya dahil edilmediler. Çalışma yerel etik kurulunun 25.03.2021 tarihli toplantısında 34 sayılı karar ile onaylandı.

#### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 26.0 kullanılarak yapıldı. Veriler Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak normallik açısından test edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak sunuldu; normal dağılıma sahip olmayan sürekli değişkenler ise medyan ile minimum ve maksimum değerler ile sunuldu. Kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi.

Sayısal değişkenlerin karşılaştırılması için Student t-testi veya Mann-Whitney U testi, kategorik veriler için ise Pearson ki-kare testi kullanıldı. P değerinin  $< 0.05$  olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

#### Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların 95'inde (%57.6) tromboembolik olay, 70'inde (%42.4) ise kanama mevcuttu. Tromboembolik olayların 78'ini (%82.1) iskemik inme, 10'unu (%10.5) geçici iskemik atak, 7'sini (%7.4) ise diğer embolik olaylar oluşturmaktaydı. Kanamaların ise 14'ü (%20) majör kanama, 18'i (%25.7) minör kanama, 38'i (%54.3) minimal kanama idi. Kanamaların 6'sı (%8.6) intrakraniyal, 45'i (%64.2) gastrointestinal, 2'si (%2.9) intraoküler, 8'i (%11.4) intravezikal, 2'si (%2.9) vajinal, 7'si (%10) ise diğer kanamalardan oluşuyordu.

Tromboembolik olay görülen hastaların yaş ortalaması 74 $\pm$ 9.61 idi. Hastaların 63'ü (%66.3) kadın cinsiyete sahipti. 30 (%31.5) hasta rivaroksaban, 23 (%24.3) hasta apiksaban, 37 (%38.9) hasta dabigatran ve 5 (%5.3) hasta edoksaban kullanıyordu. YOAK kullanımlarının 41'i (%43.2) uygun dozda kullanım iken; 54'ü (%56.8) uygunsuz dozda kullanım idi. Bu hastalarda uygunsuz doz kullanımının tamamını yetersiz dozda tedavi oluşturmaktaydı. YOAK altında tromboembolik olay geçiren hastaların demografik ve klinik özellikleri ile YOAK' ları uygun ve uygunsuz dozda alan hastaların özelliklerinin karşılaştırması verilmiştir (Tablo-1). Tromboembolik olay görülen hastalarda tüm YOAK çeşitlerinin uygun ve uygunsuz doz gruplarında kullanımları benzerdi. Her iki grup arasında klinik ve demografik özellikler açısından fark olmadığı gibi hem kanama hem de inme risk skorları açısından da anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 1. YOAK altında tromboembolik olay geçiren hastaların temel klinik özellikleri

Değişkenler	Tüm hastalar (n:95)	Uygun doz (n:41)	Uyumsuz doz (n:54)	p değeri
Temel karakteristikler				
Yaş (yıl), (ort±ss)	74±9.61	74.4±9.76	73.8±9.58	0.753
Cinsiyet (kadın), n (%)	63 (66.3)	27 (65.9)	36 (66.7)	0.934
Diyabetes Mellitus, n (%)	37 (38.9)	22 (40.7)	15 (36.6)	0.681
Hipertansiyon, n (%)	76 (80)	33 (80.5)	43 (79.6)	0.918
Dislipidemi, n (%)	19 (20)	9 (22)	10 (18.5)	0.679
Konjestif kalp yetersizliği, n (%)	12 (12.6)	5 (12.2)	7 (13)	0.911
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, n (%)	14 (14.7)	8 (19.5)	6 (11.1)	0.253
Koroner arter hastalığı, n (%)	30 (31.6)	13 (31.7)	17 (31.5)	0.981
İskemik inme/ GİA öyküsü, n (%)	52 (54.7)	22 (53.7)	30 (55.6)	0.854
Karotid-vertebral hastalık, n (%)				1.000
Non- kritik	52 (54.7)	22 (53.7)	30 (55.6)	
Kritik	6 (6.3)	3 (7.3)	3 (5.6)	
Renal disfonksiyon, n (%)	46 (48.5)	16 (39)	30 (55.6)	0.308
Hemipleji, n (%)	17 (17.9)	6 (14.6)	11 (20.4)	0.470
Demans, n (%)	11 (11.6)	4 (9.8)	7 (13)	0.752
Paroksizmal AF, n (%)	30 (31.6)	14 (34.1)	16 (29.6)	0.639
Ölüm, n (%)	7 (7.4)	5 (12.2)	2 (3.7)	0.233
Charlson komorbidite indeksi, medyan (min-maks)	5 (0-13)	6 (0-11)	5 (2-13)	0.680
Kullanılan ilaçlar				
Rivaroksaban, n (%)	30 (31.5)	10 (24.4)	20 (37)	0.265
Apiksaban, n (%)	23 (24.2)	13 (31.7)	10 (18.5)	0.137
Dabigatran, n (%)	37 (38.9)	15 (36.6)	22 (40.7)	0.681
Edoksaban, n (%)	5 (5.3)	3 (7.3)	2 (3.7)	0.649
Antiagregan kullanımı, n (%)	17 (17.9)	5 (12.2)	12 (22.2)	0.207
Beta bloker, n (%)	56 (58.9)	24 (58.5)	32 (59.3)	0.943
Ace-inh, n (%)	17 (17.9)	6 (14.6)	11 (20.4)	0.470
ARB, n (%)	28 (29.5)	10 (24.4)	18 (33.3)	0.344
Digoksin, n (%)	9 (9.5)	2 (4.9)	7 (13)	0.291
Kalsiyum kanal blokörü, n (%)	32 (33.6)	13 (31.7)	19 (35.2)	0.722
Diüretik, n (%)	41 (43)	14 (34.1)	27 (50)	0.122
Spirolakton, n (%)	12 (12.6)	3 (7.3)	9 (16.7)	0.174
Nitrat, n (%)	8 (8.4)	4 (9.8)	4 (7.4)	0.723
Statin, n (%)	17 (17.9)	7 (17.1)	10 (18.5)	0.856
Amiodarone, n (%)	7 (7.4)	5 (12.2)	2 (3.7)	0.233
Proton pompa inhibitörü, n (%)	18 (18.9)	6 (14.6)	12 (22.2)	0.350
Risk skorlamaları				
CHADS <sub>2</sub>	3 (0-5)	3 (0-5)	3 (0-5)	1.000
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC	5 (1-8)	5 (2-8)	5 (1-8)	0.530
ATRIA inme skoru	8 (0-13)	8 (2-13)	8 (0-12)	0.782
HAS-BLED	2 (0-6)	2 (0-4)	2 (0-6)	0.778
ATRIA kanama skoru	3 (0-9)	3 (0-9)	3 (0-7)	0.682
ORBIT kanama skoru	1 (0-5)	1 (0-4)	1 (0-5)	0.867
HEMORR <sub>2</sub> HAGES	2 (0-7)	2 (0-7)	2 (0-7)	0.783

Kısaltmalar: Ace-inh: anjiyotensin konvertir enzim inhibitörü, AF: atriyal fibrilasyon, ARB: anjiyotensin reseptör blokörü, GİA: geçici iskemik atak, YOAK: yeni nesil oral antikoagulan

Kanama görülen hastaların yaş ortalaması 78.7±6.99 idi. Hastaların 43'ü (%61.4) kadın cinsiyeteydi. 25 (%35.7) hasta rivaroksaban, 13 (%18.6) hasta apiksaban, 29 (%41.4) hasta dabigatran ve 3 (%4.3) hasta edoksaban kullanmaktaydı.

Bu hastalarda YOAK kullanımının 40'ı (% 57.1) uygun dozda kullanım iken 30'u (%42.9) uygunsuz dozda kullanım idi. Uygunsuz dozda tedavi alan hastalardan 21' i (%70) aşırı doz tedavi alırken, 9'u (%30) yetersiz dozda tedavi almaktaydı.

YOAK kullanırken kanama geçiren hastaların demografik ve klinik özellikleri ile YOAK' ları uygun ve uygunsuz dozda alan hastaların özelliklerinin karşılaştırması gösterilmiştir (Tablo-2). Kanama görülen hastalardan kadınlarda uygunsuz dozda kullanım daha sık idi (%76.7'ye karşı %50, p=0.023). Ayrıca renal disfonksiyonu olan hastalarda (%86.7'ye karşı %62.5, p=0.024) ve dabigatran kullanan hastalarda (%56.7'ye karşı %30, p=0.025) uygunsuz dozda kullanım daha fazla saptandı.

Kanama görülen hastaların kanama ve inme risk skorlarının karşılaştırılması sonucunda ise uygunsuz dozda YOAK alanların hem kanama (HAS-BLED: 2 (1-5) 'ye karşı 1.5 (0-3), p=0.035; ATRIA kanama skoru: 6 (1-10)' ya karşı 5.5 (0-10), p=0.017) hem de inme skorlarının (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: 5 (2-8)' e karşı 4 (2-8), p=0.012; ATRIA inme skoru: 9 (4-13)'a karşı 7 (1-11), p=0.008) daha yüksek olduğu görüldü.

**Tablo 2.** YOAK altında kanama geçiren hastaların temel klinik özellikleri

Değişkenler	Tüm hastalar (n:70)	Uygun doz (n:40)	Uygunsuz doz (n:30)	p değeri
<b>Temel karakteristikler</b>				
Yaş (yıl), medyan (min-maks)	80 (57-91)	80.5 (57-91)	78.5 (66-87)	0.408
Cinsiyet (kadın), n (%)	43 (61.4)	20 (50)	23 (76.7)	0.023
Diyabetes Mellitus, n (%)	17 (24.3)	9 (22.5)	8 (26.7)	0.687
Hipertansiyon, n (%)	54 (77.1)	28 (70)	26 (86.7)	0.100
Dislipidemi, n (%)	7 (10)	3 (7.5)	4 (13.3)	0.452
Konjestif kalp yetersizliği, n (%)	9 (12.9)	5 (12.5)	4 (13.3)	0.918
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, n (%)	17 (24.3)	10 (25)	7 (23.3)	0.872
Koroner arter hastalığı, n (%)	22 (31.4)	15 (37.5)	7 (23.3)	0.206
İskemik inme/GİA öyküsü, n (%)	20 (28.6)	9 (22.5)	11 (36.7)	0.194
GIS kanama öyküsü, n (%)	11 (15.7)	7 (17.5)	4 (13.3)	0.747
Intrakraniyal kanama öyküsü, n (%)	1 (1.4)	1 (2.5)	0 (0)	1.000
Karotid-vertebral hastalık, n (%)				0.638
Non- kritik	14 (20)	8 (20)	6 (20)	
Kritik	1 (1.4)	0 (0)	1 (3.3)	
Renal disfonksiyon, n (%)	51 (72.9)	25 (62.5)	26 (86.7)	0.024
Hemipleji, n (%)	10 (14.3)	3 (7.5)	7 (23.3)	0.087
Demans, n (%)	7 (10)	3 (7.5)	4 (13.3)	0.452
Paroksizmal AF, n (%)	11 (15.7)	7 (17.5)	4 (13.3)	0.747
Ölüm, n (%)	0 (0)			
Charlson komobidite indeksi, medyan (min-maks)	5 (2-13)	5 (3-13)	6 (2-13)	0.141
<b>Kullanılan ilaçlar</b>				
Rivaroksaban, n (%)	25 (35.7)	16 (40)	9 (30)	0.388
Apiksaban, n (%)	13 (18.6)	9 (22.5)	4 (13.3)	0.329
Dabigatran, n (%)	29 (41.4)	12 (30)	17 (56.7)	0.025
Edoksaban, n (%)	3 (4.3)	3 (7.5)	0 (0)	0.255
Antiagregan, n (%)	10 (14.2)	8 (20)	2 (6.7)	0.171
Beta bloker, n (%)	46 (65.7)	30 (75)	16 (53.3)	0.059
Ace-inh, n (%)	17 (24.3)	8 (20)	9 (30)	0.334
ARB, n (%)	23 (32.9)	12 (30)	11 (36.7)	0.557
Digoksin, n (%)	7 (10)	4 (10)	3 (10)	1.000
Kalsiyum kanal blokeri, n (%)	23 (32.9)	15 (37.5)	8 (26.7)	0.340
Diüretik, n (%)	44 (62.9)	23 (57.5)	21 (70)	0.284
Spirolakton, n (%)	10 (14.3)	6 (15)	4 (13.3)	1.000
Nitrat, n (%)	5 (7.1)	3 (2.5)	2 (6.7)	1.000
Statin, n (%)	8 (11.6)	6 (15)	2 (6.9)	0.453
Amiodarone, n (%)	5 (7.1)	4 (10)	1 (3.3)	0.383
Proton pompa inhibitörü, n (%)	17 (24.3)	10 (25)	7 (23.3)	0.872
<b>Risk skorlamaları</b>				
CHADS <sub>2</sub>	2 (0-5)	2 (1-5)	2.5 (0-5)	0.147
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	4.5 (2-8)	4 (2-8)	5 (2-8)	0.012
ATRIA inme skoru	8 (1-13)	7 (1-11)	9 (4-13)	0.008
HAS-BLED	2 (0-5)	1.5 (0-3)	2 (1-5)	0.035
ATRIA kanama skoru	6 (0-10)	5.5 (0-10)	6 (1-10)	0.017
ORBIT kanama skoru	3 (0-6)	3 (0-5)	3 (1-6)	0.620
HEMORR <sub>2</sub> HAGES	4 (0-8)	4 (0-8)	4 (1-7)	0.744

Kısaltmalar: Ace-inh: anjiyotensin konverting enzim inhibitörü, AF: atriyal fibrilasyon, ARB: anjiyotensin reseptör blokörü, GİA: geçici iskemik atak, GIS: gastrointestinal sistem, YOAK: yeni nesil oral antikoagülan



## **Tartışma**

Yaptığımız bu çalışmada hem tromboembolik olay yaşayan hem de kanama geçiren hastaların çoğunluğu kadın cinsiyetteydi ve en sık eşlik eden hastalıkları hipertansiyondu. Tüm hastaların %50.9'u (84 hasta) uygunsuz dozda YOAK kullanmaktaydı. Uygunsuz dozda YOAK kullananların çoğunluğunu da %75 oran ile yetersiz doz tedavi alan hastalar oluşturmaktaydı. Embolik olay geçiren hastalarda, uygunsuz doz ve uygun doz tedavi alan hastaların klinik ve demografik özellikleri arasında fark izlenmez iken; kanama geçiren hastalardan kadın cinsiyette olanlarda, dabigatran kullananlarda ve renal disfonksiyonu bulunan hastalarda uygunsuz doz kullanımı daha fazlaydı. Bununla beraber kanama görülen hastalarda uygunsuz doz kullanımının yüksek kanama ve inme risk skorlarıyla ilişkisi saptandı.

İnme riski artmış AF hastalarında oral antikoagülanlar, inmeden korunmada en temel tedavidir. Bu hastalarda güncel tedavi kılavuzları YOAK' ları varfarinin önüne konumlandırmaktadır (16,19). YOAK altında tromboembolik olay veya kanama bu ajanların kullanımı esnasında istenmeyen olumsuz olaylardır. Güvenlik endişeleri, ilaç uyumsuzluğu, zaman içinde hastaların klinik durumlarının değişmesi gibi nedenlerden dolayı bu ilaçlar güncel kılavuzların önerdiği optimal dozun haricinde kullanılmaktadır. Özellikle yaşlı ve kırılğan hasta popülasyonunda kanama endişesinden dolayı bu ajanların yetersiz dozda kullanımı sıkça görülmektedir. Yine bu hastalarda klinik özelliklerin zaman içinde sıkça değişmesi sonucu farkına varılmadan bu ajanların aşırı dozda kullanımı da söz konusu olabilmektedir. Yapılan birçok çalışma uygunsuz dozda YOAK kullanımının önemli bir sorun olabileceğine dikkat çekmektedir (20,21). Can ve ark. yaptıkları çalışmada YOAK kullanırken iskemik inme geçiren 73 hastayı değerlendirmişler. Çalışmadaki hastaların çoğunluğunu bizim çalışmamızdakine benzer şekilde kadın (%68.5) hastalar oluştururken, uygunsuz dozda YOAK kullanan hasta oranı (%28.8) bizim çalışmamıza kıyasla daha az saptanmış. Bu araştırmanın sonucunda YOAK tedavisini uygun dozda alan hastalarda geçirilmiş iskemik inme öyküsü daha fazla saptanmış (22). Bizim çalışmamızda ise uygun doz ve uygunsuz doz tedavi alan hasta grupları arasında geçirilmiş iskemik inme öyküsü açısından anlamlı bir fark izlenmedi. Yapılan bir başka çalışmada, yaşlı hastalarda uygunsuz dozda YOAK kullanımının daha fazla olduğu gösterilmiştir (23). Bizim çalışmamızda ise her iki grupta yaşlar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktaydı.

Çalışmamızdaki YOAK altında iskemik olay geçiren hastaların yarısından fazlası uygunsuz dozda tedavi almaktaydı ve aldıkları uygunsuz doz tedavinin tamamı yetersiz dozda tedavi idi. Bu hastalarda yetersiz doz kullanımının birçok nedeni olabilir. Bu nedenler net bir şekilde ortaya konulamamakla beraber, klinisyenin kanama riskini inme riskinin önünde gördüğü durumlarda düşük doz tercih etmesi, hasta ilaç uyumsuzluğu gibi nedenler yetersiz doz kullanımına neden olabilmektedir.

YOAK kullanırken meydana gelen kanamaların büyük çoğunluğunu minimal kanamalar oluşturmaktaydı ve kanamalar büyük oranda gastrointestinal sistem kaynaklıydı. Kanama görülen hastalardaki yaş ortalaması (78.7±6.99) embolik olay geçirenlerin yaş ortalamasından (74±9.61) daha yüksekti. Kanama görülen hastaların da büyük kısmını kadın cinsiyetteki hastalar oluşturmaktaydı ve hastaların yaklaşık yarısında uygunsuz doz YOAK kullanımı mevcuttu. Uygunsuz doz kullananlarda, kadın cinsiyet ve renal disfonksiyon daha fazlaydı. Ayrıca bu hastalarda HAS-BLED, ATRIA kanama skorları ile CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, ATRIA inme skorları daha yüksekti. YOAK' lar daha çok geriatrik yaş grubundaki hastalarda kullanılmaktadır. Bu hastalar genellikle kırılğandır ve süreç içerisinde renal fonksiyonları sıkça bozulabilmektedir. Renal fonksiyonları bozulan hastalarda doz azaltımı yapılmaz ise serum YOAK konsantrasyonu artar ve bu durum kanama riskinde artışa yol açar. Bazı çok merkezli kayıt çalışmaları kronik böbrek hastalığı olanlarda YOAK' ların uygunsuz dozda kullanımının daha yaygın olduğuna ve olumsuz olay riskinin bu hastalarda arttığına dikkat çekilmiştir (24,25). Bizim çalışmamızda da uygunsuz dozda YOAK altında kanama görülen hastaların büyük bir kısmında renal disfonksiyon mevcuttu.

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. Bunlardan ilki araştırmanın geriye dönük olarak tek bir merkez ve görece az sayıda hasta ile yapılmış olmasıdır. Diğer bir kısıtlama ise, çalışmanın sadece YOAK altında olumsuz olay geçiren hastaların verilerini içermesi ve bu hastaların bir kontrol grubu ile karşılaştırılmasının yapılmamış olmasıdır. Çok merkezli, iyi kurgulanmış randomize kontrollü çalışmalar bu çalışmanın geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

## **Sonuç**

YOAK altında istenmeyen olumsuz olayların görüldüğü hastalar çoğunlukla kadın cinsiyetteydi. Bu hastalarda YOAK' ların uygunsuz dozda kullanımı oldukça fazlaydı. YOAK kullanılan kadın hastalarda, klinisyenler tarafından daha yakın izlem yapılması ve uygun doz kullanımına dikkat edilmesi ile istenmeyen olay riski bu hasta grubunda azaltılabilir. Kanama görülen hastalarda uygunsuz doz kullanımının kadın cinsiyet, renal disfonksiyon, dabigatran kullanımı ve yüksek kanama ve inme skorları ile anlamlı ilişkisi olması nedeniyle bu hastaların yakın izlemi ve gereğinde ampirik proton pompa inhibitörü tedavisi gibi gastroprotektif ajanların bu grup hastalarda rutin başlanması ile kanama olaylarının önlenmeye çalışılması sağlanabilir.



**Kaynaklar**

1. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82(8A): 2-9.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22(8): 983-8.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37(38): 2893-962.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 883-91.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [published erratum appears in *N Engl J Med*. 2010 Nov 4;363(19):1877]. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139-51.
6. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369(22): 2093-104.
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981-92.
8. Hankey GJ, Norrving B, Hacke W, Steiner T. Management of acute stroke in patients taking novel oral anticoagulants. *Int J Stroke* 2014; 9(5): 627-32.
9. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285(22): 2864-70.
10. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137(2): 263-72.
11. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(3): e000250.
12. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(4): 395-401.
13. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138(5): 1093-100.
14. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015; 36(46): 3258-64.
15. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151(3): 713-9.
16. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42(5): 373-498.
17. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76(1): 142-54.
18. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373-83.
19. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2019; 140(2): 125-51.
20. Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Allen LA, Ansell J et al. Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc* 2018; 7(4): e007633.
21. Jacobs MS, van Hulst M, Campmans Z, Tieleman RG. Inappropriate non-vitamin K antagonist oral anticoagulants prescriptions: be cautious with dose reductions. *Neth Heart J* 2019; 27(7-8): 371-7.
22. Can Y, Ucaroglu N. Evaluation of the demographic characteristics of patients who had an ischemic stroke while using non-vitamin K antagonist oral anticoagulant. *Journal of Human Rhythm* 2020; 6 (1): 15-24.
23. Erdogan T, Erdogan O, Ozturk S, Oren MM, Karan MA, Bahat G. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use at doses inappropriately lower than recommended in outpatient older adults: a real-life data. *Eur Geriatr Med* 2021; 12(4): 809-16.
24. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, Gersh BJ et al. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(24): 2597-604.
25. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(23): 2779-90.

## *Obsesif Kompulsif Bozuklukta Aile Uyumu ve Klinik Değişkenler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi*

### *Investigation of the Relationship Between Family Accommodation and Clinical Variables in Obsessive-Compulsive Disorder*

Rıza Gökçer TULACI\*0000-0003-2113-5855

Simge Nur KURT KAYA\*\*0000-0002-9659-1954

\*Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Balıkesir

\*\*S.B. Ankara Etilik Şehir Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Ankara

**Yazışma Adresi:** Rıza Gökçer TULACI

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 10440

Çağış / Balıkesir / TÜRKİYE

E-mail: gokcertulaci@gmail.com

#### **Öz**

**Amaç:** Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) sadece hastanın değil birlikte yaşadığı kişilerin yaşamları olumsuz etkiler. Obsesyonlar kişide yoğun anksiyete ve huzursuzluk yaratır. Hastanın hissettiği yoğun sıkıntı hissine tanık olan hasta yakınları hastanın rahatlamak için yapmış olduğu kompulsiyonlarına kolaylık sağlayabilirler ya da bu davranışlara katılabilirler. OKB’de görülen bu fenomene Aile Uyumu (AU) denir. Bu çalışmanın amacı OKB’de aile uyumu ve klinik değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemektir.

**Gereç ve yöntem:** Çalışma OKB tanılı 73 hasta ile gerçekleştirildi. Verilerin elde edilmesi için Yale–Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (YBOKÖ), Boyutsal obsesyon kompulsiyon ölçeği (BOKÖ), Brown inançların değerlendirilmesi ölçeği (BİDÖ), Aile Uyum Ölçeği-hasta formu (AUÖ-HF), Beck Depresyon Envanteri (BDE) ve Beck Anksiyete Envanteri (BAE) uygulandı.

**Bulgular:** En azından bir uyum davranışı gösteren 69 (%94.5) aile üyesi vardı. En azından bir AU davranışını her gün gösteren 28 (38.3) aile üyesi var idi. En sık görülen uyum davranışları güvenlik sağlama, kompulsiyonları bekleme, kompulsiyonları kolaylaştırmaydı. AUÖ-Toplam puanı ile YBOKÖ-O, YBOKÖ-K, YBOKÖ-T, BİDÖ-T, BAE VE BDE puanları arasında anlamlı ilişki vardı. Obsesif kompulsif belirti şiddeti arttıkça, mikroplar ve kirlenme hakkındaki endişeler boyutu puanı şiddetlendikçe, hastaların içgörü dereceleri kötüleştikçe AU davranışları da yoğunlaşıyordu.

**Sonuç:** AU OKB’de yaygın görülen ve tedavi üzerine olumsuz etkisi olan bir fenomendir. Özellikle temizlik bulaş obsesyonu olan, hastalık belirtileri şiddetli olan, içgürüsü kötü olan hastalar gibi yoğun uyum davranışlarına maruz kalma riski bulunan hastaların tedavi süreçlerine aile üyelerinin de dahil edilmesi ve uyum davranışlarının azaltılmasının hedeflenmesi OKB tedavisinde etkinliğin artması açısından ek fayda sağlayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Aile uyumu, klinik değişkenler, obsesif kompulsif bozukluk,

#### **Abstract**

**Objective:** Obsessive-compulsive disorder (OCD) negatively affects both the patient and their relatives. Obsessions cause intense anxiety and distress. Relatives of the patient who witness the intense distress felt by the patient may facilitate or participate in the patient's compulsions in order to reduce the distress. This phenomenon seen in OCD is called Family Accommodation (FA). The aim of this study was to examine the relationship between FA and clinical variables in OCD.

**Geliş Tarihi:** 24.04.2023

**Kabul Tarihi:** 08.06.2023

**Materials and methods:** The study was conducted with 73 patients diagnosed with OCD. Yale-Brown Obsession Compulsion Scale (YBOCS), Dimensional Obsession Compulsion Scale (DOCS), Brown Beliefs Assessment Scale (BABS), Family Accommodation Scale-Patient Form (FAS-PF), Beck Depression Inventory (BDI) and Beck Anxiety Inventory (BAI) were administered to obtain data.

**Results:** There were 69 (94.5%) family members who showed at least one accommodating behavior. There were 28 (38.3%) family members who showed at least one FA behavior every day. The most common accommodating behaviors were providing reassurances, waiting for the completion of compulsions, and facilitating compulsions. There was a significant correlation between the Family Accommodation Scale-Patient Form score and the scores of the YBOCS-O, YBOC-C, YBOC-Total, Dimension of concerns about germs and contamination, BABS-Total, BAI and BDI.

**Conclusion:** FA is a common phenomenon in OCD and has a negative impact on treatment. Including family members in the treatment process, especially in patients with cleaning obsessions, severe symptoms and poor insight, who are at risk of being exposed to intense compliance behaviors, and aiming to reduce accommodating behaviors may provide additional benefits in terms of OCD treatment.

**Keywords:** Family accommodation, clinical correlates, obsessive-compulsive disorder

### Giriş

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) obsesyon ve kompulsiyonlarla karakterize, tahmini %2.3 yaşam boyu prevalansa sahip tüm dünyada yaygın olarak görülen bir ruhsal hastalıktır. OKB’de görülen ve günlük hayatın birçok alanına yayılmış olan obsesyon ve kompulsiyonlar (sık ve uzun zaman alan yıkama ve temizleme davranışları, tekrarlayan kontroller, tekrarlayan sorular sorma, günlük rutinleri geciktirebilen ve bozabilen ritüeller) sadece hastanın değil birlikte yaşadığı kişilerin yaşamları üzerine de olumsuz etki yapar (1).

Obsesyonlar kişide yoğun anksiyete ve distress yaratır ve kişi bu sıkıntıyı azaltmak ya da sıkıntının ortaya çıkmasını engellemek için kompulsiyon yapar ya da kaçınma davranışlarında bulunur. Hastanın hissettiği yoğun sıkıntı hissine tanık olan yakınları kişiyi rahatlamak için kişinin kompulsiyonlarına, ritüellerine ya da kaçınma davranışlarına kolaylık sağlayabilirler, müsaade edebilirler ya da bazen bu davranışlara katılabilirler. OKB’de görülen bu fenomene Aile Uyumu (AU) denir.

AU çeşitli şekillerde olabilir. Aile bireyleri kompulsiyonlara aktif olarak katılabilirler (kirli olmayan yüzeyleri hasta ile birlikte temizleyerek), obsesyonları ortaya çıkaran tetikleyici uyarıları engelleyebilirler (dışardan gelince hiçbir yere dokunmadan kıyafetleri hastanın istediği belirli bir yere çıkararak) ya da kompulsiyonlara müdahale etmezler (hastanın uzun süre ellerini yıkamasını görmezden gelerek).

AU, OKB tanısı olan çocukların ebeveynlerinde ve OKB tanılı erişkinlerin yakınlarında yaygın olarak görülmektedir. Stewart ve ark. 1 haftalık süre boyunca en azından bir uyum davranışı gösteren aile bireylerinin oranının %96,9 olduğunu ve her gün en az bir uyum davranışı gösteren aile bireyi oranının %59,1 olduğunu bulmuştur (2). Çeşitli çalışmalarda AU davranışlarının türleri incelenmiş ve sık görülen AU davranışlarının güvenlik sağlama, hastanın kaçınma davranışlarına yardım etme, ritüellere katılma, kompulsiyonları bekleme olduğu ifade edilmiştir (2,3). OKB’de AU ve ilişkili klinik özelliklerin araştırıldığı çalışmalarda en tutarlı bulgular AU ve OKB semptom şiddeti arasındadır ve AU’nun şiddetli OKB semptomları ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (2,3). AU ile hastaların obsesif kompulsif semptom boyutları ve komorbid ruhsal hastalıkları arasındaki ilişkili ile ilgili tutarsız sonuçlar mevcuttur. OKB’de AU’nun hastaların temizlik/yıkama boyutu ile ilgili semptomlara sahip olması (2,4,5) ve hastalardaki depresif belirtilerle (4) ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bunun aksine hastaların depresif belirtileri (2,6) ve temizlik boyutu ile ilişkili obsesyonlara (6) sahip olması ile AU’nun ilişkisiz olduğunu bildiren sonuçlar mevcuttur.

OKB, semptomlarının prezantasyonu bakımından kültürler arasında çeşitli farklılıklar gösterebilir (7). OKB’de AU dünyada farklı popülasyonlarda araştırılmıştır ve AU ile ilgili değişkenler incelenmiştir. AU’yu değerlendiren aile uyum ölçeğinin Türkçe uyarlama çalışması dışında Türk popülasyonunda OKB’de AU davranışları ile ilgili veriye ulaşılamamıştır.

Bu çalışmanın amacı OKB tanılı Türk hasta popülasyonunda AU davranışları, AU yaygınlığı ve ilişkili klinik özellikleri araştırmaktır. AU ile OKB semptom şiddeti, ruhsal hasatlık komorbiditesi ve içgörü düzeyi arasındaki ilişki incelenecektir.

### Materyal ve Metot

#### Katılımcılar ve Prosedür

Bu çalışma S.B Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH psikiyatri polikliniğine Nisan-Temmuz 2022 tarihleri arasında OKB belirtileri ile başvuran 18-65 yaş arasındaki 73 hasta ile gerçekleştirildi. OKB belirtileri ile başvuran tüm hastalar çalışma ile ilgili bilgilendirildi ve 18-65 yaş arasında, çalışmaya katılmak için gönüllü olan ve 18 yaşından büyük bir yakını ile en azından 6 aydır birlikte yaşayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar, bipolar bozukluk, devam eden alkol ve madde kullanım bozukluğu, mental retardasyon, organik mental bozukluk, ölçek skorlarını etkileyebilecek ağır nörolojik bozukluk (SVO, kafa travması, son 3 ay içerisinde sık tekrarlayan epileptik nöbet) komorbiditesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. OKB tanısının confirmasyonu ve komorbid psikiyatrik hastalıkların belirlenmesi için OKB’de deneyimli bir psikiyatrist tarafından DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme klinisyen versiyonu (SCID-5-CV) uygulandı.

Hastalara sosyodemografik ve klinik verilerinin elde edilmesi için Sosyodemografik veri (SDV) formu, obsesif kompulsif bozuklukla ilgili verilerin elde edilmesi için Yale–Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği, Boyutsal obsesyon kompulsiyon ölçeği (BOKÖ), Brown inançların değerlendirilmesi ölçeği (BİDÖ) ve aile uyumunun değerlendirilmesi için Aile Uyum Ölçeği-hasta formu (AUÖ-HF) uygulandı. Anksiyete ve depresyon belirti şiddetinin tespiti için Beck Depresyon Envanteri (BDE) (8,9) ve Beck Anksiyete Envanteri (10,11) (BAE) uygulandı. Tüm katılımcılara çalışma ile ilgili detaylı bilgi verildi ve katılımcılardan aydınlatılmış onam alındı. Çalışma için S.B Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH etik kurulundan (tarih:04.04.2022, karar numarası:134/17) etik kurul onayı alındı.

### **Ölçüm araçları**

#### **Sosyodemografik veri formu**

Bu form ile hastaların yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, aile uyumuna katılan birey vb. gibi çeşitli verileri elde edildi.

#### **Yale–Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (YBOKÖ)**

Obsesif kompulsif belirtilerin şiddetini değerlendiren yarı yapılandırılmış bir ölçektir. 10 maddeden oluşur. 5 madde obsesyon şiddetini, 5 madde kompulsiyon şiddetini değerlendirir. Her madde 0- 4 arasında puanlanır. 10 maddenin toplamı total hastalık şiddetini gösterir (0-40 puan). Yüksek puanlar daha şiddetli hastalık belirtilerine işaret eder (12). Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Karamustafaloğlu ve ark. tarafından yapılmıştır (13).

#### **Boyutsal obsesyon kompulsiyon ölçeği (BOKÖ)**

20 maddeden oluşan bir self report değerlendirme aracıdır ve OKB belirtilerini 4 ayrı boyutta değerlendirir: 1) Mikroplar ve kirlenme hakkındaki endişeler (temizlik bulaş) 2) zararlardan talihsizliklerden sorumlu olma 3) simetri ve her şeyin tam olması 4) kabul edilemeyen düşünceler. Her boyutta 0-4 arasında puanlanan 5 item vardır. Her boyuttan 0-20 arasında puan alınabilir. Herhangi bir boyuttan alınan yüksek puan o boyutla ilgili belirtilerin şiddetli olduğunu gösterir (14). Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Şafak ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir (15).

#### **Brown inançların Değerlendirilmesi Ölçeği (BİDÖ)**

Psikiyatrik hastalıklarda inancın gücüne göre içgörüyü belirlemek üzere tasarlanmış, klinisyen tarafından uygulanan bir ölçektir. Sanrılara ve obsesyonlara olan inancı süreklilik gösteren bir spektrum içerisinde değerlendirir. 7 maddeden oluşur ve her madde 0-4 arasında puanlanır. İlk 6 maddenin toplanmasıyla toplam skor (0-24) elde edilir. Puanının yükselmesi içgörünün zayıfladığını gösterir. Toplam skor 12 ve üstü ise ve ilk maddeden 3 ve üstü puan alınmışsa içgörünün az olduğu (zayıf içgörü) sonucuna varılır (16). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Özcan ve ark. tarafından yapılmıştır (17).

#### **Aile uyum ölçeği- hasta formu (AUÖ-HF)**

Aile uyum ölçeği (AUÖ), OKB'de AU ile ilgili davranışları değerlendirir ve uyum davranışlarının şiddetini ölçer. AUÖ, hasta tarafından doldurulan bir öz bildirim ölçeğidir (18). Ölçek İngilizce olarak geliştirilmiştir, zamanla farklı dillere çevrilmiştir ve bu popülasyonlarda AU ile ilgili değişkenler incelenmiştir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Çöldür ve ark. tarafından yapılmıştır (19). Ölçek 2 bölümden oluşur. İlk bölüm OKB belirtileri hakkında bilgi veren belirti kontrol listesidir. 2. Bölüm ise son bir hafta içerisindeki aile uyum davranışları ve sıklığını değerlendiren 19 maddeden oluşur. Her madde 0-4 (0: davranışı hiç yapmıyor 4: davranışı her gün yapıyor) arasında puanlanır. Toplam puan 2. bölümdeki 19 maddenin toplanması ile elde edilir. Yüksek puanlar aile uyumunun fazla olduğunu gösterir.

#### **İstatistik**

Araştırma verisi SPSS (Statistical Package For Social Sciences for Windows v.22,0, SPSS Inc. Chicago, IL) aracılığıyla değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ( $\pm$ ) standart sapma, frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Veri setinin normal dağılıma uyup uymadığının belirlenmesi için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

#### **Bulgular**

Bu çalışma OKB tanılı 73 hasta ile gerçekleştirildi. Hastaların yaş ortalaması  $36,2 \pm 12,0$  idi. Hastaların 39 (%53,4) tanesi kadın, 34 (%46,6) tanesi erkekti. Hastaların ortalama eğitim süresi  $10,6 \pm 3,5$  idi. Aile uyum davranışını gösteren bireyler: 34 (%46,6) tanesi hastanın eşi, 25 (%34,2) tanesi hastanın ebeveynleri ve 6 (%8,2) tanesi çocuğu idi (Table-1). Hastaların çeşitli demografik ve klinik verileri tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların çeşitli sosyodemografik ve klinik verileri

S=73	Ort±SS / S (%)
Yaş/yıl	36.8±12.1
Cinsiyet (kadın)	45 (54.2)
Medeni durum (evli)	42 (50.6)
Eğitim süresi/yıl	11.3±3.9
Hastalık başlangıç yaşı	19,4 ± 7,9
<b>İçgörü</b>	
İyi	55 (66.3)
Kötü	28 (33.7)
<b>Obsesyon türü s (%)</b>	
Kirlilik-bulaş	41 (56,2)
Agresif	11 (15,1)
Cinsel	7 (9,6)
Dini	17 (23,3)
Simetri	21 (28,8)
Somatik	7 (9,6)
Biriktirme	2 (2,7)
Diğer	30 (41,1)
<b>Kompulsiyon türü s (%)</b>	
Yıkama /temizleme	40 (54,8)
Tekrar etme	12 (16,4)
Sıralama /düzenleme	16 (21,9)
Sayma	20 (27,4)
Biriktirme	4 (5,5)
Diğer	28 (38,4)
<b>AUÖ</b>	18,7 ± 18,1
<b>Aile uyumuna katılan birey</b>	
Eş	34 (46,6)
Ebeveyn	25 (34,2)
Çocuk	6 (8,2)
Diğer	8 (11,0)
<b>Y-BOKÖ-TOPLAM</b>	21,0 ± 7,8
Y-BOKÖ-Obsesyon	10,8 ± 3,7
Y-BOKÖ-Kompulsyon	10,7 ± 4,4
<b>BOKÖ</b>	
Mikroplar ve kirlenme hakkındaki endişeler	7,6 ± 6,2
Zarar/talihsizliklerden sorumlu olma	6,2 ± 4,0
Kabul edilemeyen düşünceler	4,2 ± 4,8
Simetri- eksiksizlik ve bir şeylerin tam olması	3,1 ± 3,9
<b>BİDÖ-Toplam</b>	8,7 ± 4,2
<b>BDE</b>	17,6 ± 13,2
<b>BAE</b>	15,7 ± 11,8

S: sayı, ort: ortalama, SS: standart sapma, AUÖ: Aile uyum ölçeği, Y-BOKÖ: Yale-Brown obsesyon kompulsiyon ölçeği, BOKÖ: Boyutsal obsesyon kompulsiyon ölçeği, BİDÖ: Brown inançların değerlendirilmesi ölçeği, BDE: Beck depresyon envanteri, BAE: Beck anksiyete envanteri.

Son bir haftada en azından bir uyum davranışı gösteren 69 (%94.5) aile üyesi vardı. En azından bir AU davranışını her gün gösteren 28 (38.3) aile üyesi var idi. En sık görülen uyum davranışları güvenlik sağlama, kompulsiyonları bekleme, kompulsiyonları kolaylaştırma idi (tablo-2).

**Tablo 2.** Aile uyum davranışlarının sıklığı ve dağılımı

	Prevelans <sup>a</sup> S (%)	Hergün/hafta <sup>b</sup> S (%)
<b>1-Güven verme (obsesyon)</b>	62 (84.9)	16 (21.9)
<b>2-Güven verme (kompulsiyon)</b>	33 (45.2)	7 (9.6)
<b>3-Kompulsiyonları bekleme</b>	46 (67.0)	12 (16.4)
<b>4- Kompulsiyonlara katılm</b>	33 (45.2)	6 (8.2)
<b>5- Kompulsiyonları kolaylaştırma</b>	47 (64.4)	7 (9.6)
<b>6-Eşyaları sağlama</b>	34 (46.6)	0
<b>7-Kaçınmayı kolaylaştırma</b>	40 (54.8)	4 (5.5)
<b>8-Kararlarda yardım</b>	29 (39.7)	0
<b>9- Kişisel görevlerde yardım</b>	30 (41.1)	6 (8.2)
<b>10- Yemek hazırlama</b>	33 (45.2)	5 (6.8)
<b>11-Aile/ev sorumlulukları</b>	34 (53.4)	3 (4.1)
<b>12-Konuşmaktan kaçınma</b>	43 (58.9)	4 (5.5)
<b>13-Bazı şeyleri yapmayı bırakma</b>	39 (53.4)	8 (11.0)
<b>14-Bahane/yalan</b>	17 (23.3)	0
<b>15-Tolerans</b>	45 (61.6)	6 (8.2)
<b>16-Alışılmadık durumlar</b>	38 (52.1)	12 (16.4)
<b>17-Boş zaman aktivitelerinde azalma</b>	24 (32.9)	2 (2.7)
<b>18-İş /okul programını değiştirme</b>	26 (35.6)	2 (2.7)
<b>19-Aile sorumlulukları</b>	36 (49.3)	9 (12.3)
<b>Toplam</b>	69 (94.5)	28 (38.3)

a: en az bir AU davranışından 1 ya da daha fazla puan alanlar (son bir haftada en az bir uyum davranışı gösteren birey) b: en azından bir sorudan 4 puan alanlar (son bir haftada en az bir uyum davranışını her gün yapan birey)

AU ile ilişkili klinik değişkenlerin belirlenmesi için AU toplam puanı ile OKB şiddeti, içgörü derecesi ve obsesif kompulsif semptom boyutları, anksiyete ve depresyon şiddetini gösteren değişkenler arasında korelasyon analizi uygulandı. AUÖ-Toplam puanı ile YBOKÖ-O, YBOKÖ-K, YBOKÖ-T, BİDÖ-T, BAE VE BDE puanları arasında anlamlı ilişki vardı. Obsesif kompulsif belirti şiddeti arttıkça, mikroplar ve kirlenme hakkındaki endişeler puanı şiddetlendikçe, hastaların içgörü dereceleri kötüleştiğçe, anksiyete ve depresyon belirtileri şiddetlendikçe AU davranışları da artıyordu (Tablo 3).

Tablo 3. AUÖ ile çeşitli değişkenler arasındaki korelasyon analizi sonuçları

S= 73	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r
1-AUÖ	1										
2-YBOKÖ-O	0,684**	1									
3-YBOKÖ-K	0,678**	0,808**	1								
4-YBOKÖ-T	0,644**	0,851	0,910**	1							
5-BOKÖ-T	0,759**	0,680**	0,552**	0,564**	1						
6-BOKÖ-Z	0,028	0,198	0,212	0,158	0,019	1					
7-BOKÖ-İ	0,027	0,090	-0,021	0,072	-0,086	0,202	1				
8-BOKÖ-S	0,196	0,323**	0,199	0,197	0,285*	0,294*	0,084	1			
9-BİDÖ	0,676**	0,720**	0,678**	0,682**	0,641**	0,040	0,059	0,462**	1		
10-BAE	0,469**	0,497**	0,303**	0,341**	0,463**	0,351**	0,227	0,414**	0,439**	1	
11-BDE	0,450**	0,614**	0,489**	0,491**	0,475**	0,230*	0,309**	0,101	0,310**	0,713**	1

AUÖ: Aile uyum ölçeği, Y-BOKÖ: Yale-Brown obsesyon kompulsiyon ölçeği, BOKÖ: Boyutsal obsesyon kompulsiyon ölçeği, T: mikroplar ve kirlenme hakkındaki endişeler boyutu, Z: zarar ve talihsizliklerden sorumlu olma boyutu, İ: istenmeyen düşünceler boyutu, S: simetri eksiksizlik boyutu, BİDÖ: Brown inançların değerlendirilmesi ölçeği, BDE: Beck depresyon envanteri, BAE: Beck anksiyete envanteri

### Tartışma

Bu çalışmada OKB'de AU davranışları ve klinik değişkenler ile ilişkisi araştırıldı. AU davranışları OKB hastalarının aile üyelerinde çok yaygın olarak görülmekteydi. Hastaların aile üyelerinden %94,5'i en azından bir uyum davranışı gösteriyordu. AU OKB şiddeti, iç görünün kötü olması, mikroplar ve kirlenme hakkındaki endişeler semptom boyutu şiddeti, depresif ve anksiyete belirtilerinin şiddeti ile ilişkilidi.

Çalışmamızda en azından bir gün AU davranışı gösteren aile üyesi oranı %94,5 ve her gün AU davranışı gösteren aile üyesi oranı %38,3 idi. En sık uyum davranışları güvenlik sağlama, kompulsyonları bekleme ve kompulsyonları kolaylaştırmaydı. Çeşitli çalışmalarda AU yaygınlığının % 82,2-98,2 arasında olduğu bildirilmiştir (6,20). Ayrıca en sık AU davranışlarının güvenlik sağlama, kompulsyonları kolaylaştırma, obsesyon ve kompulsyonları tetikleyecek uyarılara neden olacak davranışları yapmama, kompulsyonları tolere etme ve kompulsyonları bekleme olduğu ifade edilmiştir (2,3). Sonuçlarımız daha önceki verileri destekler niteliktedir. Artmış AU davranışları, OKB'nin tedavisi üzerine olumsuz etki etmektedir (21). Tedavi yanıtı ile ilgili olumsuz etkileri bilinen ve çok yaygın görülen bu fenomenin klinisyenler tarafından dikkate alınması ve tedavi sürecine dahil edilmesi OKB tedavisinin gidişi üzerine pozitif etkiler sağlayabilir. Bu çalışmada AU şiddeti ile obsesyon, kompulsyon ve toplam hastalık şiddeti arasında ilişki olduğu bulundu. Şiddetli OKB belirtileri olan hastaların yakınlarının AU davranışları da şiddetli idi. AU ve OKB şiddetini araştıran çalışmalarda aksine sonuç bildiren nadir çalışma (22) dışında AU şiddeti ile OKB şiddetinin ilişkili olduğunu destekleyen tutarlı bulgular mevcuttur (2-5). Şiddetli hastalık belirtileri, uzun zaman alan ve hastada ciddi düzeyde sıkıntı hissi oluşturan kompulsyonlar ve bu duruma tanık olan hasta yakınları, hastanın sıkıntısını gidermek için daha fazla AU davranışı gösteriyor olabilir. Bununla birlikte uyum davranışları kompulsyonları kolaylaştırmakta, OKB tedavisinde çok etkin bir yöntem olan maruz bırakmayı engellemektedir. Bu durum tedavi etkinliğini bozarak daha şiddetli hastalık belirtilerine yol açıyor olabilir. Şiddetli OKB belirtilerinin mi daha şiddetli AU davranışlarına neden olduğu yoksa daha şiddetli AU davranışlarının mı OKB belirimlerinin şiddetlenmesine yol açtığı hala tartışılmaya devam etmektedir.

Bu çalışmada mikroplar ve kirlenme hakkındaki endişeler (temizlik-bulaş) boyutu puanı ile AU uyumu ilişkili idi. Temizlik- bulaş boyutu puanı arttıkça uyum davranışları da şiddetleniyordu. Zararlardan ve talihsizliklerden sorumlu olma, simetri, istenmeyen düşünceler boyutları ile AU puanı arasında ilişki saptanmadı. Temizlik bulaş tipi belirtileri olan hastaların yakınlarının daha fazla AU gösterdiği bildirilmiştir (2,5). Ancak Gomez ve ark. (6) hiçbir belirti türü ile AU şiddeti arasında ilişki bulmamıştır. Mikroplar ve kirlenme hakkındaki endişeler boyutunda belirtileri olan hastalar aile bireylerinin günlük aktivitelerinde (yakınlarını dışardan geldiklerinde derhal üzerlerini çıkarmaya zorlama, hiçbir yere dokundurmama, temizlik aktivitelerine çok uzun zaman harcama, çeşitli kompulsyonlar nedeni ile yakınlarının davranışlarının kısıtlanması, aşırı temizlik malzemesi ve su tüketimi vb.) daha fazla değişikliğe ve engellenmeye neden olabilirler. Bu durum AU davranışlarının daha sık ve şiddetli görülmesine yol açıyor olabilir. Bu çalışmada hastaların iç görününün bozulduğunu gösteren BİDÖ puanı artışı ile AU davranışları arasında ilişki vardı. İlgörüsü kötü olan hastaların yakınlarında daha fazla uyum davranışı görülüyordu. Bu çalışmadaki daha yoğun olan uyum davranışları daha şiddetli hastalık belirtilerinden kaynaklanıyor olabilir. İç görüsü kötü olan OKB hastalarının daha erken başlangıç yaşı, daha şiddetli OKB semptomları, daha şiddetli depresyon komorbiditesi gibi özelliklere sahip klinik olarak farklı bir alt tür olarak tanımlanabileceği belirtilmiştir (23,24). Çalışmamızda bulunan içgörü derecesindeki değişim ile uyum davranışlarındaki farklılaşma içgörüsü kötü olan hastalarının OKB'nin farklı bir alt türü olduğu görüşünü desteklemektedir.

Çalışmanın çeşitli kısıtlılıkları vardır. Çalışmanın kesitsel doğası kesin bir nedensellik ilişkisinin kurulmasını zorlaştırabilir. Çalışma 3. basamak bir sağlık kuruluşunda görece kısıtlı sayıda hasta ile gerçekleştirilmiştir. Bu durum sonuçların tüm OKB popülasyonuna genelleştirmesini engeller. Hasta yakınlarının OKB tanısına sahip olup olmadığı değerlendirilmemiştir, hasta yakınlarındaki olası OKB belirtileri uyum davranışları üzerine etki ediyor olabilir. Farklı kültürlerde daha geniş örneklemeler ile yapılan, hasta yakınlarındaki OKB tanısını da değerlendirmeye alan uzunlamasına çalışmalar OKB'de AU ve klinik değişkenler arasındaki ilişki ile ilgili destekleyici ve/veya yeni veriler sağlayacaktır.

Sonuç olarak, AU OKB'de yaygın görülen ve tedavi üzerine olumsuz etkisi olan bir fenomendir. OKB hastalarının ailelerinin tedavi sürecine dahil edilerek yapılan ve uyum davranışlarını azaltmayı hedefleyen psikoterapötik müdahalelerin tedavi yanıtında iyileşme sağladığı bildirilmiştir (25). Özellikle temizlik bulaş obsesyonu olan, hastalık belirtileri şiddetli olan, içgörüsü kötü olan hastalar gibi yoğun uyum davranışlarına maruz kalma riski bulunan hastaların tedavi süreçlerine aile üyelerinin de dahil edilmesi ve uyum davranışlarının azaltılmasının hedeflenmesi OKB tedavisinde etkinliğin artması açısından ek fayda sağlayabilir.



## Kaynaklar

1. Stengler-Wenzke K, Kroll M, Matschinger H, Angermeyer MC. Quality of life of relatives of patients with obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry*. 2006;47(6):523–7.
2. Stewart SE, Beresin C, Haddad S, Egan Stack D, Fama J, Jenike M. Predictors of family accommodation in obsessive-compulsive disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2008;20(2):65–70.
3. Albert U, Baffa A, Maina G. Family accommodation in adult obsessive-compulsive disorder: clinical perspectives. *Psychol Res Behav Manag*. 2017;10:293–304.
4. Ferrão YA, Florão MDS. Acomodação familiar e criticismo percebido em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo. *J Bras Psiquiatr*. 2010;59(1):34–43.
5. Albert U, Bogetto F, Maina G, Saracco P, Brunatto C, Mataix-Cols D. Family accommodation in obsessive-compulsive disorder: Relation to symptom dimensions, clinical and family characteristics. *Psychiatry Res*. 2010;179(2):204–11.
6. Gomes JB, Van Noppen B, Pato M, Braga DT, Meyer E, Bortoncello CF, et al. Patient and family factors associated with family accommodation in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;68(8):621–30.
7. Horwath E, Weissman MM. The epidemiology and cross-national presentation of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2000;23(3):493–507.
8. Beck AT, Ward C, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. Beck depression inventory (BDI). *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4(6):561–71.
9. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin geçerliliği üzerine bit calisma (A study on the validity of Beck Depression Inventory.). *Psikol Dergisi*. 1988;6:118–22.
10. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56(6):893.
11. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmn H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: psychometric properties. *J Cogn Psychother*. 1998;12(2):163.
12. Goodman W, LH P, SA R, C M, RL F, CL H, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1989 [cited 2021 Aug 21];46(11):1006–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2684084/>
13. Karamustafalıoğlu OK, Üçışık AM UM. Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeğinin Türkçe Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması. 29 Ulus Psikiyatir Kongresi Progr ve Bildir Özetleri Kitabı. 1993;86.
14. Abramowitz JS, Deacon BJ, Olatunji BO, Wheaton MG, Berman NC, Losardo D, et al. Assessment of Obsessive-Compulsive Symptom Dimensions: Development and Evaluation of the Dimensional Obsessive-Compulsive Scale. *Psychol Assess* [Internet]. 2010 Mar [cited 2021 Aug 21];22(1):180–98. Available from: [/record/2010-04450-019?doi=1](http://record/2010-04450-019?doi=1)
15. Şafak Y, Say Öcal D, Özdel K, Kuru E, Örsel S, Yıldırım Beyazıt D. ARTICLE IN PRESS Dimensional Approach to Obsessive-Compulsive Disorder: Dimensional Obsessive-Compulsive Scale with Turkish Psychometric Properties 2. *Turkish J Psychiatry*. 2017;29(2):122–30.
16. Eisen AL, Eisen JL, Phillips KA, Baer L, Beer DA, Atala KD, et al. The Brown Assessment of Beliefs Scale: Reliability and Validity. *Am J Psychiatry*. 1998;155:102–8.
17. Özcan T, Kuru E, Şafak Y, Emrah KARADERE M, Fatih YAVUZ K, Hakan TURKÇAPAR M. Brown İnançların Değerlendirilmesi Ölçeği: Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *J Cogn Behav Psychother Res*. 2013;2:25–33.
18. Wu MS, Pinto A, Horg B, Phares V, McGuire JF, Dedrick RF, et al. Psychometric properties of the Family Accommodation Scale for Obsessive-Compulsive Disorder–Patient Version. *Psychol Assess*. 2016;28(3):251.
19. Çöldür EÖ. Obsesif kompulsif bozuklukta aile uyum ölçeği-hasta formunun Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Tıp Fakültesi*; 2018.
20. Calvocoressi L, Lewis B, Harris M, Trufan SJ, Goodman WK, McDougle CJ, et al. Family accommodation in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1995;
21. Ferrão YA, Shavitt RG, Bedin NR, De Mathis ME, Lopes AC, Fontenelle LF, et al. Clinical features associated to refractory obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord*. 2006;94(1–3):199–209.
22. Peris TS, Bergman RL, Langley A, Chang S, McCracken JT, Piacentini J. Correlates of accommodation of pediatric obsessive-compulsive disorder: Parent, child, and family characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47(10):1173–81.
23. Catapano F, Perris F, Fabrazzo M, Cioffi V, Giacco D, De Santis V, et al. Obsessive-compulsive disorder with poor insight: a three-year prospective study. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2010;34(2):323–30.
24. Tulacı RG, Tulacı ÖD, Dolapoğlu N. Obsessive-Compulsive Disorder During the Initial Stage of COVID-19 Pandemic: Effect of Contamination Symptoms and Poor Insight on Obsessive-Compulsive Disorder Exacerbation. *J Nerv Ment Dis*. 2022;210(8):570.
25. Thompson-Hollands J, Abramovitch A, Tompson MC, Barlow DH. A Randomized Clinical Trial of a Brief Family Intervention to Reduce Accommodation in Obsessive-Compulsive Disorder: A Preliminary Study. *Behav Ther* [Internet]. 2015;46(2):218–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beth.2014.11.001>

## *Clinical and Radiological Outcomes of Acute Type V Acromioclavicular Joint Dislocations Treated with the Cortical Button Fixation Method*

### *Kortikal Düğme Fiksasyon Yöntemiyle Tedavi Edilen Akut Tip V Akromiyoklavikular Eklem Çıkıklarının Klinik ve Radyolojik Sonuçları*

Burak Orhan KANDEMİR\* 0000-0003-1344-5191

Ihsan AKAN\*\* 0000-0002-9473-7307

Tayfun BACAĞIZ\*\* 0000-0002-8090-4370

Merve GURSOY\*\*\* 0000-0002-1225-2526

Tugrul BULUT\*\* 0000-0002-7075-0873

\* Izmir Bakircay University, Çigli Training and Research Hospital, Department of Orthopaedics and Traumatology, Izmir, Turkey

\*\* Izmir Katip Celebi University, Ataturk Training and Research Hospital, Department of Orthopaedics and Traumatology, Izmir, Turkey

\*\*\* Izmir Katip Celebi University, Ataturk Training and Research Hospital, Department of Radiology, Izmir, Turkey

**Corresponding Author:** Tugrul BULUT

Izmir Katip Celebi University, Ataturk Training and Research Hospital, Department of Orthopaedics and Traumatology, Basın Sitesi, 35360 Izmir/Turkey

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

#### **Abstract**

**Objectives:** The aim of this study was to evaluate the clinical and radiological outcomes of Type V acromioclavicular joint dislocations treated using the cortical button fixation method.

**Material and Methods:** Eleven patients who were operated for Type V acromioclavicular joint dislocation in our clinic were reviewed retrospectively. Clinical assessment was performed using DASH and SF-12 physical scores. Radiological evaluation was performed using standard radiographs and magnetic resonance imaging methods. The reduction quality was determined by measuring the coracoclavicular distance and the acromioclavicular joint distance on direct radiographs. The final state of the coracoclavicular ligament after surgery was evaluated with magnetic resonance imaging.

**Results:** The mean age of the patients was 43.5 years, and the mean follow-up period was 29.5 months. All of the patients were operated in the early period (mean 6.8 days). Clinically, in the evaluation at the last control of the patients; mean DASH score was 3.2 and SF-12 physical score was 55.04. On magnetic resonance imaging, regeneration of the coracoclavicular ligament was observed in all patients.

**Conclusions:** This study showed that the cortical button fixation technique has satisfactory results in the surgical treatment of Type V acromioclavicular joint dislocations. This method is a simple, effective and reliable fixation method in the surgical treatment of acromioclavicular joint dislocations.

**Keywords:** Acromioclavicular joint, dislocation, cortical button, fixation.

#### **Öz**

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı kortikal düğme fiksasyon yöntemi kullanılarak tedavi edilen Tip V akromiyoklavikular eklem çıkıklarının klinik ve radyolojik sonuçlarını değerlendirmektir.

**Yöntem :** Kliniğimizde Tip V akromiyoklavikular eklem çıkığı nedeniyle ameliyat edilen 11 hasta retrospektif olarak incelendi. Klinik değerlendirme DASH ve SF-12 fiziksel skorları kullanılarak yapıldı. Radyolojik değerlendirme standart radyografiler ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri kullanılarak yapıldı. Direkt grafilerde korakoklavikular mesafe ve akromiyoklavikular eklem mesafesi ölçülerek redüksiyon kalitesi belirlendi. Manyetik rezonans görüntüleme ile cerrahi sonrası korakoklavikular bağın son durumu değerlendirildi.

**Geliş Tarihi:** 09.05.2023

**Kabul Tarihi:** 18.06.2023

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 43.5 yıl, ortalama takip süresi 29.5 aydı. Hastaların tamamı erken dönemde ameliyat edildi (ortalama 6.8 gün). Hastaların son kontrollerindeki değerlendirmede klinik olarak; ortalama DASH skoru 3.2, SF-12 fiziksel skoru 55.04 puanı. Manyetik rezonans görüntülemeye ise tüm hastalarda korakoklavikular bağın rejenerasyonu izlendi.

**Sonuç:** Bu çalışma kortikal düğme fiksasyon tekniğinin Tip V akromiyoklavikular eklem çıkıklarının cerrahi tedavisinde tatminkar sonuçlara sahip olduğunu göstermiştir. Bu yöntem akromiyoklavikular eklem çıkıklarının cerrahi tedavisinde basit, etkili ve güvenilir bir fiksasyon yöntemidir.

**Anahtar Kelimeler:** Akromiyoklavikular eklem, dislokasyon, kortikal düğme, fiksasyon.

### Introduction

Acromioclavicular (AC) joint injuries constitute approximately 9% of all shoulder injuries (1). In addition to ligament damage, these injuries also cause impaired shoulder joint function. After these injuries, subluxation is two times more common than dislocation (1). Acromioclavicular joint dislocations are often seen in young athletes involved in contact sports. Injuries that cause severe dislocation usually require surgical treatment. Because if such an injury is neglected, it often results in painful joints and loss of strength (2,3).

The classification made by Rockwood is still used today (2,4). According to this classification, conservative treatment is generally recommended for Type I and Type II injuries, and surgical treatment for Type IV, V and VI injuries. The treatment of Type III injuries is still controversial (4).

In these injuries, the first 2-week period after trauma is generally accepted as the acute period (5). Considering the high regeneration potential of ligaments in the treatment of injuries in this period, mechanical fixation techniques are preferred over biological fixation techniques (1,6). The most important disadvantages of mechanical fixation techniques are implant breakage, the need for additional surgical procedures for removal of the implant, fixation failure and pain (1,6).

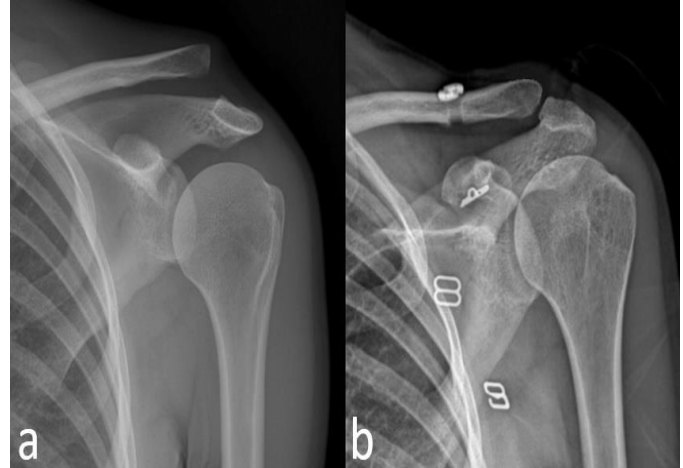
Many surgical techniques have been described for the treatment of advanced-stage injuries such as Type V dislocations that develop after injury to both the AC joint and the coracoclavicular (CC) ligament (6-9). However, there is still no surgical method that can be accepted as the gold standard (1,10). When the relevant literature is examined, it is seen that high rates of complications and failures have been reported with conventional fixation methods in the surgical treatment of advanced AC joint injuries (11). Therefore, the use of more innovative surgical techniques such as the cortical button fixation method has been increasing in recent years (12).

The aim of this study was to evaluate the clinical and radiological outcomes of Type V AC joint dislocations treated using the cortical button fixation method.

### Materials and Methods

Approval for this study was obtained from the ethics committee of our university (IRB number: 823).

Patients who were operated for AC joint dislocation in our hospital were reviewed retrospectively. Exclusion criteria were to have a follow-up period of less than six months, to have non-Rockwood Type V AC joint dislocation, to have previous surgery on the same side or to have a previously known disease such as fracture, rotator cuff tear, and to have been operated in the late period (>2 weeks). Eleven patients who did not meet these criteria were included in the study. All of the patients were operated using the cortical button fixation technique (Figure 1).



**Fig. 1** Preoperative radiograph of a 27-year-old female patient with Type V acromioclavicular joint dislocation (a). One-year postoperative radiograph of the patient after cortical button fixation (b).

The patients were clinically evaluated using physical tests of disabilities of the arm, shoulder and hand (DASH) and short form-12 (SF-12). Radiological evaluation was performed using direct radiography and magnetic resonance imaging (MRI). CC and AC joint distances were measured for both shoulders on radiographs. It was considered pathological if the AC joint distance was greater than seven mm or the difference between the AC joint distances between the two shoulders was more than three mm, the difference between the CC distances between the two shoulders was more than five mm (13). Reduction quality, regeneration of CC ligaments and presence of additional injuries were evaluated on MRI. All MRIs evaluated by an experienced radiologist.

## Results

Ten of the patients included in the study were male and one was female. six patients were operated on the dominant side and five patients on the non-dominant side. Mean follow-up time was 29.5 months (range; 10-57 months), mean age was 43.5 years (range; 20-74 years). All patients were operated within the first two weeks (in the acute period) after trauma. The mean time to surgery was 6.8 days (range; 2-14 days). All patients used a shoulder sling for four weeks after surgery. All of the patients were followed up by the same physiotherapist in the postoperative period and underwent the same rehabilitation program. When the patients were evaluated clinically, the mean DASH score at the last follow-up after surgery was 3.2 (range; 0-9.2), and the SF-12 physical score was 55.04 (range; 52.20-57.25). The DASH score of the patients showed a mean change of 2.7 (range; 0-5.9) compared to the healthy side. All patients had returned to their pre-injury jobs and functional lives. When the patients were evaluated radiologically, it was seen that eight of them continued to be anatomically reduced radiographically in the final follow-up radiographs. There was no significant increase in the AC and CC distances of these patients compared to the opposite shoulder. Radiographic fixation loss occurred in the remaining three patients. When the direct radiographs of these three patients who developed fixation loss were examined, two regressed to Type II and one to Type III separation level. Based on the Rockwood classification, only one patient who regressed to Type III separation level was considered a radiographic failure. The radiographic measurement results of all the remaining patients (91%) were at an acceptable level and the results of these patients were considered successful (eight patients anatomically reduced, two patients Type II separation level). None of the patients required a secondary surgery. It was observed that the CC ligaments of all nine patients who could undergo MRI in the postoperative period were regenerated. MRI was performed in two of the three patients who developed radiographic reduction loss in the postoperative period, and these two patients also had an avulsion fracture of coracoid process. There was no additional soft tissue or bony injury in the other seven patients.

## Discussion

Acromioclavicular joint dislocations are a rare type of injury. However, it is important because it is seen especially in active and young adults. Because this situation causes loss of work force in patients and causes them to fall behind in sports activities. Type V AC joint dislocations are considered injuries that need to be treated surgically. There is no consensus on which method to use in surgical treatment (1,10). Applications such as tension bands, Kirschner wires, hook plate or Bosworth screw, which are among the defined fixation methods, are based on the principle of allowing the CC ligaments to heal spontaneously after fixation of the AC joint in its proper position. The most important disadvantage of such non-dynamic fixation methods is that they are not sufficient biomechanically (14,15).

One of their other important disadvantages is that since they cause rigid fixation of the AC joint, they may cause loss of joint elasticity and thus implant failure in the medium and long term as a result of increased load on the implant. In addition, secondary surgeries that may be required to remove these implants may also lead to decreased bone quality and the formation of new fractures (16). In recent years, the use of cortical button fixation method, which is considered to be very stable, has been increasing in the treatment of AC joint dislocations. The most obvious technical advantages of this method are that it can be applied through a small incision, allows anatomical reduction, has sufficient stability, and does not require implant removal (12). It has been reported in the literature that the functional results obtained with this method are successful and that it is superior to other methods in early-stage injuries (17,18). In this study, we achieved successful results both radiologically (91%) and clinically (100%) with the cortical button fixation method in the treatment of Type V AC joint dislocations. None of the patients needed revision surgery or secondary surgery due to reasons such as implant removal. Diagnosis and follow-up of AC joint dislocations are usually made using conventional radiographs. However, an evaluation with only these radiographs may be insufficient. For this reason, the use of MRI in the diagnosis and follow-up of these injuries has become increasingly common in recent years. Because MRI can give a more detailed information about the classification of these injuries, the extent of ligament damage, and whether there are additional shoulder injuries. It can also help the clinician to decide on the operation and its shape in the preoperative period (19). Pauly et al. reported that 15% of patients with Type III and higher AC joint dislocations had other injuries that required additional surgical intervention (20). In this study, we found that 2 of 9 patients (22%) who underwent postoperative follow-up MRI had an avulsion fracture of coracoid process. We also evaluated the healing potential of CC ligaments in patients undergoing MRI. The CC ligament was regenerated in all of these patients who underwent MRI. This was interpreted as there is no need for additional CC ligament repair in patients who underwent surgical treatment in the acute period and these ligaments can restore themselves over time. The most important limitations of this study are its retrospective design, the absence of a comparison group, and the relatively small number of patients. The strongest aspect of our study is that direct and more concrete data were obtained about the final state of the CC ligaments with the MRI method. However, prospective comparative studies on large homogeneous patient groups are needed to reach more precise results in this topic.

## Conclusion

This study showed that the cortical button fixation technique has satisfactory results both radiologically and clinically in the surgical treatment of Type V AC joint dislocations. This method is a simple, effective and reliable fixation method in the surgical treatment of AC joint dislocations.

**References**

1. Mazzocca AD, Arciero RA, Bicos J. Evaluation and treatment of acromioclavicular joint injuries. *Am J Sports Med.* 2007;35(2):316-329.
2. Galatz LM, Williams GR Jr. Acromioclavicular joint injuries. In: Bucholz RW, Heckman JD, eds. *Rockwood and Green's fractures in adults.* 2001; 1209-1244. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
3. Simovitch R, Sanders B, Ozbaydar M, Lavery K, Warner JJ. Acromioclavicular joint injuries: diagnosis and management. *J Am Acad Orthop Surg.* 2009;17(4):207-219.
4. Franovic S, Pietroski A, Kuhlmann N, Bazzi T, Zhou Y, Muh S. Rockwood grade-III acromioclavicular joint separation: A cost-effectiveness analysis of treatment options. *JB JS Open Access.* 2021 May 4;6(2):e20.00171.
5. Lu D, Wang T, Chen H, Sun LJ. A comparison of double endobutton and triple endobutton techniques for acute acromioclavicular joint dislocation. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2016;102(7):891-895.
6. Akpınar S, Hersekli MA, Demirörs H, Tandoğan RN. Fracture of the medial third of the clavicle and dislocation of the acromioclavicular joint. *Turkish Joint Disease.* 2002;13(1):41-44.
7. Jiang C, Wang M, Rong G. Proximally based conjoined tendon transfer for coracoclavicular reconstruction in the treatment of acromioclavicular dislocation. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(11):2408-2412.
8. Lee SJ, Nicholas SJ, Akizuki KH, McHugh MP, Kremenic IJ, Ben-Avi S. Reconstruction of the coracoclavicular ligaments with tendon grafts: a comparative biomechanical study. *Am J Sports Med.* 2003;31(5):648-655.
9. Tauber M, Gordon K, Koller H, Fox M, Resch H. Semitendinosus tendon graft versus a modified Weaver-Dunn procedure for acromioclavicular joint reconstruction in chronic cases: a prospective comparative study. *Am J Sports Med.* 2009;37(1):181-190.
10. ElMaraghy AW, Devereaux MW, Ravichandiran K, Agur AM. Subacromial morphometric assessment of the clavicle hook plate. *Injury.* 2010;41(6):613-619.
11. Yang YG, Cai XB, Wang XM, Zhu YG, Pan HY. Case-control study on shoulder pain caused by hook plate for the treatment of acromioclavicular joint dislocation. *Zhongguo Gu Shang.* 2015;28(6):491-495.
12. Wellmann M, Lodde I, Schanz S, Zantop T, Raschke MJ, Petersen W. Biomechanical evaluation of an augmented coracoacromial ligament transfer for acromioclavicular joint instability. *Arthroscopy.* 2008;24(12):1395-1401.
13. Epstein D, Day M, Rokito A. Current concepts in the surgical management of acromioclavicular joint injuries. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2012;70(1):11-24.
14. Graupe F, Dauer U, Eysel M. Spätergebnisse nach operativer Behandlung der Schulterreckgelenksprengung Tossy III durch die Balsler-Platte [Late results of surgical treatment of Tossy III acromioclavicular joint separation with the Balsler plate]. *Unfallchirurg.* 1995;98(8):422-426.
15. Jari R, Costic RS, Rodosky MW, Debski RE. Biomechanical function of surgical procedures for acromioclavicular joint dislocations. *Arthroscopy.* 2004;20(3):237-245.
16. Frank RM, Trenhaile SW. Arthroscopic-assisted acromioclavicular joint reconstruction using the tightrope device with allograft augmentation: Surgical technique. *Arthrosc Tech.* 2015 Jul 6;4(4):e293-297.
17. Di Francesco A, Zoccali C, Colafarina O, Pizzoferrato R, Flamini S. The use of hook plate in type III and V acromioclavicular Rockwood dislocations: clinical and radiological midterm results and MRI evaluation in 42 patients. *Injury.* 2012;43(2):147-152.
18. Walz L, Salzmänn GM, Fabbro T, Eichhorn S, Imhoff AB. The anatomic reconstruction of acromioclavicular joint dislocations using 2 TightRope devices: a biomechanical study. *Am J Sports Med.* 2008;36(12):2398-2406.
19. Schaefer FK, Schaefer PJ, Brossmann J, Hilgert RE, Heller M, Jahnke T. Experimental and clinical evaluation of acromioclavicular joint structures with new scan orientations in MRI. *Eur Radiol.* 2006;16(7):1488-1493.
20. Pauly S, Gerhardt C, Haas NP, Scheibel M. Prevalence of concomitant intraarticular lesions in patients treated operatively for high-grade acromioclavicular joint separations. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2009;17(5):513-517.

## *Myocardial Involvement And Incidence Of Myocarditis In SARS CoV-2 Patients*

### *SARS CoV-2 Hastalarında Miyokard Tutulumu Ve Miyokardit İnsidansı*

#### Abstract

**Introduction & Objective:** Coronavirus disease (COVID-19) has an important effects of cardiovascular system. Myocarditis and heart rhythm disturbances are serious clinical conditions in COVID-19 patients. In this presented study aimed to investigate relationship between COVID-19 related myocarditis and AF development.

**Material & Methods:** This retrospective, observational study consisted of 208 patients diagnosed with viral myocarditis and COVID-19 between April 2020 and May 2021. Patient demographic data, baseline laboratory parameters, and echocardiography results were recorded at admission and in the sixth-month follow-up. Based on their heart rhythms, patients were divided into two groups((AF group vs normal sinus rhythm group (Group NSR)). All groups clinical, demographic and laboratory parameters were compared.

**Results:** AF was observed in 20 (9.6%) patients. C-reactive protein (CRP), ferritin, and troponin were significantly higher in patients with AF and LVEF lower than patients with NSR ( $p<0.001$  for all cases) Multivariate analysis revealed CRP ((Odds Ratio (OR) =1.18, 95% confidence interval (CI): 1.06-1.32;  $p=0.003$ )), ferritin (OR: 1, 95% CI: 1-1;  $p=0.002$ ), and troponin (OR: 1, 95% CI: 1-1;  $p=0.010$ ) levels as independent predictors for AF in patients with myocarditis and COVID-19. There were significant negative correlations between age and baseline LVEF ( $r=-0,178$ ,  $p=0.015$ ) and sixth-month LVEF ( $r=-0,257$ ,  $p>0.001$ ) rates.

**Conclusion:** Elevated levels of CRP, ferritin, and troponin predict the development of AF in patients with myocarditis and COVID-19. Additionally, presence of AF is adversely affects LVEF follow-up periods.

**Keywords:** COVID-19, myocarditis, atrial fibrillation

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** COVID-19 hastalığı kardiyovasküler sistem üzerine önemli etkilere sahiptir. Miyokardit ve kardiyak ritim problemleri bu hasta grubunda ciddi klinik durumlardır. Çalışmamızda COVID 19 miyokarditi ile AF gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırdık.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif, gözlemsel çalışma, Nisan 2020 ile Mayıs 2021 arasında COVID-19 sonrası viral miyokardit tanısı alan 208 hastayı içermektedir. Hastaların demografik verileri, temel laboratuvar parametreleri ve ekokardiyografi sonuçları hem başvuru sırasında hem de altıncı ayda takip muayenelerinde kaydedildi. Kalp ritimlerine göre hastalar atrial fibrilasyon (AF) (Grup AF) ve normal sinüs ritmi (Grup NSR) grupları olarak iki grupta değerlendirilerek her iki grubun klinik, demografik ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı.

Barış DÜZEL\* 0000-0002-0675-0377

Emre Emrah DEMİRCİ\*0000-0001-7271-6858

\*Department of Cardiology, Mersin Training and Research Hospital, Mersin, Turkey

**Corresponding Author:** Barış DÜZEL

Department of Cardiology, Mersin Training and Research Hospital Toroslar /Mersin

E-mail: drbariss@hotmail.com

Geliş Tarihi: 08.05.2023

Kabul Tarihi: 20.06.2023



**Bulgular:** Yirmi (%9,6) hastada AF görüldü. C-reaktif protein (CRP), ferritin ve troponin, AF'li hastalarda NSR'li hastalara göre anlamlı derecede yüksek, altıncı aydaki LVEF daha düşük olarak saptandı. Çok değişkenli analizde CRP ((Odds oranı (OR) =1,18, %95 güven aralığı (CI): 1,06-1,32; p=0,003)), ferritin (OR: 1, %95 CI: 1-1; p=0,002) ve troponin (OR: 1, %95 CI: 1-1; p=0,010) miyokardit ve COVID-19 hastalarında AF gelişimi için bağımsız belirleyiciler olarak saptandı. Yaş ile başlangıç (r=-0,178, p=0,015) ve altıncı ay LVEF (r=-0,257, p>0,001) değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon vardı.

**Sonuç:** COVID-19 miyokarditi ile AF gelişimi arasında anlamlı ilişki mevcut olup biyomarker yüksekliği AF gelişimini predikte etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, miyokardit, atrial fibrilasyon

## **Introduction**

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), has resulted in a pandemic leading to high morbidity and mortality rates worldwide (1). Although disease primarily affects the lungs, the cardiovascular, neurological, and even urogenital systems may be affected (2,3).

The adverse effects of COVID-19 on the cardiovascular system are attributed to direct myocardial cell injury, myocardial oxygen supply or demand discordance, acute coronary syndrome caused by acute plaque ruptures, systemic inflammation, catecholamine discharge, and increased vascular thrombosis risk (4,5). Additionally, cardiac injury has been implicated in increased mortality rates associated with COVID-19 (4,5).

Miyocarditis is another potential cardiac clinical condition of COVID-19 due to immune-mediated inflammation (6). The potential risk for the inflammatory response on pericardial and myocardial tissue could increase myocardial edema, fibrosis, and impaired ventricle function in patients recovering from COVID-19 (7). Before the COVID-19 pandemic, acute respiratory distress syndrome or sepsis was associated with new-onset atrial fibrillation (AF) risk at a varying rate of 7% to 10% (8). Nevertheless, a recent systematic review and meta-analysis revealed that the prevalence of AF was 11% in patients with COVID-19, and older patients (>60 years of age) were at approximately 2.5-fold higher risk for AF (9). However, further evidence is needed on the prevalence of cardiac events, such as arrhythmias, particularly AF, after acute COVID-19. In parallel, taking the increased cardiac mortality rates in COVID-19 patients into account, the biomarkers that can predict these cardiac events should be investigated.

In this context, we aimed to investigate predictors of AF development and the changes in left ventricular ejection fraction (LVEF) rate in patients with Cov 19 myocarditis during the six-month period .

## **Material and Methods**

### **Study Design**

This retrospective observational study was conducted with patients diagnosed with viral myocarditis within four weeks following the laboratory-confirmed COVID-19 diagnosis in the Department of Cardiology, Mersin City Education and Research Hospital, Mersin, Turkey. The local ethical committee approved the study protocol (Date: 28.06.2021, Number: 86). The study was carried out per the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki. Written informed consent was taken from the patients.

### **Population, Sample and data collection**

The study population consisted of all consecutive adult patients aged 18 and above evaluated in the cardiology department between April 2020 and May 2021 and found to have increased troponin levels after laboratory-confirmed COVID-19 diagnosis. The patients' demographic characteristics, such as age and gender, and clinical characteristics, such as the diagnoses of chronic diseases, were obtained our hospital database. The laboratory parameters such as hemoglobin levels, C-reactive protein (CRP), ferritin, fibrinogen, troponin, and creatinine levels were routinely evaluated during the hospitalization periods and these data were also obtained patients records. COVID-19 diagnoses were confirmed using the reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR)-based nucleic acid amplification test (NAAT). Data on the vaccination status of the patients for COVID-19 could not be obtained due to relevant legislation in force. All patients surface 12 lead electrocardiograms were obtained using 12-lead electrocardiography recorder (Mac 2000, GE Medical Systems) and evaluated. In addition, all patients transthoracic echocardiograms and LVEF measurements were evaluated by experienced cardiologists during to ICU hospitalizations and after sixth months(Vivid S6, GE Healthcare) based on modified simpsons methods(10).

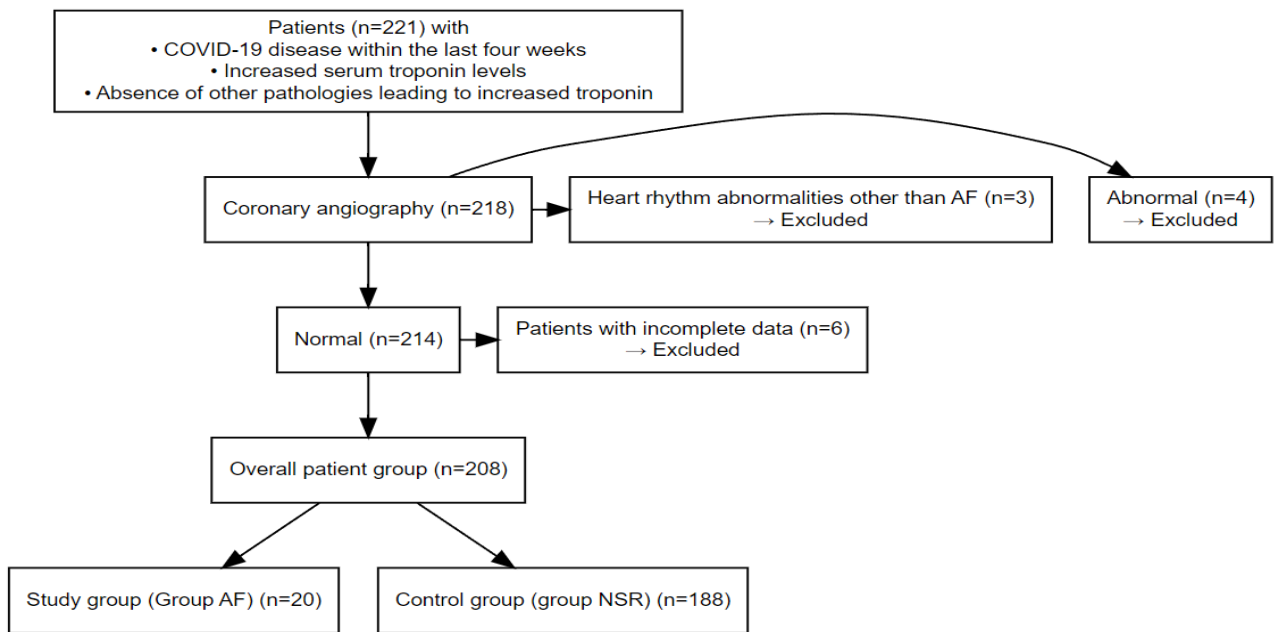
In our clinic we routinely performed patients with elevated serum troponine levels(more than three times the normal range of 0-0.04ng/mL) and who have risk factors for coronary artery disease such as DM, HPL and history of coronary artery disease. Based on the coronary angiography results patients with Obstructive coronary artery disease were treated according to current acute coronary syndrom guidelines and excluded our study(11).The patients that have type 2 MI such as deep anemia , septic shock , hyperthyroidism also excluded our study design. After the exclusion, diagnosis of myocarditis was performed according to current guidelines based on clinical physical and laboratory assessment(12)

Patients with cardiovascular diseases, including abnormal coronary angiograms (n=4) and chronic cardiac rhythm problems such as AF and conduction disturbance (n=3), and incomplete follow-up data (n=6) were excluded from the study.



All patients were treated based on our hospital pandemic council recommendations in terms of CoV 19. Also, myocarditis treatment were performed cardiologists according to current guidelines (12). comorbidities such as heart failure HT and HPL were also treated according to current guidelines(13 )

In the end, 208 patients with myocarditis were included in the study (Figure 1-Flowchart). Based on their heart rhythms, patients with viral myocarditis secondary to COVID-19 were divided into two groups: the atrial fibrillation (AF) group (Group AF) or the normal sinus rhythm group (Group NSR).



**Figure 1.** Flowchart of the study. AF: atrial fibrillation, NSR: normal sinus rhythm.

### Statistical Analysis

The study's primary outcome was the incidence of AF in the study sample at admission. The secondary outcome was the change observed in the LVEF rate between admission and the sixth-month follow-up examination.

Statistical analyses were performed using Jamovi project 2.3.24.0 (Jamovi, version 2.3.24.0, 2023, retrieved from <https://www.jamovi.org>) and JASP 0.16.1 (Jeffreys' Amazing Statistics Program, version 0.16.1, 2023, retrieved from <https://jasp-stats.org>) software packages. Descriptive statistics were expressed as mean  $\pm$  standard deviation or median with minimum and maximum values, depending on the normal distribution characteristics of the respective continuous (numerical) variables. Categorical variables were expressed as numbers and percentage values.

The normal distribution characteristics of numerical variables were analyzed with Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, and Anderson-Darling tests. In order to compare the differences between categorical variables, Pearson's chi-square test was used in 2x2 tables with five or more expected cells, and Fisher's exact test was used in tables with less than five expected cells. The independent samples t-test was used to compare numerical variables with normal distribution, and the Mann-Whitney U test was used to compare heterogeneous numerical variables. Univariate and multivariate logistic regression models were used to determine the risk of developing AF. Spearman's rho correlation coefficient was used to evaluate the relationships between numerical variables without normal distribution. The correlations between any two variables were categorized in accordance with the respective values of correlation coefficients as very weak ( $r < 0.20$ ), weak ( $r = 0.20-0.39$ ), moderate ( $r = 0.40-0.59$ ), strong ( $r = 0.60-0.79$ ) and very strong ( $r = 0.80-1.0$ ). The probability ( $p$ ) statistics of  $\leq 0.05$  were deemed to indicate statistical significance.

**Results**

In our study, median age was 39.0 years and 58.7% of study population was male. AF was detected in 20 (9.6%) of all patients.

The median LVEF rate of the study sample was 60%.Other demographic clinical characteristics and laboratory test results of the patients are given in Table 1.

**Table 1.** Basic characteristic and laboratory findings of the patients with viral myocarditis due to COVID-19 disease (n=208).

	<b>Overall (n=208)</b>
<b>Age (years) §</b>	39.0 [18.0 – 79.0]
<b>Gender ‡</b>	
Male	122 (58.7)
Female	86 (41.3)
<b>Chronic diseases ‡</b>	
Hypertension, <i>yes</i>	30 (14.4)
Diabetes, <i>yes</i>	24 (11.5)
<b>Hemoglobin (gr/dl) §</b>	13.8 [6.9 – 18.6]
<b>CRP (mg/L) §</b>	2.3 [0.3 – 18.3]
<b>Ferritin (ml/ng) §</b>	256.6 [2.6 – 1648.7]
<b>Fibrinogen (mg/ dl) §</b>	395.7 [77.0 – 757.0]
<b>Troponin(ng/L) §</b>	11206.1 [1100.0 – 167890.0]
<b>Creatinine (mg/ dl) §</b>	0.8 [0.3 – 2.3]
<b>Hearth rhythm ‡</b>	
NSR	188 (90.4)
AF	20 (9.6)
<b>LVEF (%) §</b>	60.0 [50.0 – 65.0]

‡: n (%), §: median [min-max]

CRP: C-Reactive protein, NSR: normal sinus rhythm, AF: atrial fibrillation, LVEF: left ventricle ejection fraction

When we evaluated our study groups based on the AF presence, there was no significant difference between Group AF and Group NSR in terms of demographic and clinical characteristics (p>0.05) (Table 2).

However, CRP levels, Troponin levels, Fibrinogen levels were higher and sixth month LVEF values lower patients with AF (p<0.05) Detailed clinical and laboratory parameters were presented table 2 (Table 2).

**Table 2.** The comparison of study groups regarding basic characteristic and laboratory markers.

	Groups		p value
	Group NSR (n=188)	Group AF (n=20)	
Age (year) §	39.0 [18.0 – 79.0]	36.0 [19.0 – 64.0]	0.332*
Gender ‡			
Male	110 (58.5)	12 (60.0)	0.999**
Female	78 (41.5)	8 (40.0)	
Chronic diseases ‡			
Hypertension, yes	27 (14.4)	3 (15.0)	0.999**
Diabetes, yes	23 (12.2)	1 (5.0)	0.480**
Hemoglobin (gr/dl) §	13.8 [6.9 – 18.6]	13.9 [10.1 – 18.5]	0.473*
CRP (mg/L) §	2.1 [0.3 – 18.3]	7.2 [0.3 – 18.3]	<0.001*
Ferritin (ml/ng) §	232.0 [2.6 – 1648.7]	889.2 [4.3 – 1648.7]	<0.001*
Fibrinogen (mg/ dl) §	395.7 [77.0 – 757.0]	379.2 [226.0 – 581.3]	0.715*
Troponin (ng/L)§	9897.3 [1100.0 – 167890.0]	26233.5 [1120.8 – 167890.0]	<0.001*
Creatinine (mg/ dl) §	0.8 [0.3 – 2.3]	0.7 [0.5 – 2.0]	0.696*
Baseline LVEF (%) §	60.0 [50.0 – 65.0]	60.0 [52.0 – 65.0]	0.241*
6th-month control LVEF (%) §	51.0 [30.0 – 59.0]	45.0 [41.0 – 51.0]	<0.001*

‡: n (%), §: median [min-max]

\*. Mann-Whitney U test.

\*\*. Pearson Chi-Square/Fisher's Exact test.

CRP: C-Reactive protein, NSR: normal sinus rhythm, AF: atrial fibrillation, LVEF: left ventricle ejection fraction

Univariate analysis revealed that baseline LVEF significantly predicted the development of AF (p=0.008) (Table 3). We also performed multivariate analysis to determine independent predictors of AF development in patients with CoV-19 myocarditis and found that CRP (Odds Ratio (OR) =1.18, 95% confidence interval (CI): 1.06-1.32; p=0.003), ferritin (OR: 1, 95% CI: 1-1; p=0.002), and troponin (OR: 1, 95% CI: 1-1; p=0.010) levels as independent predictors for the development of AF in patients with myocarditis and COVID-19.

**Table 3.** Univariate and Multivariate analysis of laboratory markers and LVEF in prediction of AF

	OR (univariable)	OR (multivariable)
CRP (mg/L)	1.23 (1.12-1.35, p<0.001)	1.18 (1.06-1.32, p=0.003)
Ferritin (ml/ng)	1.00 (1.00-1.00, p<0.001)	1.00 (1.00-1.00, p=0.002)
Troponin	1.00 (1.00-1.00, p=0.001)	1.00 (1.00-1.00, p=0.010)
6th-month control – LVEF (%)	0.91 (0.85-0.98, p=0.008)	0.96 (0.89-1.04, p=0.342)

CRP: C-Reactive protein, EF: left ventricle ejection fraction, AF: atrial fibrillation

Furthermore, correlation analysis revealed significant negative correlations between age and baseline LVEF (r=-0,178, p=0.015) and the six-month follow-up LVEF (r=-0,257, p>0.001) rates. Detailed informations are given table 4. (Table 4).

**Table 4.** The correlation analysis of laboratory parameters and LVEF with age of the patients.

Age (year)	AF (n=20)		NSR (n=188)	
	r	p	r	p
Hemoglobin (gr/dl) §	-0.076	0.749	-0.093	0.202
CRP (mg/L) §	-0.310	0.183	-0.013	0.863
Ferritin (ml/ng) §	-0.236	0.317	0.049	0.504
Fibrinogen (mg/ dl) §	-0.193	0.414	-0.079	0.281
Troponin(ng/L) §	0.419	0.066	0.060	0.410
Creatinine (mg/ dl) §	0.247	0.293	0.078	0.286
LVEF (%)	0.126	0.598	-0.178	<b>0.015</b>
6th-month control LVEF (%)	0.067	0.778	-0.257	<b>&lt;0.001</b>

Spearman's rho correlation analysis was used. CRP: C-Reactive protein, LVEF: left ventricle ejection fraction, NSR: normal sinus rhythm, AF: atrial fibrillation

## **Discussion**

In this presented study we showed that elevated levels of serum markers such as CRP, ferritin, and troponin predicted the new onset AF development in patients with myocarditis and COVID-19. We also found that presence of AF in patients with COVID-19 myocarditis affect LVEF adversely. Additionally, a significant relationship was found between advanced age and reduced EF.

A high rate of clinically significant cardiovascular events, including acute myocardial infarction, stroke, venous thromboembolism, and arrhythmias, reportedly occur during acute COVID-19 with mild to severe long-term sequelae (14).

One of the most common cardiovascular complications of COVID-19 is AF, which can increase the risk of stroke and heart failure (4). The inflammatory response to COVID-19 can also contribute to the development of AF by promoting atrial fibrosis and electrical remodeling (5). Similar to previous study inflammatory parameters such as CRP level maybe contributed AF development our study group. Additionally, COVID-19 can adversely affect the autonomic nervous system, which regulates heart rate and rhythm, leading to AF (6).

Recent data showed that COVID-19-positive patients are 1.19 times more likely to develop AF than COVID-19-negative patients. Furthermore, it has been reported that the risk for developing AF increases 1.57-fold with COVID-19 (15). In a study including 30999 patients hospitalized due to COVID-19 in 120 institutions across the United States, it was determined that 1517 (5.4%) of these patients developed new-onset AF during their index hospitalization (16). In another study including 658 COVID-19 patients, new-onset AF was detected in 33 (5%) patients at admission (1). In our study AF was detected 9.6% of our study groups and it may be seems to be higher than previous reports. However; we included patients with ICU admission and its reasonable to think our patients clinical conditions were relatively poor. Our patients selection criterias might be contributed to these differences. Moreover the discrepancies in AF rates between the relevant studies could be attributed to the varying arrhythmia frequencies reported in studies conducted in different regions (17). Among the pronounced risk factors for new-onset AF in COVID-19 patients was age, followed by metabolic syndrome, heart failure (HF), peripheral vascular disease, coronary artery disease, and liver cirrhosis (18). As a matter of fact, a recent meta-analysis reported that AF was quite common among patients  $\geq 60$  years and hospitalized due to COVID-19 (9). Similarly, a significant correlation was found in this study between advanced age and reduced EF, even though there was no significant difference between study groups in median age.

As for the serum biomarkers that can predict the development of AF, a recent study evaluating new-onset AF in COVID-19 patients reported that troponin-I (hazard ratio:3.86), CRP (HR:1.55), and ferritin (HR: 1.13) are individual risk factors. In fact, earlier studies demonstrated that COVID-19 patients with acute myocardial injury and elevated serum troponin levels were at higher mortality risk compared to COVID-19 patients with acute myocardial injury with normal troponin levels (19). In parallel, multivariate analysis conducted within the scope of this study revealed that elevated CRP, ferritin, and troponin levels were individual risk factors for the development of AF. Consequently, it may be postulated that the elevated levels of these inflammatory markers at an early stage of the disease are associated with myocardial injury, resulting in ventricular dysfunction and reduced EF in the post-acute phase.

In addition to elevated levels of serum biomarkers, reduced EF was associated with a higher risk for myocardial injury-related mortality in COVID-19 patients. Along these lines, in a study evaluating EF in patients with COVID-19 in China and the UK, Gu et al. concluded that EF was a better predictor of survival than other echocardiographic findings, laboratory parameters, age, or comorbidities (20).

### *Limitations of the Study*

The primary limitation of the study was its relatively small sample size. Secondly, there was no control group consisting of healthy control subjects. Then again, the fact that a case series including COVID-19 patients in Germany reported that 78% of the patients had evidence of myocardial inflammation in cardiac magnetic resonance imaging indicates that most COVID-19 patients suffer myocarditis, which can be underdiagnosed in most patients (21).

## **Conclusion**

In conclusion, the findings of this study indicated that COVID-19 myocarditis is associated with an increased incidence of AF and elevated levels of markers such as CRP, ferritin, and troponin can predict the development of AF in patients with COVID-19 and myocarditis.

## **Acknowledgments**

The authors would like to thank Hülya Çevikgezen Karakaplan for her support.

## References

- Kelesoglu S, Yilmaz Y, Ozkan E, Calapkorur B, Gok M, Dursun ZB, et al. New onset atrial fibrillation and risk factors in COVID-19. *J Electrocardiol* 2021;65:76–81. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2020.12.005>.
- Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect* 2020;80(4):388–93. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.016>.
- Malki MI. COVID-19 and male infertility: An overview of the disease. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(27):e29401. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029401>.
- Xiong T-Y, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* 2020;41(19):1798–800. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231>.
- Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation* 2020;141(23):1903–14. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349>.
- Tuvali O, Tshori S, Derazne E, Hannuna RR, Afek A, Haberman D, et al. The Incidence of Myocarditis and Pericarditis in Post COVID-19 Unvaccinated Patients—A Large Population-Based Study. *J Clin Med* 2022;11(8):2219. <https://doi.org/10.3390/jcm11082219>.
- Huang L, Zhao P, Tang D, Zhu T, Han R, Zhan C, et al. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13(11):2330–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.004>.
- Ambrus DB, Benjamin EJ, Bajwa EK, Hibbert KA, Walkey AJ. Risk factors and outcomes associated with new-onset atrial fibrillation during acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 2015;30(5):994–7. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2015.06.003>.
- Li Z, Shao W, Zhang J, Ma J, Huang S, Yu P, et al. Prevalence of Atrial Fibrillation and Associated Mortality Among Hospitalized Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:720129. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.720129>.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, et al; Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1–39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003. PMID: 25559473
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575. PMID: 32860058
- Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). doi: 10.1093/eurheartj/ehv318. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26320112; PMCID: PMC7539677
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. PMID: 34447992
- O'Shea CJ, Thomas G, Middeldorp ME, Harper C, Elliott AD, Ray N, et al. Ventricular arrhythmia burden during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Eur Heart J* 2021;42(5):520–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa893>.
- Wollborn J, Karamnov S, Fields KG, Yeh T, Muehlschlegel JD. COVID-19 increases the risk for the onset of atrial fibrillation in hospitalized patients. *Sci Rep* 2022;12(1):12014. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16113-6>.
- Rosenblatt AG, Ayers CR, Rao A, Howell SJ, Hendren NS, Zadikany RH, et al. New-Onset Atrial Fibrillation in Patients Hospitalized With COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2022;15(5). <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.010666>.
- Coromilas EJ, Kochav S, Goldenthal I, Biviano A, Garan H, Goldbarg S, et al. Worldwide Survey of COVID-19–Associated Arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2021;14(3):e009458. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.009458>.
- Rahimi FS, Afaghi S, Tarki FE, Omran HS, Nasirpour MH. Risk factors, thromboembolic events, and clinical course of New-Onset Atrial Fibrillation among COVID-19 hospitalized patients: A multicenter cross-sectional analysis in Iran. *Health Sci Rep* 2022;5(6). <https://doi.org/10.1002/hsr2.813>.
- Manocha KK, Kirzner J, Ying X, Yeo I, Peltzer B, Ang B, et al. Troponin and Other Biomarker Levels and Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19: Derivation and Validation of the HA<sub>2</sub>T<sub>2</sub> COVID-19 Mortality Risk Score. *J Am Heart Assoc* 2021;10(6):e018477. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018477>.
- Gu H, Cirillo C, Nabeebaccus AA, Sun Z, Fang L, Xie Y, et al. First-Phase Ejection Fraction, a Measure of Preclinical Heart Failure, Is Strongly Associated With Increased Mortality in Patients With COVID-19. *Hypertension* 2021;77(6):2014–22. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17099>.
- Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5(11):1265. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>.

## *Risk Factors for Mortality in Critically Ill Patients*

### *Aged $\geq$ 80 Years*

## *80 Yaş Ve Üstü Yoğun Bakım Hastalarında*

### *Mortalite İle İlişkili Risk Faktörleri*

Bişar ERGÜN\* 0000-0003-4828-7576

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

\* Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumaloğlu Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları A.B.D. Yoğun Bakım Bilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye  
\*\*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon A.B.D. Yoğun Bakım Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi: Bişar ERGÜN

Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumaloğlu Şehir Hastanesi

İç Hastalıkları A.B.D. Yoğun Bakım Bilim Dalı, Tekirdağ,

Türkiye

E-mail: dr.bisarergun@hotmail.com

Geliş Tarihi: 24.04.2023

Kabul Tarihi: 15.05.2023

#### **Abstract**

**Objective:** The proportion of patients aged  $\geq$  80 years is increasing in the intensive care units (ICUs). The mortality rate is high in this fragile population. We aimed to evaluate the mortality rate and risk factors for mortality in critically ill patients aged  $\geq$  80 years.

**Methods:** In this retrospective cohort study, patients aged  $\geq$  80 years admitted to the tertiary-care ICU between May 2022 and March 2023 were evaluated. Clinical characteristics and outcomes were compared between survivors and non-survivors.

**Results:** During the study period, a total of 822 patients were admitted to ICU. The number of patients aged  $\geq$  80 years was 224 (27.3%). After exclusions, 132 eligible patients were analyzed. ICU mortality was 54.5% (n=72). All patients discharged from ICU survived until hospital discharge.

The median age was 86.0 years (82.0–90.0), and 50.8% were female. The leading comorbidities were hypertension (55.3%) and congestive heart failure (28.8%). Pneumonia (18.2%) and sepsis (13.6%) were the leading reasons for ICU admission. In Multivariate Logistic Regression Analysis, APACHE II score (OR 1.12, 95%CI 1.05–1.20, p=0.002), need for invasive mechanical ventilation (OR 5.75, 95%CI 1.86–17.82, p=0.002), and vasopressor requirement (OR 11.12, 95%CI 2.31–53.41, p=0.003) were significant factors that independently increased the risk of mortality.

**Conclusions:** In this retrospective study, approximately half of the patients  $\geq$  80 years of age died in ICU. APACHE II score, need for invasive mechanical ventilation and need for vasopressors are independent predictors of mortality.

**Keywords:** Aged 80 and over, critical illness, mortality, outcomes.

#### **Öz**

**Amaç:** Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) 80 yaş ve üzeri hastaların oranı artmaktadır. Bu kırılğan yaşlıların ölüm oranı yüksektir. Bu çalışmada 80 yaş ve üstü yoğun bakım hastalarında mortalite oranını ve mortaliteye etki eden risk faktörlerini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif kohort çalışmada, Mayıs 2022 ile Mart 2023 arasında üçüncü basamak yoğun bakım ünitesinde takip edilen 80 yaş ve üstü hastalar değerlendirildi. Hastalar hayatta kalanlar ve ölenler olarak iki gruba ayrıldı. Mortalite üzerine etki eden risk faktörlerini değerlendirmek için klinik parametreler her iki grupta karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışma tarihleri arasında toplam 822 hasta yoğun bakıma kabul edildi. 80 yaş ve üstü hasta sayısı 224 (%27.3) idi. Dışlanarlardan sonra 132 hasta analiz edildi. Yoğun bakım mortalitesi %54.5 (n=72) bulundu. Yoğun bakım ünitesinden taburcu edilen tüm hastalar hastaneden taburcu olana kadar hayatta kalmıştır. Tüm hastaların ortanca yaşı 86.0 (82.0–90.0) idi ve %50.8'i kadındı. En sık eşlik eden komorbid hastalıklar hipertansiyon (%55.3) ve konjestif kalp yetmezliği (%28.8) idi.

Pnömoni (%18.2) ve sepsis (%13.6) yoğun bakıma yatışın en sık iki ana nedeni idi. Lojistik Regresyon Analizinde APACHE II skoru (OR 1.12, %95CI 1.05–1.20,  $p=0.002$ ), invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı (OR 5.75, %95CI 1.86–17.82,  $p=0.002$ ) ve vazopresör ihtiyacı (OR 11.12, %95CI 2.31–53.41,  $p=0.003$ ) mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

**Sonuç:** Bu retrospektif çalışmada, 80 yaş ve üstündeki hastaların yaklaşık yarısı yoğun bakımda öldü. APACHE II skoru, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ve vazopresör ihtiyacı mortaliteyi bağımsız olarak etkileyen faktörlerdir.

**Anahtar Kelimeler:** 80 yaş ve üstü hasta, kritik hastalık, sonlanımlar, ölüm.

## Introduction

The population of elderly patients is increasing worldwide, with the fastest increase in individuals aged  $\geq$  80 years (1). The increase in the population aged  $\geq$  80 years increases the proportion of patients aged  $\geq$  80 years who are admitted to the intensive care unit (ICU) (1,2).

Advanced age is associated with decreased organ reserve, functional impairment, and frailty (3,4). Additionally, the number of comorbidities increases with aging (2). These conditions associated with the aging process make older patients more vulnerable to acute critical illness, resulting in a higher risk of death (5).

Mortality increases proportionally to age strata, with a sharp increase in critically ill patients aged  $\geq$  80 years (4). Mortality in critically ill patients aged  $\geq$  80 years is higher than in those under 80 years of age (6,7). It has been suggested that the age of 80 can be used as a threshold for defining elderly patients for ICU admission (4).

Our objective was to evaluate clinical characteristics and identify risk factors for mortality in critically ill patients aged  $\geq$  80 years, as ICU admission and mortality rates increase sharply in this fragile group.

## Materials and Methods

### Patients

We conducted this retrospective cohort study in line with the ethical principles of the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Local Ethics Committee (with the date 03.03.2023 and number 25). All critically ill patients aged  $\geq$  80 years who were followed up in our 30-bed mixed medical and surgical ICU between May 2022 and March 2023 were included. Patients staying  $<$  24 hours in the ICU and patients with a diagnosis of COVID-19 were excluded.

### Data collection

The following data were recorded for this study: (1) baseline demographic data (gender and age); (2) clinical data (main reason for admission, source of admission, the presence of underlying chronic diseases, and the Charlson Comorbidity Index [CCI]); (3) the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score at ICU admission and Acute Physiology and

Chronic Health Evaluation (APACHE) II Score; (4) laboratory data on the day of admission to the ICU; (5) main critical events during the entire stay of ICU (need for invasive mechanical ventilation [IMV], presence of sepsis, development of acute kidney injury [AKI], vasopressor use, and tracheostomy); (6) length of stay; and (7) mortality.

### Outcome

The primary outcome of this study was ICU mortality.

### Statistical analysis

Analyses were performed using SPSS 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences. IBM Corp. Armonk, NY). The categorical data were presented as count/percentage. Categorical variables between participants were compared with the Chi-Squared or Fisher's Exact Tests. The continuous data were presented as median and interquartile range. Continuous variables between the two groups were compared with Mann-Whitney U-test. Multivariate Logistic Regression Analysis was performed to assess the independent risk factors of ICU mortality. A purposeful variable selection method was used to construct the model. Adjusted Odds Ratio (OR) and 95% Confidence Interval (CI) were reported for each independent risk factor. A two-tailed  $P$ -value less than **0.05** was considered statistically significant.

## Results

### ICU cohort and general characteristics

A total of 822 adult patients were admitted to our ICU during the study period (Figure 1). The number of patients aged  $\geq$  80 years was 224 (27.3%). Thirty-eight patients were excluded due to hospitalization for  $<$ 24 hours, 34 patients due to the diagnosis of COVID-19, and 20 patients due to insufficient data. After exclusions, 132 eligible patients were enrolled in this study. Of them, 72 (54.5%) patients died in the ICU. All patients discharged from ICU survived until hospital discharge. The median time between admission to ICU and death was 7.5 (3.0–21.0) days in non-survivors. The median age of the study population was 86.0 (82.0–90.0) years, and 50.8% were female (Table 1).

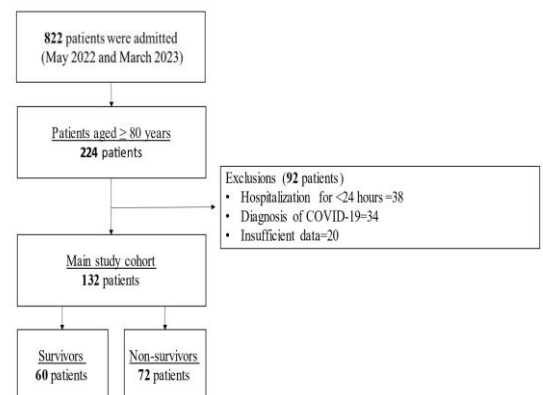


Figure 1. Flowchart of the study population.



**Table 1.** Baseline demographic and clinical characteristics and laboratory findings of study participants, according to mortality.

Characteristics	All Cases (n=132)	Survivor (n=60)	Non-survivor (n=72)	p-value
<b>Age, years</b>	86.0 (82.0-90.0)	86.0 (82.0-89.8)	84.0 (82.0-91.0)	0.494
<b>Gender</b>				
Female	67 (50.8)	29 (48.3)	38 (52.8)	0.727
Male	65 (49.2)	31 (51.7)	34 (47.2)	
<b>Pre-hospital care</b>				
Home	121 (91.7)	58 (96.7)	63 (87.5)	0.066
Healthcare center	11 (8.3)	2 (3.3)	9 (12.5)	
<b>Admission</b>				
Emergency	73 (55.3)	25 (41.7)	48 (66.7)	<b>0.005</b>
In-patient	59 (44.7)	35 (58.3)	24 (33.3)	
<b>Comorbidities</b>				
Malignancy	21 (15.9)	5 (8.3)	16 (22.2)	<b>0.034</b>
Hypertension	73 (55.3)	39 (65.0)	34 (47.2)	0.053
Congestive heart failure	38 (28.8)	18 (30.0)	20 (27.8)	0.848
Diabetes mellitus	26 (19.7)	16 (26.7)	10 (13.9)	0.080
Dementia	31 (23.5)	13 (21.7)	18 (25.0)	0.685
COPD	22 (16.7)	11 (18.3)	11 (15.3)	0.648
Coronary artery disease	21 (15.9)	11 (18.3)	10 (13.9)	0.634
Cerebrovascular diseases	18 (13.6)	8 (13.3)	10 (13.9)	1.000
Chronic kidney disease	19 (14.4)	8 (13.3)	11 (15.3)	0.808
<b>APACHE II</b>	27.0 (21.0-35.0)	22.5 (18.0-27.0)	33.0 (24.3-40.0)	<b>&lt;0.001</b>
<b>SOFA</b>	6.0 (5.0-8.0)	5.0 (4.0-6.0)	7.0 (5.3-8.0)	<b>&lt;0.001</b>
<b>CCI</b>	5.0 (5.0-7.0)	5.0 (5.0-7.0)	6.0 (5.0-7.0)	0.163
<b>Laboratory data</b>				
Albumin, g/dL	3.10 (2.57-3.38)	3.16 (2.91-3.71)	2.80 (2.48-3.23)	<b>&lt;0.001</b>
LDH, U/L	240 (189-342)	206 (172-273)	272 (200-390)	<b>&lt;0.001</b>
BUN, mg/dL	36.1 (22.3-58.5)	29.4 (18.1-42.7)	46.2 (26.6-80.4)	<b>0.001</b>
Creatinine, mg/dL	1.26 (0.90-1.84)	1.12 (0.81-1.72)	1.48 (0.96-2.01)	<b>0.034</b>
ALT, U/L	15.0 (10.0-34.8)	13.0 (9.0-26.0)	20.0 (11.3-44.8)	<b>0.020</b>
AST, U/L	25.0 (18.0-43.8)	22.5 (15.0-30.8)	29.5 (21.0-65.5)	<b>0.001</b>
CRP, mg/L	66.3 (15.0-161.3)	42.8 (8.4-94.3)	84.0 (32.3-191.3)	<b>0.003</b>
pH	7.38 (7.29-7.44)	7.37 (7.31-7.44)	7.39 (7.26-7.43)	0.666
Lactate, mmol/L	1.8 (1.2-2.8)	1.6 (1.1-2.3)	2.1 (1.3-3.6)	<b>0.006</b>
Glucose, g/dL	136 (111-173)	130 (111-169)	138 (111-181)	0.588
Total bilirubin, mg/dL	0.74 (0.40-1.15)	0.64 (0.37-1.06)	0.76 (0.47-1.24)	0.137
Hemoglobin, g/dL	11.3 (9.7-12.7)	10.8 (9.3-12.2)	11.5 (9.8-12.7)	0.139
Platelet, x 10 <sup>3</sup> /µL	229 (180-313)	230 (185-336)	229 (175-303)	0.635
<b>Main reason for ICU admission</b>				
Cardiopulmonary resuscitation	10 (7.6)	1 (1.7)	9 (12.5)	<b>0.022</b>
Pneumonia	24 (18.2)	9 (15.0)	15 (20.0)	0.498
Sepsis	18 (13.6)	7 (11.7)	11 (15.3)	0.617
Acute ischemic stroke	11 (8.3)	5 (8.3)	6 (8.3)	1.000
Surgery of hip/femur fracture	9 (6.8)	7 (11.7)	2 (2.8)	0.078
Other emergency surgeries	9 (6.8)	6 (10.0)	3 (4.2)	0.299
Elective surgeries	8 (6.1)	5 (8.3)	3 (4.2)	0.468
Acute exacerbation of COPD	8 (6.1)	3 (5.0)	5 (6.9)	0.728
Heart failure	8 (6.1)	5 (8.3)	3 (4.2)	0.468
Renal failure	8 (6.1)	4 (6.7)	4 (5.6)	1.000
Spontaneous brain hemorrhage	6 (4.5)	1 (1.7)	5 (6.9)	0.220
Acute pulmonary embolism	5 (3.8)	3 (5.0)	2 (2.8)	0.659
Gastrointestinal bleeding	4 (3.0)	2 (3.3)	2 (2.8)	1.000
Trauma	4 (3.0)	2 (3.3)	2 (2.8)	1.000
<b>Events/therapies during the entire ICU stay</b>				
IMV	79 (59.8)	17 (28.3)	62 (86.1)	<b>&lt;0.001</b>
Sepsis	71 (53.8)	16 (26.7)	55 (76.4)	<b>&lt;0.001</b>
Vasopressor requirement	85 (64.4)	18 (30.0)	67 (93.1)	<b>&lt;0.001</b>
Acute kidney injury	66 (50.0)	22 (36.7)	44 (61.1)	<b>0.008</b>
Renal replacement therapy	22 (16.7)	2 (3.3)	20 (27.8)	<b>&lt;0.001</b>
Tracheostomy	4 (3.0)	1 (1.7)	3 (4.2)	0.626
Re-admission	6 (4.5)	3 (5.0)	3 (4.2)	1.000
<b>IMV duration, days</b>	5.0 (1.0-12.0)	3.0 (1.0-5.5)	5.0 (1.8-19.3)	0.140
<b>Length of ICU stay, days</b>	6.0 (3.0-16.0)	5.0 (3.0-11.0)	7.5 (3.0-21.0)	0.059
<b>Length of hospital stay, days</b>	11.0 (5.0-21.8)	11.5 (6.0-20.8)	10.0 (3.0-22.0)	0.348

**Note:** All values are expressed as numbers (percentages) or median (interquartile range).

**Abbreviations:** APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; BUN, blood urea nitrogen; CCI, Charlson Comorbidity Index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRP, C-reactive protein; IMV, invasive mechanical ventilation; ICU, intensive care unit; LDH, lactate dehydrogenase; SOFA Score, The Sequential Organ Failure Assessment Score

The 2 leading comorbidities were hypertension (55.3%) and congestive heart failure (28.8%). One hundred and twenty-one patients (91.7%) were living at home before hospitalization. Seventy-three (55.3%) patients were admitted from the emergency department. *Pneumonia* (18.2%) and *sepsis* (13.6%) were the leading reasons for ICU admission.

*Comparison of characteristics between groups*

48 (66.7%) of the patients who were transferred from the emergency department and 24 (33.3%) of those who were transferred from the in-patient services died (p=0.005). The percentage of patients with malignancy was more common among non-survivors than survivors (22.2% vs. 8.3%; p = 0.034). The CCI of the two groups was similar. APACHE II and SOFA scores were higher in non-survivors compared to survivors (33.0 [24.3–40.0] vs. 22.5 [18.0–27.0]; p<0.001) and (5.0 [4.0–6.0] vs. 7.0 [5.3–8.0]; p<0.001) respectively. Levels of creatinine, blood urea nitrogen, aspartate transaminase, alanine transaminase, C-reactive protein, lactate dehydrogenase, and lactate were higher in non-survivors when compared to survivors. Levels of albumin were lower in non-survivors when compared to survivors. Ten patients were admitted after cardiopulmonary resuscitation. Only one patient survived, and nine patients died during ICU follow-up (p = 0.022).

The rate of patients needed for IMV was higher in non-survivor group than in the survivor group (86.1% vs. 28.3%; p <0.001). Non-survivors had more sepsis and vasopressor requirement than survivors (76.4% vs. 26.7%; p < 0.001) and (93.1% vs. 30.0%; p < 0.001) respectively. Non-survivors had more acute kidney injury and the need for renal replacement therapy than survivors (61.1% vs. 36.7%; p = 0.008) and (27.8% vs. 3.3%; p < 0.001), respectively. IMV duration, length of stay in the ICU, and length of hospital stay were not different between the groups.

*Independent risk factors of mortality*

In Multivariate Logistic Regression Analysis (Table 2), APACHE II score (OR 1.12, 95%CI 1.05–1.20, p = 0.002), need for IMV (OR 5.75, 95%CI 1.86–17.82, p = 0.002), and vasopressor requirement (OR 11.12, 95%CI 2.31–53.41, p = 0.003) were significant factors that independently increased the risk of mortality.

**Table 2.** Logistic regression analysis for risk factors of mortality.

Characteristics	OR (95% CI)	p-value
APACHE II	1.12 (1.05-1.20)	<b>0.002</b>
IMV	5.75 (1.86-17.82)	<b>0.002</b>
Vasopressor requirement	11.12 (2.31-53.41)	<b>0.003</b>
Gender	1.02 (0.33-3.13)	0.978
Age, years	0.96 (0.84-1.09)	0.497
CCI	1.17 (0.87-1.58)	0.312
Sepsis	2.43 (0.58-10.25)	0.227

**Abbreviations:** APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CCI, Charlson Comorbidity Index; CI, confidence interval; IMV, invasive mechanical ventilation; OR, odds ratio.

### Discussion

This study addresses possible risk factors for mortality in critically ill patients aged  $\geq$  80 years and has three important implications. First, the proportion of patients aged  $\geq$  80 years among critically ill patients is 27.3%. Second, the mortality is high with a rate of 54.5% in this fragile group. Third, scores/events/therapies related to the critical illness process, such as APACHE II score, need for IMV, and need for vasopressors, are independent risk factors for mortality in this population.

In large studies, the proportion of patients aged  $\geq$  80 years among critically ill patients has been reported as 7.9–20.0% (4,7–9). In our study, the proportion of patients aged  $\geq$  80 years was relatively higher than the literature. There is no definite explanation for this difference, but cultural differences, the proportion of the elderly population in the province where the hospital is located, the severity of the acute illness, and the intensity of treatment may be responsible.

Age is a significant prognostic factor for ICU mortality (4). Mortality in critically ill patients aged  $\geq$  80 years is higher than those under 80 years of age (6,7). In patients aged  $\geq$  80 years, ICU mortality varies between 22.0% and 34.9% (6,8,9). In this population, hospital mortality is up to 54.8% (4,8). The mortality rate in our study was significantly higher than in the literature. Median age of our population was higher than the other study populations (6,8,9). Our study included ten patients who underwent cardiopulmonary resuscitation before ICU admission and were admitted to our ICU for post-resuscitation care. The high mortality rate of these patients increased the mortality of the study population. The higher APACHE II score of our population compared to other studies may be another factor responsible for the high mortality rates.

APACHE II score has been widely used in ICUs for decades (10). The APACHE II score is a validated score predicting in-hospital mortality (11). This relationship between APACHE II score and mortality exists in patients aged  $\geq$  80 years (7). It was not surprising that the APACHE II score was significantly high in the non-survivors in our study.

The proportion of patients with IMV in patients aged  $\geq$  80 years varies between 43.7%–99.1% in the literature (4,6,7,9). In our study population, approximately half of the patients had IMV during the study period. In a study of 106 patients aged  $\geq$  80 years, IMV was not a risk factor for mortality (9). However, in two large studies of 1,617 and 15,640 patients aged  $\geq$  80 years, respectively, IMV was a significant risk factor for mortality (6,7). In our study, IMV was an independent risk factor for ICU mortality.

Vasopressors are used to maintain adequate tissue perfusion in patients with septic shock and are recommended to reduce mortality (12). The presence of vasopressor requirement, which is a surrogate for presence of septic shock, is associated with increased mortality in critically ill patients aged  $\geq$  80 years (9). Consistent with the literature, the need for vasopressors independently increased mortality in our study.

The correlation between comorbid diseases and mortality has been investigated in critically ill patients aged  $\geq$  80 years (6,7,9). Seung Hun Lee et al. showed that renal disease is a risk factor for mortality in this population (9). Sean M Bagshaw et al. showed that having two or more comorbid diseases is associated with increased mortality in this population (7). The CCI is a commonly used morbidity index that assesses prognosis based on comorbid diseases (13). A study using CCI demonstrated that higher CCI was associated with increased mortality in critically ill patients aged  $\geq$  80 years (6). In our study, only the presence of malignancy was a risk factor for mortality in this age population. Other comorbid diseases and CCI were not associated with mortality.

This study has three main limitations. First, due to the retrospective design of the study, some important data such as body mass index, smoking or alcohol history, malnutrition status, and frailty were not available. Second, we were unable to record data on long-term outcomes for survivors after discharge from the ICU. Third, we did not compare the patients aged  $\geq$  80 years with the group of younger or elderly patients.

### Conclusion

Among the critically ill, there is a significant proportion of patients  $\geq$  80 years of age. The mortality is high in this population with a rate of 54.5%. Rather than the comorbid diseases, scores/treatments/events related to the acute illness process such as APACHE II score, need for IMV, need for vasopressors were independent risk factors for mortality.

**References**

1. Todi S, Choudhuri R. Critical Care Research in Elderly Population: An Uncharted Territory. Vol. 24, Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine. India; 2020. p. 500–1.
2. Haas LEM, Karakus A, Holman R, Cihangir S, Reidinga AC, de Keizer NF. Trends in hospital and intensive care admissions in the Netherlands attributable to the very elderly in an ageing population. *Crit Care*. 2015 Sep;19:353.
3. Mitnitski AB, Mogilner AJ, MacKnight C, Rockwood K. The accumulation of deficits with age and possible invariants of aging. *ScientificWorldJournal*. 2002 Jun;2:1816–22.
4. Atramont A, Lindecker-Cournil V, Rudant J, Tajahmady A, Drewniak N, Fouard A, et al. Association of Age With Short-term and Long-term Mortality Among Patients Discharged From Intensive Care Units in France. *JAMA Netw open*. 2019 May;2(5):e193215.
5. Guidet B, Leblanc G, Simon T, Woimant M, Quenot J-P, Ganansia O, et al. Effect of Systematic Intensive Care Unit Triage on Long-term Mortality Among Critically Ill Elderly Patients in France: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Oct;318(15):1450–9.
6. Heyland D, Cook D, Bagshaw SM, Garland A, Stelfox HT, Mehta S, et al. The Very Elderly Admitted to ICU: A Quality Finish? *Crit Care Med*. 2015 Jul;43(7):1352–60.
7. Bagshaw SM, Webb SAR, Delaney A, George C, Pilcher D, Hart GK, et al. Very old patients admitted to intensive care in Australia and New Zealand: a multi-centre cohort analysis. *Crit Care*. 2009;13(2):R45.
8. Al-Dorzi HM, Tamim HM, Mundekkadan S, Sohail MR, Arabi YM. Characteristics, management and outcomes of critically ill patients who are 80 years and older: A retrospective comparative cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2014;14(1):126.
9. Lee SH, Lee TW, Ju S, Yoo J-W, Lee SJ, Cho YJ, et al. Outcomes of very elderly ( $\geq 80$  years) critical-ill patients in a medical intensive care unit of a tertiary hospital in Korea. *Korean J Intern Med*. 2017 Jul;32(4):675–81.
10. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818–29.
11. Czajka S, Ziębińska K, Marczenko K, Posmyk B, Szczepańska AJ, Krzych Ł. Validation of APACHE II, APACHE III and SAPS II scores in in-hospital and one year mortality prediction in a mixed intensive care unit in Poland: a cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2020 Dec;20(1):296.
12. Ruslan MA, Baharuddin KA, Noor NM, Yazid MB, Noh AYM, Rahman A. Norepinephrine in Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *West J Emerg Med*. 2021 Feb;22(2):196–203.
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.

## *Evaluation of Cases with Positive Surgical Margins after Diagnostic Excisional Procedures in Cases with Cervical Dysplasia*

### *Servikal Displazi Bulunan Olgularda Tanısal Eksizyonel İşlemler Sonrası Cerrahi Sınır Pozitifliği Olan Olguların Değerlendirilmesi*

İlker ÇAKIR\* 0000-0003-0245-5298

Enes TAYLAN\*\*0000-0002-0445-1250

Orhan Temel\*\*\*0009-0003-2639-6963

Tuğba KARADENİZ\*\*\*\* 0000-0002-7060-717X

Muzaffer SANCI\*\*\*\*\* 0000-0002-8494-4302

Selçuk ERKİLİNÇ\*\*\*\*\* 0000-0002-6512-9070

\* Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir

\*\* Wayne State Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Michigan

\*\*\* Klinikum Nordfriesland, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Husum

\*\*\*\*Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İzmir

\*\*\*\*\* Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir

\*\*\*\*\* İzmir Demokrasi Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir

#### **Yazışma Adresi: İlker ÇAKIR**

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir

E-mail adresi: ilkercaakir@yahoo.com.tr

**Geliş Tarihi: 31.05.2023**

**Kabul Tarihi: 01.07.2023**

#### **Abstract**

**Objectives:** To investigate the outcomes of Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) and cold knife conization (CKC) in the subsequent management of surgical margin positivity after primary LEEP.

**Materials and methods:** A total of 1172 patients underwent primary LEEP conization due to high grade cervical dysplasia between January 2012 and January 2017. Of them 252 patients showed surgical margin positivity after LEEP. Patients that had inappropriate records and lost follow up excluded finally 147 patients that underwent LEEP (n=76) or CKC (n=71) for the management of margin positivity included to the study. Data including age, menopausal status, colposcopy findings, time between cytology and primary LEEP, HPV testing results, surgical complications (excessive bleeding, vaginal laceration, cervical stenosis), volume and number of excised cervical tissue and duration of conization procedure were collected for each patient.

**Results:** Mean age of patients was 41. Similar demographic features were observed between the two groups. All diameters of excised specimens were significantly higher in CKC group. Surgical margin positivity was observed in CKC and LEEP groups with the rate of 9.9% and 30% respectively ( $p<0.05$ ). Endocervical, ectocervical margin positivity, number of excised specimens were significantly higher in LEEP group ( $p<0.05$ ). Postoperative complications including vaginal laceration, cervical stenosis, major bleeding and follow up outcomes including HPV persistence, recurrent disease, invasive disease showed no difference between the groups. LEEP was found to be an independent risk factor for subsequent margin positivity after initial LEEP.

**Conclusion:** CKC had less surgical margin positivity and had the same complication, recurrent / persistent and invasive disease in the management of margin positivity. LEEP conization was an independent risk factor for subsequent margin positivity.

**Keywords:** cold knife conization, loop electrosurgical excision procedure, surgical margin positivity

#### **Öz**

**Amaç:** Loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP) sonrası cerrahi sınır pozitifliğinin yönetiminde LEEP ve soğuk konizasyonun (SK) sonuçlarını araştırmak.

**Yöntem:** Ocak 2012 ile Ocak 2017 arasında yüksek dereceli servikal displazi nedeniyle toplam 1172 hastaya primer LEEP konizasyonu uygulandı. Bunlardan 252 hastada LEEP sonrası cerrahi sınır pozitifliği görüldü. Kayıtları uygun olmayan ve takibi kaybedilen hastalar çalışma dışı bırakıldığında son olarak sınır pozitifliği tedavisi için LEEP (n=76) veya SK (n=71) yapılan 147 hasta çalışmaya dahil edildi. Yaş, menopoz durumu, kolposkopi bulguları, sitoloji ile primer LEEP arasındaki süre, HPV test sonuçları, cerrahi komplikasyonlar (aşırı kanama, vajinal laserasyon, servikal stenoz), konizasyon işleminin süresi, eksize edilen servikal doku hacmi ve sayısı gibi veriler her bir hasta için toplandı.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 41 idi. İki grup arasında benzer demografik özellikler gözlemlendi. Eksize edilen spesmenlerin boyutları SK grubunda anlamlı olarak daha büyüktü ( $p<0.05$ ). SK ve LEEP gruplarında sırasıyla %9,9 ve %30 cerrahi sınır pozitifliği gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Endoservikal, ektoervikal sınır pozitifliği, eksize edilen örnek sayısı LEEP grubunda anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.05$ ). Vajinal laserasyon, servikal stenoz, majör kanama gibi ameliyat sonrası komplikasyonlar ve HPV kalıcılığı, tekrarlayan hastalık, invaziv hastalık gibi takip sonuçları; gruplar arasında fark göstermedi. LEEP'in, ilk LEEP'ten sonra devam eden sınır pozitifliği için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulundu.

**Sonuç:** SK, daha az cerrahi sınır pozitifliğine; cerrahi sınır pozitifliğinin tedavisinde benzer komplikasyon, tekrarlayan / persiste ve invaziv hastalık oranlarına sahiptir. LEEP devam eden cerrahi sınır pozitifliği için bağımsız bir risk faktörüdür.

**Anahtar Kelimeler:** Cerrahi sınır pozitifliği, loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü, soğuk konizasyon

## Introduction

Cervical conization procedures such as Loop Electrosurgical Excisional Procedure (LEEP) and Cold Knife Conization (CKC) were introduced as well-tolerated, inexpensive diagnostic methods and efficient treatment modalities for high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervical carcinoma in situ (1). However, some complications including bleeding, and incidental colpotomy, cervical stenosis were reported (2).

An important concern regarding conization procedures is residual or recurrent disease that remains as a certain problem. The rate of positive surgical margin after LEEP has been reported in a wide range between 15% and 51% in previous studies (3-5). Comparable residual disease rates were also reported for CKC procedure (6).

In the case of residual disease with positive surgical margins after cervical conization via LEEP or CKC, several factors may influence the decision-making process on subsequent management such as patient desire for future fertility, condition of the remaining cervical tissue, and potential post-procedural complications. LEEP and CKC have been widely investigated in the initial management of cervical pathologies (7,8). However, majority of the studies mainly investigated the potential risk factors for persistent or residual disease and there has been lack of evidence comparing efficiency of these two methods in the management of residual disease after initial cervical conization. Recently, in a retrospective study, researchers evaluated the management of high-grade cervical lesions after conization and suggested re-conization without any recommendations specific to the conization approach (9). Nevertheless, it is still unclear whether LEEP or CKC procedure should be preferred in the subsequent management of residual disease in patients previously underwent LEEP treatment.

Therefore, in this study we aimed to investigate the outcomes of LEEP and CKC procedures in the subsequent management of surgical margin positivity after LEEP in patients with high grade CIN.

## Materials And Methods

### Patients and Study Design

The retrospective cohort study was approved by local ethics committee (Ref: 26/6/2016-18) and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. A database search was performed to identify patients who underwent LEEP between January 2012 and January 2017. Data were eligible for 1172 patients underwent LEEP due to high grade intraepithelial neoplasia. Of them 252 showed surgical margin positivity. Patients with insufficient clinical and surgical data, and post-conization follow-up records were excluded. Finally, a total of 147 patients that had surgical margin positivity and underwent either CKC or LEEP were included to the study. Surgical margin positivity was defined as the presence of high-grade CIN and / or squamous cell carcinoma (SCC) at surgical margins. Data including age, menopausal status, colposcopy findings, time between cytology and LEEP, HPV testing results, surgical complications (excessive bleeding, vaginal laceration), volume of excised cervical tissue (measured diameters: transverse, anterior-posterior and depth) and duration of conization procedure were collected for each patient. Postoperative follow up findings including cervical cytology and HPV co-Test results at 12 months after surgery were also recorded.

### Cervical Conization Procedures

Cervical conization procedures (LEEP and CKC) were performed in the standard dorsal lithotomy position under sterile conditions by gynecologic oncologists. For LEEP procedures, an appropriate size of insulated vaginal speculum with smoke evacuation system was used to improve the visualization of surgical field and prevent smoke inhalation. LEEP was carried out under outpatient anesthesia and CKC was carried out under general or spinal anesthesia. The size of wire loop electrode was selected based on the shape and diameter of cervical lesion noted previously during colposcopic examination. The uterine cervix was grasped at 11 o'clock position using a tenaculum forceps for better manipulation. Subsequently, the excisional procedure was carried out from left to right direction at once using blend cut mode. When the lesion was too large for single excision, LEEP procedure was accomplished in two steps and excised specimens were submitted separately as anterior and posterior lips. Following cervical conization, endocervical curettage (ECC) was performed in all cases. Hemostasis was established using a ball-headed electrode. All patients were observed postoperatively for a minimum of one hour until discharge without any complications.

For CKC procedure, a histerometer was initially placed into the endocervical canal to orient the surgeon to the depth and direction of the canal. A vasoconstricting solution of 1% lidocaine with 1:10,000 diluted epinephrine was administered to the cervix to establish local anesthesia and prevent excessive hemorrhage as well. Additionally, bilateral hemostasis sutures were placed at 3 and 9 o'clock prior to conization. Cervical conization was performed using a number 11 surgical blade with a custom made long and curved handle. All excised specimens were marked with a suture placed on 12 o'clock position to indicate its original excisional location.

**Histopathological Examination**

After surgical excision, the tissue diameters of transverse, anterior-posterior and depth were carefully measured and each of endocervical and ectocervical excisional margins were inked using different colors to determine the presence of residual disease on the surgical margins. Initially, all excised specimens were macroscopically examined for visible lesions. Subsequently, all collected specimens were formalin-fixed and paraffin embedded, sectioned and stained with hematoxylin and eosin (H&E). All histological sections were evaluated by an expert pathologist using diagnostic criteria defined by WHO classification. Surgical margin positivity and location of the residual disease were also recorded.

**Statistical analysis**

The data were analyzed with SPSS Statistics 17.0 software for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Normality distribution of the data were tested using Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Continuous variables were compared using independent sample t test and Mann-Whitney-U tests where suitable, whereas categorical variables were compared via chi-square test. When an expected value problem occurred Fisher's exact test was carried out. A binary logistic regression analysis was conducted to find risk factors for subsequent surgical margin positivity. The p value <0.05 was considered as statistically significant.

**Results**

Mean age of the patients underwent initial LEEP was 41. Baseline characteristics and clinical features of the patients that underwent LEEP and resulted in surgical margin positivity was summarized in Table 1. Of those 147 patients, 4 patients with microinvasive SCC and 1 patient with adenocarcinoma were also managed using LEEP or CKC for patients' preference and fertility desire. LEEP was performed in 76 patients and CKC performed in 71 patients for the subsequent management of the surgical margin positivity after initial LEEP.

**Table 1.** Baseline characteristics, and clinical and pathological features of patients underwent primary LEEP that resulted in surgical margin positivity.

Parameters	N (%) or mean±SD
Age (years)	41.6 ± 8
Menopausal Status	
<i>Premenopausal</i>	117 (78.5)
<i>Postmenopausal</i>	32 (21.5)
Cervical Smear Findings	
<i>Normal</i>	40 (26.8)
<i>ASC-US</i>	24 (16.1)
<i>ASC-H</i>	18 (12.1)
<i>AGUS</i>	1 (0.7)
<i>LSIL</i>	25 (16.8)
<i>HSIL</i>	39 (26.2)
<i>SCC</i>	2 (1.3)
Colposcopy Findings	
<i>Normal</i>	2 (1.3)
<i>Acetowhite epithelium</i>	128 (85.9)
<i>Mosaicism</i>	6 (4)
<i>Atypical Vascularization</i>	5 (3.4)
<i>Punctuation</i>	5 (3.4)
Colposcopic Biopsy Results	
<i>No biopsy</i>	35 (23.5)
<i>CIN1</i>	3 (2)
<i>CIN2</i>	51 (34.2)
<i>CIN3</i>	59 (39.6)
Smear to LEEP Duration (days)	76 (22-300)
LEEP Pathology Result	
<i>CIN2</i>	47 (32)
<i>CIN3</i>	95 (64)
<i>SCC</i>	4 (2.7)
<i>Adenocarcinoma</i>	1 (0.6)
Excisional Specimen Diameters (mm)	
<i>Transverse</i>	25 (10-55)
<i>Anterior-posterior</i>	18 (5-40)
<i>Depth</i>	9 (3-30)
HPV Positivity	
<i>Type 16</i>	86 (57.7)
<i>Type 18</i>	11 (7.4)
<i>Other types</i>	23 (15.4)
<i>Not assessed</i>	29 (19.4)
Location of Residual Disease	
<i>Endocervical Margin</i>	90 (39.6)
<i>Ectocervical Margin</i>	94 (63.1)
<i>Endocervical+Ectocervical Margins</i>	38 (25.5)
Duration of Primary LEEP (minutes)	11 ± 7

Data are presented as n (%), mean ± SD or median (range). ASC-US, atypical squamous cells-undetermined significance; ASC-H, atypical squamous cells-cannot exclude HSIL; AGS, atypical glandular cells; LSIL, low grade squamous intraepithelial lesion; HSIL, high grade squamous intraepithelial lesion; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; SCC, squamous cell carcinoma; HPV, human papilloma virus; LEEP, loop electrosurgical excision procedure.



Patient characteristics (age, menopausal status, HPV positivity) in LEEP and CKC groups were similar (Table 2). All diameters of the specimen were significantly higher in CKC group compared to LEEP group ( $p<0.05$ ). Surgical margin positivity was observed more frequently in LEEP group compared to CKC group ( $p<0.05$ ). Both endocervical margin positivity and ectocervical margin positivity were significantly higher in LEEP group. Number of excised pieces of specimen was also higher in LEEP group. However, duration of surgery was longer in CKC group. Complications including vaginal laceration, bleeding necessitating hospitalization, and pyometra due to cervical stenosis was similar between the two groups.

Abnormal cytology results encountered at one year after the procedures were observed in LEEP and CKC group with the rate of 3.9% and 8.5% respectively. One patient in LEEP group and one patient in CKC group were diagnosed with microinvasive SCC at the follow-up and the patients were managed with hysterectomy. Pyometra occurred in one patient after CKC possibly due to cervical stenosis. A systemic antibiotic treatment was given but hysterectomy was performed due to progression to sepsis. Patients showed persistent surgical margin positivity after secondary LEEP or CKC underwent LEEP (n=8), CKC (n=18) and hysterectomy (n=4).

**Table 2.** Comparison of LEEP and CKC groups in the management of residual disease after primary LEEP treatment

Parameters	LEEP Group (n=76)	CKC Group (n=71)	P-value
Age (years)	41.3 ± 8	41.5 ± 7.9	0.96
Menopausal Status			0.53
<i>Premenopausal</i>	62 (81.6)	55 (77.5)	
<i>Postmenopausal</i>	14 (18.4)	16 (22.5)	
Excisional Specimen Diameters (mm)			
<i>Transverse</i>	25 (10-50)	29 (10-50)	<b>0.045</b>
<i>Anterior-Posterior</i>	20 (5-35)	22 (10-30)	<b>0.001</b>
<i>Depth</i>	10 (2-20)	11 (3-30)	<b>0.007</b>
HPV Type			0.915
<i>HPV 16</i>	50 (73.5)	35 (70)	
<i>HPV 18</i>	6 (8.8)	5 (10)	
<i>Other types</i>	12 (17.6)	10 (20)	
Final Pathology			0.168
<i>CIN II</i>	20 (26.3)	10 (14.1)	
<i>CIN III</i>	52 (68.4)	59 (83.1)	
<i>SCC</i>	4 (5.3)	1 (1.4)	
<i>AC</i>	0 (0)	1 (1.4)	
Surgical Margin			<b>0.002</b>
<i>Negative</i>	53 (69.7)	64 (90.1)	
<i>Positive</i>	23 (30.3)	7 (9.9)	
Endocervical Margin			<b>0.001</b>
Negative	57 (75)	67 (94.4)	
Positive	19 (25)	4 (5.6)	
Ectocervical Margin			<b>0.048</b>
Negative	65 (85.5)	68 (95.8)	
Positive	11 (14.5)	3 (4.2)	
Number of excised tissue pieces			<b>0.003</b>
<i>1</i>			
<i>&gt;1</i>	52 (68.4)	63 (88.7)	
	24 (31.6)	8 (11.3)	
Duration of Surgery (minutes)	15 (5-60)	35 (15-105)	<b>&lt;0.001</b>
Complications			
<i>Excessive Bleeding</i>	2 (2.6)	7 (9.9)	0.246
<i>Vaginal laceration</i>	3 (3.9)	0 (0)	0.089
<i>Pyometra</i>	0 (0)	1 (1.4)	0.483
Abnormal Cytology	3 (3.9)	6 (8.5)	0.315
HPV Persistence	5 (6.6)	8 (11.3)	0.317
Invasive Disease at Follow up	1 (1.3)	1 (1.4)	1.000

Data are presented as n (%), mean ± SD or median (range). CIN, cervical intraepithelial neoplasia; SCC, squamous cell carcinoma; AC, Adenocarcinoma; HPV, human papilloma virus; LEEP, loop electro-surgical excision procedure.



Binary logistic regression analysis revealed that LEEP conization was an independent risk factor for subsequent surgical margin positivity after an initial LEEP that resulted in margin positivity (OR:4.33 95% CI:1.59-11.7). Analysis of risk factors for subsequent surgical margin positivity was shown on Table 3.

**Table 3.** Factors Effecting Subsequent Margin Positivity After Primary LEEP in Patients with High-Grade Cervical Dysplasia

	B	OR (95% CI)	p
Age	0.00	1.00 (0.92-1.07)	0.994
Menopause			
Premenopause	Reference		
Postmenopause	-0.49	0.60 (0.14-2.61)	0.504
Surgical Procedure			
CKC	Reference		
LEEP	1.46	4.33 (1.59-11.7)	<b>0.004</b>
Endocervical Margin			
Negative	Reference		
Positive	-0.27	0.75 (0.25-2.23)	0.616
Ectocervical Margin			
Negative	Reference		
Positive	-0.35	0.70 (0.23-2.13)	0.532
Diameter of Specimen			
AP	-0.19	0.82 (0.39-1.70)	0.824
T	0.55	1.74 (0.60-5.03)	0.305
D	-0.38	0.68 (0.25-1.82)	0.448
Number of Sweeps			
I	Reference		
>I	0.39	1.47 (0.49-4.41)	0.485

AP: Antero-posterior, T: Transverse, D: Depth

**Discussion**

The ultimate goal of conization procedures is providing clear surgical margins. Although cervical conization has been used successfully in the treatment of cervical lesions, residual disease is still an important issue and repeat conization is the generally suggested option. The current study investigated the outcomes of LEEP and CKC in the management of subsequent surgical margin positivity and CKC seemed to be better in providing less frequent positive surgical margins. Furthermore, LEEP was found to be an independent risk factor for subsequent margin positivity.

Following the introduction of LEEP, CKC has become less preferable mainly due to higher cost, requirement of general or spinal anesthesia in most cases and higher risk of surgical complications (10). Regarding surgical margin positivity after cervical conization, although in some studies lower recurrence rates of high-grade lesion after CKC have been reported, some studies showed no significant difference between LEEP and CKC (11).

In previous studies, cervical conization procedures were mainly evaluated for the initial management of cervical lesions. Following initial conization procedure, subsequent approach for the treatment of residual disease were mostly reported as LEEP or hysterectomy (8,9,12). In a randomized trial investigating residual disease after cervical conization, researchers repeated the same procedure used for initial treatment (2).

Larger diameters provided with CKC in the current study may be the explanation of lower frequency of surgical margin positivity in CKC group. Similarly, Munro et. al reported that depth of specimen was significantly higher with CKC compared to LEEP (13). A previous cervical tissue removal may result in cervicovaginal adhesions and distortion of remaining cervical tissue. Furthermore, the border of neighboring tissues like bladder and rectum may be vague. Removal of enough tissue from cervix with a stable wire loop may be difficult with securing bladder and rectum. However, a scalpel helps the surgeon in managing excision of distorted cervical tissue providing safe distance from neighboring tissues and a more radical excision. Larger diameters of excised specimen in the current study in CKC group compared to LEEP proved effectiveness of CKC in providing better surgical margin results. Although the difference did not reach statistical significance due to limited number, all of the vaginal injuries were in LEEP group. Technically smoke generated by electrosurgical device and cervicovaginal adhesions may be the cause of these injuries. Similar to previous studies (13) number of excised specimens were higher in LEEP group. This result was associated with bigger size of cervix that a wire loop was not able to cover whole cervix. However, inability of a wire loop to cover a cervix that was reduced in volume by a previous LEEP made it less likely to occur. Instead, increased number of excised tissue encountered during second LEEP may be associated with unbalanced and inappropriate removal of cervix in previous LEEP that was also a contributor of surgical margin positivity. Although less frequently observed, excision of the cervical tissue in multiple pieces was also occurred in CKC group. The possible explanation was that a healing tissue including granulation after initial LEEP had less tissue strength as a result traction applied during CKC may result in tissue tears easily when compared to a tissue that had no previous procedure. Ayhan et. al showed that increased number of excised specimens were a risk factor for residual disease (14). In the current study number of excised specimen was not found to be a risk factor for surgical margin positivity. However, an intact excised specimen in one piece is known to be ideal and this may be regarded as a superiority of CKC over LEEP.

Complications, particularly major bleeding was reported to occur more frequently in CKC compared to LEEP (15). On the other hand, vaginal injuries were reported to be more common with LEEP (16). The frequency of major bleeding was slightly higher in CKC group though no statistical significant difference was found. Larger excisional volume of cervix may be the cause of major bleeding observed in CKC group.

From different point of view, a less radical excision during LEEP may be related with a slightly lower frequency of bleeding compared to CKC. Cervical stenosis was reported to occur rarer than 1 % after CKC (17). Hematometra and pyometra are possible adverse outcomes. Similarly in the current study pyometra after CKC observed in one patient and further management was hysterectomy because of unresponsiveness to systemic antibiotherapy.

Cumulative recurrent or persistent disease after conization were reported to be 24% between 5 and 50 months follow up period (18). However, recurrent or persistent disease were not confirmed by histology. Recurrent CIN II-III that observed in 6% of the LEEP group and in 11% of the CKC group were remarkably less than reported by Malapati et. al. Histologic confirmation of recurrences and follow-up time limited to one year were the causes of lower rate of recurrent disease compared to their study. The occurrence of cervical cancer after conization due to high grade cervical dysplasia was reported to be as low as 0.3% (18). The incidence was slightly higher in the current study was due to inclusion of solely margin positive patients after initial LEEP. A relationship between route of conization and recurrent invasive disease could not be reachable on the basis of our results. However, the relationship was less likely to be with route of conization because invasive diseases in CKC and LEEP groups occurred after hysterectomy.

One limitation of our study was its retrospective nature. Another limitation was that we could not provide other potential complications of conization procedures such as pregnancy-related issues (miscarriage, preterm labor, etc.). However, our main goal was to investigate the success rates of conization procedures for achieving negative surgical margins. Additionally, our study has strengths of systematic design and balanced number of patients in study groups. Postoperative follow-up data including HPV testing and recurrent, persistent disease were other strengths of our study.

In conclusion, our results showed that LEEP was an independent risk factor for subsequent margin positivity and CKC showed less surgical margin positivity with the same complication rates, recurrent, persistent, invasive disease in the management of margin positivity after initial LEEP.

## References

1. Keijser KG, Kenemans P, Petronella HTH, Schijf CP, Vooijs GP, Rolland R. Diathermy loop excision in the management of cervical intraepithelial neoplasia: diagnosis and treatment in one procedure. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;166(4):1281-7.
2. Duggan BD, Felix JC, Muderspach LI, Gebhardt JA, Groshen S, Morrow CP, et al. Cold-knife conization versus conization by the loop electrosurgical excision procedure: a randomized, prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(2 Pt 1):276-82.
3. Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, Whittaker L, Rhodes-Morris H, Silva E. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstetrics & Gynecology*. 1998;92(5):737-44.
4. Felix JC, Muderspach LI, Duggan BD, Roman LD. The significance of positive margins in loop electrosurgical cone biopsies. *Obstetrics & Gynecology*. 1994;84(6):996-1000.
5. Kietpeerakool C, Khunamornpong S, Srisomboon J, Siriaunkgul S, Suprasert P. Cervical intraepithelial neoplasia II-III with endocervical cone margin involvement after cervical loop conization: Is there any predictor for residual disease? *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2007;33(5):660-4.
6. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltzis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *International journal of cancer*. 2006;118(8):2048-55.
7. Park J-Y, Lee KH, Dong SM, Kang S, Park S-Y, Seo S-S. The association of pre-conization high-risk HPV load and the persistence of HPV infection and persistence/recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after conization. *Gynecologic oncology*. 2008;108(3):549-54.
8. Ayhan A, Tuncer HA, Reyhan NH, Kuscu E, Dursun P. Risk factors for residual disease after cervical conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 and positive surgical margins. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;201:1-6.
9. Dou Y, Zhang X, Li Y, Wang F, Xie X, Wang X. Triage for management of cervical high-grade squamous intraepithelial lesion patients with positive margin by conization: a retrospective analysis. *Frontiers of Medicine*. 2017:1-6.
10. Turner M, Rasmussen M, Flannelly G, Kelehan P, Lenehan P, Murphy J. Outpatient loop diathermy conization as an alternative to inpatient knife conization of the cervix. *The Journal of reproductive medicine*. 1992;37(4):314-6.
11. Leguevaque P, Motton S, Decharme A, Soulé-Tholy M, Escourrou G, Hoff J. Predictors of recurrence in high-grade cervical lesions and a plan of management. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2010;36(11):1073-9.
12. Kim H-J, Kim K-R, Mok JE, Nam JH, Kim YT, Kim YM, et al. Pathologic risk factors for predicting residual disease in subsequent hysterectomy following LEEP conization. *Gynecologic oncology*. 2007;105(2):434-8.
13. Munro A, Leung Y, Spilsbury K, Stewart C, Semmens J, Codde J, et al. Comparison of cold knife cone biopsy and loop electrosurgical excision procedure in the management of cervical adenocarcinoma in situ: What is the gold standard? *Gynecologic oncology*. 2015;137(2):258-63.
14. Ayhan A, Tuncer HA, Reyhan NH, Kuscu E, Dursun P. Risk factors for residual disease after cervical conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 and positive surgical margins. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;201:1-6.
15. Oyesanya OA, Amerasinghe C, Manning ED. A comparison between loop diathermy conization and cold-knife conization for management of cervical dysplasia associated with unsatisfactory colposcopy. *Gynecologic oncology*. 1993;50(1):84-8.
16. Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y, et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2016;132(3):266-71.
17. Grund D, Köhler C, Krauel H, Schneider A. A new approach to preserve fertility by using a coated nitinol stent in a patient with recurrent cervical stenosis. *Fertility and sterility*. 2007;87(5):1212. e13- e16.
18. Malapati R, Chaparala S, Cejtin HE. Factors influencing persistence or recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure. *Journal of lower genital tract disease*. 2011;15(3):177-9.

## Frequency and Effects of Aeroallergens in Children With Rhinitis Symptoms

### Rinit Semptomları Olan Çocuklarda Aeroalerjenlerin Sıklığı ve Etkileri

Özge ATAY\* 0000-0002-7673-3601

Demet CAN\*0000-0002-1258-9348

\* Department of Pediatric Immunology and Allergy, Dr. Behçet Uz Child Disease and Pediatric Surgery Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

**Yazışma Adresi:** Özge ATAY

Dr. Behçet Uz Child Disease and Pediatric Surgery

Training and Research Hospital

E-mail: [dr\\_ozge@hotmail.com](mailto:dr_ozge@hotmail.com)

Geliş Tarihi: 22.05.2023

Kabul Tarihi: 21.06.2023

#### Abstract

**Introduction:** Chronic rhinitis in children is very common and the majority of it is allergic rhinitis (AR). However, in some children with AR symptoms, aeroallergen sensitivity cannot be detected and it is defined as local AR. In this study, it was aimed to determine the aeroallergen sensitivities of children with chronic rhinitis symptoms and the effect of AR treatment.

**Material and Method:** Patients aged 2-18 years with chronic rhinitis symptoms were evaluated retrospectively. Clinical and laboratory findings of the patients were recorded. The symptom severity of the patients before and after treatment was evaluated objectively using visual analog scale (VAS).

**Results:** Our study included 320 children with chronic rhinitis, 180 (56.3%) of whom were boys, with a median age of 7 (min-max: 2-18). Ocular symptoms were found in 17.2% of the patients, and adenoid hypertrophy in 14.7%. Skin prick test was positive in 181 (56.6%) patients. Sneezing was more frequent and total IgE level and absolute eosinophil count were higher in aeroallergen-sensitive groups. There was a significant decrease in the VAS scores of the patients after AR treatment.

**Discussion:** Sneezing, total IgE levels and absolute eosinophil count may predict aeroallergen sensitivity in children with symptoms of chronic rhinitis. AR treatment has been beneficial in our patients, whether atopic or not. In patients whose treatment response is not sufficient, it will be beneficial to seek the opinion of ophthalmologists and otorhinolaryngologists in terms of possible complications and to differentiate non-allergic rhinitis.

**Keywords:** Aeroallergen, allergic rhinitis, asthma, atopic dermatitis, visual analog scale

#### Öz

**Giriş:** Çocuklarda kronik rinit çok yaygındır ve çoğunluğu alerjik rinit (AR) 'dir. Bununla birlikte, AR semptomları olan bazı çocuklarda, aeroalerjen duyarlılığı tespit edilemez ve lokal AR olarak tanımlanır. Bu çalışmada, kronik rinit semptomları olan çocukların aeroalerjen duyarlılıklarını ve AR tedavisinin etkisini belirlemek amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Kronik rinit semptomları olan 2-18 yaş arasındaki hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara ait klinik ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası semptom şiddetleri objektif olarak görsel analog skorları (VAS) ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza ortancası 7 yaş (min-max: 2-18) olan, 180 (%56,3)'i erkek 320 çocuk dahil edildi. Hastalarda en sık nazal semptom burun akıntısı (%78,8) idi. Hastaların %17,2'sinde göz semptomları, %14,7'sinde adenoid hipertrofisi saptanmıştı. Hastaların 181'inde (%56,6) deri prick test pozitif saptandı. Aeroalerjen duyarlı gruplarda hapşırma daha sık ve total IgE düzeyi, absölv eozinofil sayısı daha yüksekti. AR tedavisi sonrasında hastaların VAS skorlarında anlamlı düşüş saptandı.

**Tartışma:** Hapşırma, total IgE seviyeleri ve mutlak eozinofil sayısı, kronik rinit semptomları olan çocuklarda aeroalerjen duyarlılığını öngörebilir. AR tedavisi, atopik olsun ya da olmasın hastalarımızda faydalı olmuştur. Tedavi yanıtı yeterli olmayan hastalarda, olası komplikasyonlar açısından oftalmologların ve otorinolarenologların görüşünü aramak ve alerjik olmayan riniti ayırt etmek faydalı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Aeroalerjen, Alerjik Rinit, Astım, Atopik Dermatit, Görsel Analog Ölçek

## Introduction

Rhinitis is defined as the duration of nasal symptoms such as rhinorrhea, sneezing, nasal obstruction and itching due to inflammation of the nose for two or more consecutive days. Allergic rhinitis (AR) is a mucosal inflammation that develops as a result of a hypersensitivity reaction to substances entering the nose through the airway. Local AR (LAR) is a type of chronic rhinitis that cannot be demonstrated by laboratory findings of systemic allergic inflammation (specific IgE and SPT), but is characterized by limited inflammation in the nasal mucosa with allergens and AR symptoms are seen (1,2). AR is among the most common diseases worldwide and often persists throughout life. According to individual reports, the prevalence of AR is estimated to be approximately 2-25% in children (3,4). The classic nasal symptoms of AR may be accompanied by ocular symptoms such as itching, redness and watering of the eyes. In addition, asthma coexistence and symptoms are common in patients with AR (5). Various scorings such as symptom score and visual analog scale (VAS) are used to objectively evaluate AR symptoms. Intranasal corticosteroids are among the most effective treatment regimens (6,7).

In our study; It was aimed to determine the clinical features and aeroallergen sensitivities of patients presenting with rhinitis symptoms, to identify comorbidities and to objectively evaluate their response to treatment regimens.

## Material-Methods

### Population and definitions of diagnosis

The retrospective cross-sectional study was performed in the Pediatric Allergy outpatient clinics of SBU Izmir Dr. Behçet Uz Pediatrics and Surgery Training and Research Hospital, between 15.03.2022 and 01.03.2023.

Patients with rhinitis symptoms, aged 2-18 years, who underwent skin prick test (SPT) were included in the study. The diagnosis of AR was defined according to ARIA guidelines (8).

Patients were considered to have intermittent AR if the symptoms were observed less than 4 days a week or less than 4 weeks, and persistent AR if the symptoms were more than 4 days a week or longer than 4 weeks, depending on the duration of the symptoms. They were grouped as seasonal AR or perennial AR according to the period in which they were symptomatic (2). Patients with seasonal symptoms were divided into 2 groups according to symptom times as spring-summer and autumn-winter periods.

VAS (visual analog scale) score, which is a symptom scoring method, was used to measure AR severity objectively. AR symptom severity was graded from 0 (no symptoms) to 10 (most severe symptom) using the VAS. The scores made by the parents under the age of 12 and by the patients above the age of 12 were recorded. Patients with a VAS score of <5 were considered mild, and patients with a VAS score of ≥6 were considered to have moderate-severe AR (7).

The presence of bronchial asthma, atopic dermatitis (AD), and chronic urticaria were investigated in the patients. According to the Global Initiative for Asthma (GINA) guideline for the diagnosis of asthma and the revised Hanifin and Rajka criteria for the diagnosis of AD, chronic urticaria was defined in the presence of urticaria lasting longer than 6 weeks (9-11).

The treatments of the patients were arranged in line with the ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma) guideline recommendations (12). VAS scores of the patients were evaluated just before and 1 month after AR treatment.

Patients who were evaluated by an otorhinolaryngologist before AR treatment and who were found to have adenoid hypertrophy (AH) by lateral cephalography and/or flexible nasal endoscopy were determined.

### Skin Prick Test

The SPT results of the patients at the time of their application to our outpatient clinic were recorded. In SPT; Pollens (Grasses, *Artemisia vulgaris*, *Betula alba*, *Olea europaea*); house dust mites (*Dermatophagoides pteronysinus*, *Dermatophagoides farinae*); animal allergens (*Felis domesticus*, *Canis familiaris*, *Blatella germanica*); mold allergen (*Alternaria alternata*) was used (Alk-Abello®, Hørsholm, Denmark). SPT was considered positive if the induration diameter of any allergen was 3 mm or more. If two or more allergen sensitivities were detected, the patient was considered polysensitive.

**Ethics committee**

Approval was obtained from İzmir Katip Çelebi University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (Decision number: 2023/0075).

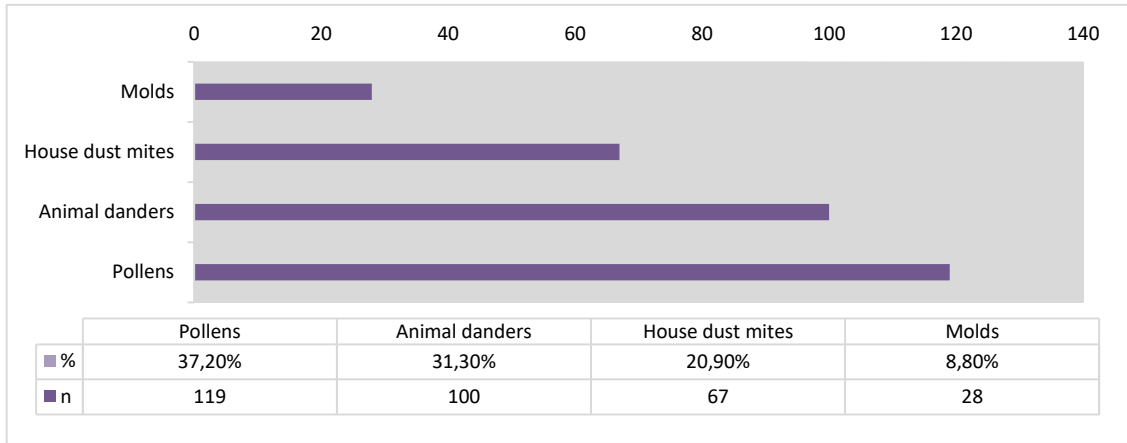
**Statistical analysis**

The Kolmogorov-Smirnov test of normality was performed to select the statistical methods to be used. If any of the groups did not meet the normality assumption, non-parametric test methods were chosen. Pearson chi-square test was used to compare categorized data. Wilcoxon Signed Rank Test was used to examine whether the variation between AR pre-treatment and post-treatment symptom scores was significant. Statistical analysis of the study was performed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25, and the statistical significance limit was determined as  $p \leq 0.05$ .

**Results**

A total of 320 pediatric patients, 180 (56.3%) of whom were male, with a median age of 7 (min-max: 2-18) were included in our study. The most common symptoms of the patients are respectively; nasal discharge (78.8%) and nasal congestion (68.8%). The symptoms were more frequent in the season 200 (62.5%), and in 105 (52.5%) of these patients, symptoms were evident in the spring-summer season. Of the patients, 182 (56.9%) had a first-degree family member with a diagnosis of allergic disease, 70 (21.9%) had a furry pet in their home, and 100 (31.1%) had a smoking parent. Adenoid hypertrophy was detected in 47 (14.7%) of 74 (23.1%) patients evaluated by an otorhinolaryngologist. While 26 (8.1%) patients had a history of adenoidectomy, 220 (68.8%) patients had never been evaluated by an otorhinolaryngologist before. The symptoms were more persistent in patients with AH than in patients without AD ( $p=0.034$ ).

SPT was positive in 181 (56.6%) patients and 143 (44.7%) patients were polysensitized. Figure 1 shows the distribution of aeroallergen detected by SPT.



**Figure 1:** Distribution of aeroallergens detected by the Skin Prick Test

Demographic, clinical and laboratory findings of the patients are summarized in Table 1.

**Table 1:** Demographic, clinical and laboratory findings of patients according to allergen sensitivity

		SPT		P	Total
		Positive	Negative		
Sex n (%)	Male	109 (34.1)	71 (22.2)	0.102	180 (56.3)
	Female	72 (22.5)	68 (21.2)		140 (33.7)
Median Age (min-max)		8 (2-18)	6 (2-17)	<0.001	7 (2-18)
Seasonal AR n (%)		117 (36.6)	83 (25.9)	0.415	200 (62.5)
Perennial AR n (%)		64 (20)	56 (17.5)		120 (37.5)
Persistent AR n (%)		134 (41.8)	85 (26.6)	0.014	219 (68.4)
Intermittent AR n (%)		47 (14.7)	54 (16.9)		101 (31.6)
Symptoms n (%)	Sneezing	108 (33.7)	56 (17.5)	0.001	164 (51.2)
	Nasal obstruction	107 (33.5)	113 (35.3)	0.005	220 (68.8)
	Rhinorrhea	136 (42.5)	116 (36.3)	0.071	252 (78.8)
	Nasal itching	59 (18.4)	30 (9.4)	0.029	89 (27.8)
Ocular symptoms n (%)		34 (10.6)	21 (6.6)	0.388	55 (17.2)
Total IgE (IU/mL) median (min-max)		262 (5.8-2920)	60.9 (2.86-1706)	<0.001	147 (2.86-2920)
AEC (cells/ $\mu$ L) median (min-max)		380 (5.7-1410)	60.9 (2.86-1706)	<0.001	310 (5.7-1410)
Adenoid hypertrophy n (%)		19 (5.9%)	28 (8.8%)	0.215	47 (14.7%)
Asthma n (%)		57 (17.8)	41 (12.8)	0.701	98 (30.6)
Pre-treatment VAS score median (min-max)		7 (1-10)	6 (0-10)	0.055	6 (0-10)
Post-treatment VAS score median (min-max)		3 (0-10)	3 (0-9)	0.944	3 (0-10)

AEC, absolute eosinophil count; AR, Allergic rhinitis; SPT, Skin prick test; VAS, visual analog scale

AR symptoms were evaluated according to aeroallergens. Nasal congestion, nasal itching, and sneezing were significantly more common in patients with pollen sensitivity than those without (respectively;  $p=0.014$ ,  $p=0.022$ ,  $p=0.001$ ).

Sneezing was more frequent in house dust mite sensitive patients than in non-sensitive patients ( $p=0.017$ ). However, there was no difference in terms of other symptoms ( $p>0.005$ ). While sneezing was more frequent in mold sensitive patients than in non-sensitive patients, congestion was rarer (respectively;  $p=0.008$ ,  $p<0.001$ ). Sneezing was more frequent in animal dander sensitive patients than in non-sensitive patients ( $p=0.035$ ), and no significant difference was found in terms of other symptoms ( $p>0.05$ ). In terms of AR symptom time (seasonal/perennial), there was no difference between the groups that were sensitive to aeroallergens and those that were not ( $p>0.05$ ).

AD was significantly more common in pollen sensitive patients than in non-sensitive patients ( $p=0.042$ ). No similar difference was found for other allergens ( $p>0.005$ ). In 30 of 43 patients with AD, symptoms were present more frequently in the spring-summer period ( $p=0.013$ ).

There was no difference between the allergen-sensitive and non-sensitive groups in terms of the presence of asthma and accompanying eye symptoms ( $p>0.005$ ). Patients with ocular symptoms were older than those without age [median 8 (min-max:3-17) vs median 7 (min-max:2-18),  $p=0.009$ ]. No similar relationship was found for asthma patients ( $p=0.778$ ). Appropriate AR treatment was arranged in all of the patients, and information was given about the precautions for allergens in aeroallergen-sensitive patients. The most frequently preferred treatment regimens in patients are shown in Table 2.



**Table 2:** Preferred AR treatment regimens in patients

Treatment	n	%
INCS	88	27,5
INCS+LTRA	56	17,5
INCS+Anti H1	62	19,4
INCS+LTRA+ Anti H1	36	11,3
AS needed Anti H1	47	14,7
LTRA	18	5,6
LTRA+ Anti H1	13	4,1

AR, Allergic rhinitis; Anti H1, H1-antihistamines; INCS, intranasal corticosteroid; LTRA, Leukotriene receptor antagonists

Pre-treatment VAS scores were significantly lower in patients with asthma than in those without asthma. Post-treatment VAS scores were significantly higher in patients with adenoid hypertrophy than in patients without (Table 3).

**Table 3:** VAS scores before and after treatment in comorbid diseases

Group		Pre-treatment VAS median (min-max)	P	Post-treatment VAS median (min-max)
With asthma	Yes	6 (2-10)	0.021	3 (0-9)
	No	7 (0-10)		3 (0-10)
With adenoid hypertrophy*	Yes	7 (3-10)	0.563	5 (0-10)
	No	6 (2-10)		3 (0-7)

VAS, visual analog scale

\*For 74 patients evaluated by an otorhinolaryngologist

Post-treatment VAS scores in the patient groups were significantly lower than before treatment (Table 4).

**Table 4:** Comparison of VAS scores before and after AR treatment in groups

Group	VAS median (min-max)		P
	Pre-treatment	Post-treatment	
Non-atopic	6 (0-10)	3 (0-9)	<0.001
Pollen sensitive	7 (1-10)	3 (0-10)	<0.001
Animal dander sensitive	6 (2-10)	3 (0-6)	<0.001
House dust mite sensitive	6 (2-10)	3 (0-6)	<0.001
Mold sensitive	7 (2-10)	3.5 (0-7)	<0.001
With adenoid hypertrophy	7 (3-10)	5 (0-10)	<0.001
With asthma	6 (2-10)	3 (0-9)	<0.001

VAS, visual analog scale

**Discussion**

In our study, SPT positivity was found in 56.6% of 320 pediatric patients aged 2-18 years who applied to our outpatient clinic with rhinitis symptoms. The most common nasal symptoms were runny nose and congestion. Eye symptoms were accompanying in advancing ages. Pollens were the most frequently detected aeroallergens. Total IgE and AES levels were significantly higher in allergen-sensitive groups compared to non-sensitive groups. 30.6% of the patients had asthma, 14.7% had AH, and 13.4% had AD. The most commonly preferred treatment regimen was intranasal corticosteroids. After the treatment, the VAS scores of the patients decreased significantly.

Nasal congestion, runny nose, itchy nose, and sneezing are symptoms of AR (5). Eye pruritus, eye watering, photophobia and eye redness can also be seen in patients with allergic rhinitis. It has been reported that these symptoms are mostly accompanied by patients with pollen sensitivity (13). Similarly, nasal congestion, nasal itching and sneezing were common in our pollen sensitive patients. In particular, sneezing was significantly more frequent in all aeroallergen-sensitive patients compared to non-sensitive patients. This made us think about the possibility that allergen sensitivity may accompany, especially in patients with sneezing complaints.

It has been reported that 20% of cases with AR have seasonal, 40% perineal, and 40% seasonal exacerbation of perennial rhinitis (14). Since the majority of patients with AR are polysensitized, it has been reported that symptoms generally develop throughout the year (15). About half of our patients were polysensitized by allergens, and despite this, seasonal symptoms were described in 62.5%. We thought that our frequent pollen sensitivity might be effective in this.

In perineal allergic rhinitis, indoor inhaled allergens such as house dust mites, molds, cockroaches and animal dander are most frequently blamed, while in seasonal allergic rhinitis various outdoor allergens such as pollens and molds are responsible (15). In our study, no difference was found between the SPT positive and negative patient groups in terms of symptom time. We thought that this was due to the fact that local allergic rhinitis cases could not be differentiated because they were SPT negative.

In international studies, it has been reported that more than half of pediatric patients with AR are polysensitized and they are most susceptible to house dust mites (16-18). In a study from Alanya region of Turkey, DPT positivity was found in 44% of pediatric patients presenting with AR symptoms, and sensitivity to house dust mites was reported most frequently (18). In a different study from Turkey, the most common pollen sensitivity was found in patients, and DPT was reported to be positive in 71.1% (19). Although we found allergen sensitivity and polysensitization rates in our AR patients, similar to the literature; pollen and animal dander sensitivities were prominent in our study, unlike other studies. We think that the geographical region we live in and our society, where pets are common, make a difference.

In a study evaluating children aged 6-12 years, the most common diseases accompanying AR were reported as conjunctivitis (53.6%), asthma (49.5%), AD (40%), and AH (17.3%) (20). In a recent study, 15-38% of patients with AR were found to be accompanied by asthma (5). In our study, 30.6% of our patients had asthma, 14.7% had AH, 13.4% had AD, and 17.2% had conjunctivitis. In our study, we thought that ocular findings were not accompanied or could not be fully expressed due to the evaluation of younger age groups. Pre-treatment VAS scores were significantly lower in patients with asthma than in those without asthma. This suggested that inhaled corticosteroid therapy may be beneficial in AR symptoms as well as asthma symptoms.

The association of AR and AD has been reported frequently in the past. It is known that patients with AD may develop sensitivities to mites, pollen, animal dander and mold, and the possibility of developing other allergic diseases increases. It has been emphasized that house dust mites are the most common aeroallergen associated with AD patients due to their protease activities (21-23). In our study, pollen sensitivity was significantly common in patients with AR accompanying AD. There was no difference in terms of other allergens. The fact that the symptoms are mostly in the spring-summer period in AD patients revealed the relationship between pollen and AD.

Although the relationship between AR and AH is not fully known, it has been thought that allergen sensitivity may change the immunological response in adenoid tissue (24). In a study evaluating children aged 6-12 years with AR, AH was found in 17.3% of children (20). In addition, it has been reported that as the adenoid volume increases in pediatric patients with rhinitis symptoms, the severity of the symptoms also increases (25). In our study, we did not find any difference between the groups in terms of the presence of AH and positivity of SPT. In our patients with AH, the symptoms were more persistent. While there was no significant difference in pre-treatment VAS scores in patients with AH compared to those without it, VAS scores were significantly higher in patients with AH after treatment. However, we found that patients with AH partially benefited from AR treatments.

In the treatment of AR; second generation antihistamines, mast cell stabilizers, leukotriene receptor antagonists, nasal topical steroids are used. Elimination of possible allergen contact and specific immunotherapy in suitable patients are alternative treatments. In addition, surgical treatment can be preferred in suitable cases where medical treatment is insufficient (21). Intranasal corticosteroids and H1-antihistamine, LTRA combinations were mostly preferred in the treatment of our patients. We found that VAS scores decreased significantly in our patients after treatment. Since we responded to treatment regardless of atopy, we thought that patients with LAR were quite common. Patients who could not get the desired response despite appropriate treatment and allergen precautions in susceptible patients were referred to otorhinolaryngologists in terms of possible complications and differential diagnoses.

The biggest shortcoming of our study is the retrospective design. Without systemic atopy, LAR patients characterized by regional specific IgE production by nasal Th2 lymphocytes and a positive nasal allergen challenge test could not be distinguished.

#### **Conclusion**

AR and its comorbidities are very important in terms of the burden it brings to both personal and social life, and it should not be ignored. Early diagnosis can be achieved by increasing the awareness of physicians and patients on this issue. The development of comorbid conditions can be prevented and/or the severity of the disease can be reduced, especially with the detection of the possible allergen and the precautions to be taken and appropriate treatment. For this reason, it would be beneficial to give importance to sneezing symptom and biomarker high AEC and T. IgE levels, which can be distinctive for AR cases. In addition, we believe that it would be appropriate to seek the opinion of ophthalmologists in order to evaluate the presence of ocular symptoms in young age groups in terms of possible comorbidities, and the opinion of otorhinolaryngologists in cases with persistent symptoms and inadequate response to treatment. There is still a need for practical diagnostic tests to differentiate between nonallergic rhinitis and local allergic rhinitis.

**References**

1. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy* 2015;70:474-94.
2. Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001;108(5):147-334.
3. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63(86):8-160.
4. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
5. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017;140(4):950-958.
6. Lee DKC, Jackson CM, Soutar P, et al. Effects of single or combined histamine H1-receptor and leukotriene CysLT1-receptor antagonism on nasal adenosine monophosphate challenge in persistent allergic rhinitis. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2004;57:714-9.
7. Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy* 2007;62(4):367-72.
8. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, et al. World Health Organization Collaborating Center for Asthma and Rhinitis. Allergic Rhinitis and its impact on asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012;130:1049-62.
9. Becker AB, Abrams EM. Asthma guidelines: the Global Initiative for Asthma in relation to national guidelines. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2017;17(2):99-103.
10. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003;49(6):1088-95.
11. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/ WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73(7):1393-1414.
12. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group, Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2020;145(1):70-80.e3.
13. Şimşek Y, Yılmaz Ö, Yüksel H. Allergic Rhinitis. *Asthma Allergy Immunology* 2018;16:59-69.
14. Di Lorenzo G, Pacor ML, Amodio E, Leto-Barone MS, et al. Differences and Similarities between Allergic and Nonallergic Rhinitis in a Large Sample of Adult Patients with Rhinitis Symptoms. *International archives of allergy and immunology* 2011;155:263-70.
15. Riediker M, Monn C, Koller T, Stahel WA, Wuthrich B. Air pollutants enhance rhinoconjunctivitis symptoms in pollen allergic individuals. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2001;87:311-318.
16. Visitsunthorn N, Chaimongkol W, Visitsunthorn K, Pacharn P, Jirapongsananuruk O. Great flood and aeroallergen sensitization in children with asthma and/or allergic rhinitis. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* 2018;36(2):69-76.
17. Lee KS1, Yum HY2, Sheen YH3, et al. Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease (KAPARD) Work Group on Rhinitis. *Allergy, Asthma & Immunology Research* 2017;9(1):70-78.
18. Şahin C. Our skin prick test results in patients who applied with allergic rhinitis symptoms in Alanya district and its surrounding South Mediterranean area. *Praxis of Otorhinolaryngology* 2020; 8(1): 17-21.
19. Kökoğlu K, Kutlu Ö. Evaluation of allergic rhinitis patients and their skin prick test results in Kayseri province. *Praxis of Otorhinolaryngology* 2020;8(3): 137-144.
20. Ibáñez MD, Valero AL, Montoro J, Jauregui I, Ferrer M, Dávila I, Bartra J, Del Cuavillo A, Mullol J, Sastre J. Analysis of comorbidities and therapeutic approach for allergic rhinitis in a pediatric population in Spain. *Pediatric Allergy and Immunology* 2013;24(7):678-84. doi: 10.1111/pai.12126.
21. Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, et al, Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020. *Allergology International* 2020 Jul;69(3):331-345.
22. Čelakovská J, Ettlrová K, Ettl K, Vaněčková J, Bukač J. Sensitization to aeroallergens in atopic dermatitis patients: association with concomitant allergic diseases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2015;29(8):1500-5.
23. Bumbacea RS, Corcea SL, Ali S, Dinica LC, Fanfaret IS, Boda D. Mite allergy and atopic dermatitis: Is there a clear link? (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine* 2020;20(4):3554-3560.
24. Criscuoli G, D'Amora S, Ripa G, et al. Frequency of surgery among children who have adenotonsillar hypertrophy and improve after treatment with nasal beclomethasone. *Pediatrics* 2003; 111:236-8.
25. Alicura TS, Arslan H, Toptaş G, Keseroğlu K, Öcal B, Saylam G. The relationship between adenoid hypertrophy and allergic rhinitis: Is adenoid volume effective? *Elektronik Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 2019;18(3):173-177.

## ***Başarısız ERKP Nedeni ile Opere Edilen Hastalarda Cerrahi Sonuçlarımız: Tek Merkez Deneyimi***

## ***Our Surgical Outcomes in Patients Operated For Failed ERCP: Single Center Experience***

Haldun KAR\*0000-0001-7710-0665

Hakan ÇAMYAR\*\*0000-0003-0895-9462

Feyyaz GÜNGÖR\*\*\*0000-0002-4066-6072

Halis BAĞ\*0000-0003-4760-9713

Ahmet ER\*0000-0002-0101-563X

Emine Özlem GÜR\*0000-0003-2749-2220

Osman Nuri DİLEK\*0000-0002-6313-3818

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

\*\* Kâtip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İzmir-Türkiye

\*\*\* Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul-Türkiye

**Yazışma Adresi:** Haldun KAR

Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, 35360, Yeşilyurt -İzmir

E-mail: [haldunkar@hotmail.com](mailto:haldunkar@hotmail.com)

**Geliş Tarihi:** 31.05.2023

**Kabul Tarihi:** 03.07.2023

### **Öz**

**Amaç:** Koledok taşları, semptomatik kolelitiazisli hastaların %5-15'inde bildirilen insidansla yaygın bir sorun olmaya devam etmektedir. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERKP) koledok taşlarının tedavisinde ilk basamak tedavi yöntemidir. ERKP'nin başarısız olduğu koledok taşlarında cerrahi tedavi günümüzde ikinci seçenek olarak uygulanmaktadır. Bu çalışmada hastanemizde koledok taşı tanısı ile opere edilen hastalardaki başarısız ERKP nedenlerini ve cerrahi tedavi sonuçlarımızı sunmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Bu çalışmaya Ocak 2018 ile Ocak 2023 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde koledok taşı tanısı ile safra kanalı eksplorasyonu yapılan 61 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik bilgileri, klinik bulguları, cerrahi prosedürleri, komplikasyonları retrospektif olarak taranmıştır. Tüm hastaların en az bir kez başarısız ERKP öyküsü vardı.

**Bulgular:** Çalışmaya 33'ü (%54) erkek, 28'si (%46) kadın 61 hasta dahil edildi. En sık ERKP başarısızlık nedeni çıkarılamayan taşlardı. Hastaların 51'ine (%82) biliyoenterik anastomoz uygulandı. En sık görülen komplikasyon yara yeri enfeksiyonu idi (%36). ERKP stent uygulaması yapılan hastalarda, istatistiksel olarak yara yeri enfeksiyonlarında anlamlı artış olduğu görüldü. Serimizde mortalite izlenmedi.

**Sonuç:** Koledok taşlarında başarısız ERKP'nin en önemli sebebinin komplike taşlar olduğu görüldü. Serimizde en sık uygulanan cerrahi teknik olan biliyoenterik anastomozlar, mortalite olmaksızın minör morbidite ile ERKP'nin başarısız olduğu koledok taşlarının tedavisinde güvenli ve etkin bir şekilde uygulanabilir bir yöntemdir. ERKP ile stent uygulamaları yapılan hastalarda intra-operatif kontaminasyon ve postoperatif yara yeri enfeksiyonu riski arttığından, bu hastalarda gerekli önlemlerin alınması postoperatif morbideyi azaltacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Başarısız ERKP, biliyoenterik anastomoz, koledokoduodenostomi, koledok taşı

### **Abstract**

**Objective:** Choledochal stones remain a common problem, with a reported incidence of 5-15% of patients with symptomatic cholelithiasis. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is the first-line treatment for choledochal stones. Surgical treatment is currently used as the second option in the treatment of choledochal stones in which ERCP has failed. In this study, we aimed to present the causes of unsuccessful ERCP and our surgical treatment results in our hospital.

**Methods:** In this study, 61 patients who underwent bile duct exploration with diagnosis of choledochal stones in our Hospital General Surgery Clinic between January 2018 and January 2023 were included. Demographic information, clinical findings, surgical procedures and complications of the patients were investigated retrospectively. All patients failed at least one ERCP trial.

**Results:** A total of 61 patients, 33 (54%) male and 28 (46%) female, were included in our study. The most common cause of ERCP failure was stones that could not be removed. Bilioenteric anastomosis was performed in 51 (82%) patients. The most common cause of morbidity was wound infection (36%). It was observed that there was a statistically significant increase in wound infections in patients who underwent ERCP stent application. No mortality was observed in our series.

**Conclusion:**The most important reason for unsuccessful ERCP was complicated stones. Bilioenteric anastomosis, the most frequently used surgical technique in our series, can be used safely and effectively in the treatment of choledochal stones with minor morbidity and without mortality. Since the risk of intra-operative contamination and postoperative wound infection increases in patients undergoing stenting with ERCP, taking necessary precautions in these patients will reduce postoperative morbidity.

**Keywords:** Failed ERCP, bilioenteric anastomosis, choledochoduodenostomy, [choledocholithiasis](#)

## **Giriş**

Safra kanalı (koledok) taşları en sık olarak safra taşlarının safra kesesinden safra yollarına yer değiştirmesinden kaynaklanır ve sekonder taşlar olarak adlandırılırlar (1,2). Koledok taşları, semptomatik kolelitiazisli hastaların %5-15'inde bildirilen insidansla yaygın bir sorun olmaya devam etmektedir (3,4). Primer koledok taşları uzamış sistik güdük veya biliyer stenoza olmayan hastalarda kolesistektomiden 2 yıl sonra safra yollarında tespit edilen taşlar olarak tanımlanır. Görülme insidansı %4-14 arasındadır (5,6). Safra kanalı taşları kolaylıkla biliyer obstrüksiyona, kolanjite ve pankreatite neden olarak, ciddi morbidite ve hatta mortalite sebebi olabilmektedir (2,7). Bu nedenle güncel kılavuzlar, semptomlara bakılmaksızın tanımlanan tüm safra kanalı taşlarının çıkarılmasını önermektedir (8,9).

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERKP) koledok taşlarının tedavisinde ilk basamak tedavi yöntemidir. ERKP minimal invaziv bir yöntem olsa da % 6-15 hastada pankreatit, perforasyon gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir (1,2). İmpakte, büyük ve/veya multiple taş, üst gastrointestinal cerrahi sonrası değişmiş anatomi, açılım anomalisi, postbulber darlık gibi nedenlere bağlı olarak ERKP'nin başarısız olduğu durumlarda cerrahi tedavi ikinci seçenek olarak uygulanmaktadır (3,10,11).

Bu çalışmada hastanemizde koledok taşı tanısı ile opere edilen hastalardaki başarısız ERKP nedenlerini ve cerrahi tedavi sonuçlarımızı sunmayı amaçladık.

## **Gereç ve Yöntem**

Tek merkezli, retrospektif çalışmamız Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak tasarlandı ve yürütüldü. Bu çalışma, Katip Çelebi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Komitesi'nin onayı ile yapılmıştır (27.04.2023/0189)

Çalışmaya Ocak 2018 ile Ocak 2023 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde koledok taşı tanısı ile safra kanalı eksplorasyonu yapılan 61 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalar en az bir ERKP denemesinde başarısız olmuştur. Malignite ve benign safra yolları darlığı olan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Hastaların demografik özellikleri, yandaş hastalıkları, American Society of Anesthesiologists (ASA) skorları, ERKP sayıları ve başarısızlık sebepleri, endoskopik sfinkterotomi ve stent uygulamaları, yapılan cerrahi girişimler, hastanede yatış süreleri, 30 günlük morbidite ve mortalite araştırıldı.

## **İstatistik**

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 26 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%) değerleri olarak verildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler (relationship) Pearsonchi-square ve Fisher's exact test ile değerlendirildi. Kikare testlerinde alt grup analizleri Bonferroni düzeltmeli iki oran z testi ile yapıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## **Bulgular**

Çalışma kapsamında değerlendirmeye alınan 61 hastanın 33'ü (%54) erkek, 28'si (%46) kadın olup yaş ortalaması 60 (25-86) idi. 14 hastada hipertansiyon, 9 hastada diyabetes mellitus, 7 hastada kronik obstruktif akciğer hastalığı, 4 hastada koroner arter hastalığı birer hastanın kronik böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği ve diyabetes insipidusu mevcuttu. Hastalara ait demografik veriler ve ASA skorları tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 1. Demografik özellikler

	Çalışma grubu (n=61)
Yaş (yıl)	60 (25-86)
Erkek, n (%)	33 (54)
Komorbidite, n (%)	37 (60.6)
ASA skore, n(%)	
1	4 (6.5)
2	45 (73.8)
3	12 (19.7)

ASA: American Society of Anaesthesiologists.

Hastaların 22'si (%36) kolesistektomili idi. Bir hastada ise rudimente kese tip 4 Mirizzi sendromu mevcuttu. Hastalara ortalama 3 (1-8) olmak üzere toplamda 186 kez ERKP işlemi yapılmıştı. Hastaların 43'üne (%70) endoskopik sfinkterotomi, 48'ine (%78) stent uygulaması yapılmıştı. Başarısız ERKP nedenleri ve hastalara uygulanan cerrahi yöntemler Tablo 2 de özetlenmiştir.

Tablo 2. Cerrahi endikasyonlar ve prosedürler

Endikasyonlar	(n=61)
Çıkmayan taş n(%)	43 (70.4)
Açılım anomalisi n(%)	10 (16.3)
Geçirilmiş cerrahi (Billroth 2 Gastrektomi) n(%)	5 (8.1)
Postbulber Darlık n(%)	3 (4.9)
<b>Cerrahi prosedür</b>	
Koledokoduodenostomi n(%)	44 (72.2)
Hepatikojejunostomi n(%)	6(9.8)
T-tüp n(%)	6 (9.8)
Primer onarım n(%)	5 (8.2)

50 hastada (%82) koledokta multiple taş, 11 (%18) hastada ise en büyüğü 3 cm çapta tek taş mevcuttu. Postoperatif erken dönemde en sık görülen morbidite nedeni yara yeri enfeksiyonu idi (%36). Yara yeri enfeksiyonu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldı. ERKP ile stent uygulanan hastalarda yara yeri enfeksiyonu anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 3).

Tablo 3. Postoperatif yara yeri enfeksiyonunu etkileyen faktörler

	Yara yeri enfeksiyon yok n= 39	Yara yeri enfeksiyon var n=22	P
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek n, (%)	20 (51,3)	10 (45,5)	0,806 &
Kadın n, (%)	19 (48,7)	12 (54,5)	
<b>Yaş</b>			
< 65 n, (%)	28 (71,8)	11 (50)	0,089 &
≥ 65 n, (%)	11 (28,2)	11 (50)	
<b>Kolesistektomi öyküsü</b>			
Var n, (%)	13 (33,3)	9 (40,9)	0,554 &
Yok n, (%)	26 (66,7)	13 (59,1)	
<b>ASA Skoru</b>			
1 n, (%)	4 (10,3)	0 (0)	0,273 &
2 n, (%)	27 (69,2)	18 (81,8)	
3 n, (%)	8 (20,5)	4 (18,2)	
<b>ERCP tekrarı</b>			
< 3 n, (%)	26 (66,7)	17 (77,3)	0,383 &
≥ 3 n, (%)	13 (33,3)	5 (22,7)	
<b>Stent</b>			
Var n, (%)	28 (71,8)	20 (90,9)	0,040 &
Yok n, (%)	11 (28,2)	2 (9,1)	
<b>EST</b>			
Var n, (%)	26 (66,7)	17 (77,3)	0,383 &
Yokn, (%)	13 (33,3)	5 (22,7)	
<b>Taş sayısı</b>			
Multiple n, (%)	32 (82,1)	17 (77,3)	0,652 &
Tek n, (%)	7 (17,9)	5 (22,7)	
<b>Operasyon</b>			
Biliyoenterik Anastomozn, (%)	30 (76,9)	20 (90,9)	0,172 &
T-tüp drenaj, primer onarım n, (%)	9 (23,1)	2 (9,1)	

&: Kikare analizi

Yedi (%32) hastanın stent ve yara yeri kültür sonuçlarında extended spectrum beta lactamases (ESBL) + Escherichia (E.) Coli, altı (%27) hastada E.Coli, iki (%9) hastada Enterokokus Fekalis + Klebsiella Pnömonia, iki hastada (%9) ESBL + Klebsiella Pnömonia, bir (%5) hastada Enterokokus Casseliflavus üredi. Dört (%18) hastadan ise kültür alınmadığı tespit edildi. Taburculuk sonrası ilk 30 gün içerisinde iki hastaya yara ayrılması, bir hastaya ise evisserasyon nedeni ile tekrar yatış yapılarak sırası ile yara debritleme vakum yardımcı kapama tedavisi ve evisserasyon tamiri uygulandı. Bir hastada postoperatif erken dönemde üst gastrointestinal sistem kanaması gelişti. Cerrahi tedavi ile kontrol altına alındı. Ortalama yatış süresi 10 gün (4-32) olup, mortalite izlenmedi. Hastaların ortalama 39.5 ay takiplerinde nuks ve/veya rezidü taş izlenmedi.



## **Tartışma**

Koledok taşları çoğunlukla safra kesesi taşlarına sekonder görülmekle birlikte nadir olarak primer taşlar olarak da karşımıza çıkabilmektedir (12). Bu patolojik durumun tanısında gecikme morbidite ve mortaliteyi artırabilir (4). İnsidansı ilerleyen yaş ile birlikte artmaktadır (13,14). Serimizde yaş ortalaması 60 iken literatürdeki serilerden farklı olarak hastaların yarısından fazlasının 65 yaşından genç hastalar olduğu görüldü (3). Serimizde 22 olgu daha önceden kolesistektomili idi. Bu hastaların 13'ü primer koledok taşı ile uyumlu bulundu. Primer koledok taşlarında tedavi, yüksek nüks (%41,7'ye kadar) nedeniyle daha zorludur (6,12,13). Bu nedenle daha fazla sayıda ERKP uygulamalarına ihtiyaç duyulur ve başarısız ERKP nedeni olabilir. Günümüzde safra yolu taşlarının yaklaşık %90'ı ERKP ile tedavi edilmektedir (11). ERKP ile koledok taşlarının tedavisinde European Society of Gastrointestinal Endoscopy tarafından önerilen sfinkterotomi + papiller balon dilatasyonu, mekanik litotripsi, endoprotez yerleştirilmesi tekrarlayan litotripsi uygulamaları hastanemiz endoskopi ünitesinde başarı ile uygulanırken, elektrohidrolik ve/veya laser litotripsi, ekstrakorporeal shock wave litotripsi gibi daha ileri uygulamalar ünitemizde yapılmamaktadır. Endoskopistler arasında ERKP becerisi ve tecrübe arttıkça koledok taşlarında ERKP uygulama sayılarının da arttığı gösterilmiştir (3). Serimizde 61 hastaya en az bir en fazla 8 olmak üzere toplamda 186 kez ERKP yapılmış olduğu görüldü. Tekrarlayan ERKP uygulamaları hastanın cerrahiye verilmesini geciktirmekte ve yapılacak cerrahi için risk oluşturmaktadır (3,14). Başarısız ERKP nedenlerinden en sık görüleni çıkarılamayan taşlardır (%5-10) (8,14). Zor koledok taşları olarak isimlendirilen bu taşlarda çeşitli ileri endoskopik yöntemler kullanılarak literatürde tedavi edilebilirlik oranlarının arttığı gösterilmiştir (8). Ghazanfor ve arkadaşlarının çalışmasında ERKP 23 (%11.5) hastada impakte ve büyük taşlar nedeni ile başarısız olduğu görüldü (10). Aydın ve arkadaşlarının çalışmasında 15 hastada impakte ve büyük taşlar, yedi hastada değişmiş anatomi, 1 hastada açılım anomalisi ERKP başarısız nedenleri olarak belirtilmiştir (14). Serimizde de literatür ile uyumlu olarak %70.4 oranında çıkarılamayan taşlar en sık başarısız ERKP nedeni iken, açılım anomalileri, geçirilmiş cerrahiler ve postbulber darlıklar diğer başarısız ERKP nedenleri olarak karşımıza çıktı.

Koledok taşlarında cerrahi tedavi, önceki başarılı endoskopik prosedürlere rağmen rezidü koledokolitiazis ve/veya kolanjite bağlı tekrarlayan semptomlar varlığında veya endoskopik prosedürlerin başarısız olduğu tüm safra kanal taşlarında düşünülmelidir (12). Safra kanalı taşlarının cerrahi ve endoskopik tedavisini karşılaştıran bir Cochrane analizinde açık safra kanalı cerrahisi, elde edilen kanıtlara dayalı olarak koledok taşlarının temizlenmesini sağlamada ERKP'den üstün görüldüğü sonucuna varmışlardır (2). Cerrahi tedavideki amaçlar safra yollarındaki taşların temizlenmesi ve safra drenajının etkin olarak sağlanmasıdır. Bu bağlamda koledok taşlarının cerrahi tedavisinde biliyoenterik anastomozlar sıklıkla tercih edilen yöntemler olarak ön plana çıkmıştır (12).

Özellikle safra yollarında multipl taşları olan ileri yaş ve komorbid hastalarda, düşük postoperatif komplikasyon oranları ile hızlı ve güvenli bir şekilde uygulanabilmesi, safra yollarını tatminkar olarak drene edebilmesi en önemli tercih nedenleridir (5). Younis ve arkadaşlarının çalışmasında başarısız ERKP vakalarının cerrahi tedavisinde %62.7'sine koledokoduodenostomi, %27.4'üne Roux-en-Y koledokojunostomi olmak üzere toplamda %90.1'i biliyoenterik anastomoz uygulanmıştır (3). Aydın ve arkadaşlarının başarısız ERKP sonucunda koledokoduodenostomi uygulanan vakaları değerlendirdikleri çalışmalarında erken ve geç postoperatif dönemde majör bir komplikasyon ile karşılaşmamışlardır (14). Ghazanfor ve arkadaşları 23 başarısız ERKP vakasının 13'ünde biliyoenterik anastomozu tercih etmişlerdir (10). Serimizde 44 (%72.2) hasta koledokoduodenostomi, 6 (%9.8) hasta hepatikojunostomi olmak üzere toplamda 50 (%82) hasta biliyoenterik anastomoz yapmıştır.

Younis ve arkadaşları, tekrarlayan başarısız ERKP girişimleri sonucunda papillada meydana gelen yaralanmaların skar ve striktüre sebep olduğu bunun da biliyer ağaçta motilite ve akımda disfonksiyona yol açtığı hipotezini çalışmalarında ileri sürmüşlerdir (3). Sonuç olarak bu hasta gruplarında drenaj prosedürleri dışında uygulanacak koledokotomi ile safra yolu explorasyonu ve T-tüp kapatmanın uzun dönem çözümden yeterli olamayabileceğini ileri sürmüşlerdir (3). Çalışmamızda 6 (%9.8) hastaya koledokotomi + T-tüp drenaj, 5 (%8.2) hastaya koledokotomi + primer onarım uygulandı. 39.5 ay ortalama takip süresince nüks ve/veya rezidü taş saptanmadı.

Younis ve arkadaşlarının çalışmasında da en sık görülen postoperatif komplikasyon cerrahi alan enfeksiyonları olarak bulunmuş (%20) (3). Çalışmamızda da en sık görülen morbidite nedeni %36 oranında yara yeri enfeksiyonları idi. ERKP stent uygulanan vakalarda istatistiksel olarak yara yeri enfeksiyonunun anlamlı olarak yüksek olduğu gösterildi. Literatürdeki yüksek volümlü serilerden farklı olarak serimizde anastomoz kaçağı, intraabdominal abse ve mortalite izlenmedi.

Bu çalışmanın sınırlamaları, retrospektif doğası ve tek merkezli, düşük volümlü olmasıdır.

## **Sonuç**

Çalışmamızın sonucunda koledok taşlarında başarısız ERKP'nin en önemli sebebinin komplike taşlar olduğu görüldü. Serimizde en sık uygulanan cerrahi teknik olan biliyoenterik anastomozlar, mortalite olmaksızın minör morbidite ile ERKP'nin başarısız olduğu koledok taşlarının tedavisinde, güvenli ve etkin bir şekilde uygulanabilir bir yöntemdir.

Özellikle ERKP ile stent uygulamaları yapılan hastalarda intra-operatif kontaminasyon ve postoperatif yara yeri enfeksiyon riski arttığından, bu hastalarda gerekli önlemlerin alınması postoperatif morbideyi azaltacaktır.

## **Teşekkür**

Çalışmanın istatistik analizindeki yardımlarından ötürü Doç. Dr. Mustafa Ağah Tekindal'a teşekkür ederiz.



**Kaynaklar**

1. Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, Sultan S, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2019;89(6):1075-1105.
2. Dasari BV, Tan CJ, Gurusamy KS, et al. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013(12):CD003327.
3. Younis M, Pencovich N, El-On R, et al. Surgical Treatment for Choledocholithiasis Following Repeated Failed Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *J Gastrointest Surg* 2022;26(6):1233-1240.
4. Cianci P, Restini E. Management of cholelithiasis with choledocholithiasis: Endoscopic and surgical approaches. *World J Gastroenterol* 2021;27(28):4536-4554.
5. Zhang J, Ling X. Risk factors and management of primary choledocholithiasis: a systematic review. *ANZ J Surg* 2021;91(4):530-536.
6. Ruiz Pardo J, García Marín A, Ruescas García FJ, et al. Differences between residual and primary choledocholithiasis in cholecystectomy patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2020;112(8):615-619.
7. Domagk D, Oppong KW, Aabakken L, et al. Performance measures for ERCP and endoscopic ultrasound: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy* 2018;50(11):1116-1127.
8. Podboy A, Gaddam S, Park K, Gupta K, Liu Q, Lo SK. Management of Difficult Choledocholithiasis. *Dig Dis Sci* 2022;67(5):1613-1623.
9. Manes G, Paspatis G, Aabakken L, et al. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2019;51(5):472-491.
10. Ghazanfor R, Liaqat N, Changeez M, et al. Choledocholithiasis: Treatment Options in a Tertiary Care Setup in Pakistan. *Cureus* 2017;9(8):e1587.
11. Copelan A, Kapoor BS. Choledocholithiasis: Diagnosis and Management. *Tech Vasc Interv Radiol* 2015;18(4):244-55.
12. Matsushima K, Soybel DI. Operative management of recurrent choledocholithiasis. *J Gastrointest Surg* 2012;16(12):2312-7.
13. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Current management of concomitant cholelithiasis and common bile duct stones. *World J Gastrointest Surg* 2023;15(2):169-176.
14. Aydın MC, Özşay O, Karabulut K. Choledochoduodenostomy for failed endoscopic treatment of common bile ductstones. Both traditional and current method. *Archives of Clinical and Experimental Medicine* 2022;7(2):29-32.

## *Retrospective Analysis of Patients Diagnosed with Aortic Dissection in the Emergency Department*

### *Acil Serviste Aort Diseksiyonu Tanısı Alan Hastaların Retrospektif Analizi*

Osman Sezer ÇINAROĞLU\*0000-0002-3860-2053

Ejder Saylav BORA\*\*0000-0002-2448-2337

Hüseyin ACAR\*0000-0002-1905-7133

Mehmet Göktuğ EFGAN\*\*0000-0002-0794-1239

Deniz ÇINAROĞLU\*\*\* 0009-0009-4349-9116

Serkan BİLGİN\* 0000-0001-9345-8878

\* Department of Emergency Medicine, Izmir Kâtip Celebi University, Izmir, Turkey

\*\* Department of Emergency Medicine, Izmir Ataturk Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

\*\*\* Department of Family Medicine, Izmir Kâtip Celebi University, Izmir, Turkey

**Correspondence Address:** Osman Sezer ÇINAROĞLU

Izmir Kâtip Celebi University, Atatürk Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Basın Sitesi- Izmir 35360/ TURKEY

Email: [drsezer@hotmail.com](mailto:drsezer@hotmail.com)

Geliş Tarihi: 31.05.2023

Kabul Tarihi: 10.07.2023

#### Abstract

**Objective:** In this study, it was aimed to comparatively examine the demographic characteristics of patients admitted to the emergency department and diagnosed with acute aortic dissection, according to dissection types, and the clinical processes from admission to the emergency department to their outcome.

**Materials and Methods:** In this retrospective observational study, 51 patients with acute aortic dissection who presented to the emergency department of a tertiary care institution were analyzed. Patients over the age of 18 who applied to the emergency department between September 2019 and September 2022 and were diagnosed with acute aortic dissection by an emergency medicine specialist and a cardiovascular surgeon were included in the study. Stanford classification was used for aortic dissection classification. This work was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, respecting human rights, promoting democratic values and in compliance with international law.

**Results:** When the length of stay in the hospital was examined, no significant difference was observed between the groups. When the basic complaints of the patients were examined, it was seen that chest-back pain complaints were significantly higher in the Type A aortic dissection group (79.4%) and abdominal pain and non-specific symptoms were significantly higher in the Type B aortic dissection group (17.6%, 47.1%). When the dissection types of the patients were compared with the operation conditions, it was seen that the rate of emergency surgery was significantly higher in the Type B aortic dissection group (70.6%). When the hospitalization status of the patients was compared with the dissection type, it was seen that the rate of intensive care hospitalization was high in both groups, and the groups were similar in this respect. When the prognosis of the patients was evaluated, it was seen that the ex rate was significantly higher in the Type B aortic dissection group.

**Conclusion:** Since the diagnosis and treatment process of acute aortic dissection is complicated, the results are affected by many preoperative, intraoperative and postoperative conditions. A better understanding of the clinical features of aortic dissection patients and the analysis of risk factors are of great importance for diagnosis and treatment planning as well as improving prognosis.

**Keywords:** Aortic dissection; emergency department; Stanford classification

#### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, acil servise başvuran ve akut aort diseksiyonu tanısı alan hastaların demografik özelliklerinin, diseksiyon tiplerine göre ve acil servise başvurularından sonuçlarına kadar olan klinik süreçlerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

**Materyal – Metotlar:** Bu retrospektif gözlemsel çalışmada, üçüncü basamak bir sağlık kurumunun acil servisine başvuran ve akut aort diseksiyonu tanısı alan 51 hasta incelendi. Eylül 2019 ve Eylül 2022 tarihleri arasında acil servise başvuran ve acil tıp uzmanı ve kalp damar cerrahı tarafından akut aort diseksiyonu tanısı konulan 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. Aort diseksiyon sınıflaması için Stanford sınıflaması kullanıldı.

**Bulgular:** Hastanede kalış süreleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Hastaların temel şikayetleri incelendiğinde göğüs-sırt ağrısı şikayetinin Tip A aort diseksiyonu grubunda (%79,4), karın ağrısı ve non-spesifik semptomların ise Tip B aort diseksiyonu grubunda (%17,6, %47,1) anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Hastaların diseksiyon tipleri ile ameliyat durumları karşılaştırıldığında, acil ameliyat oranının Tip B aort diseksiyonu grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (%70,6). Hastaların hastanede yatış durumları diseksiyon tipi ile karşılaştırıldığında, her iki grupta da yoğun bakımda yatış oranının yüksek olduğu ve grupların bu açıdan benzer olduğu görüldü. Hastaların prognozu değerlendirildiğinde Tip B aort diseksiyonu grubunda ex oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü.

**Sonuç:** Akut aort diseksiyonunun tanı ve tedavi süreci karmaşık olduğundan, sonuçlar ameliyat öncesi, ameliyat sırası ve ameliyat sonrası birçok durumdan etkilenmektedir. Aort diseksiyonu hastalarının klinik özelliklerinin daha iyi anlaşılması ve risk faktörlerinin analizi, tanı ve tedavi planlamasının yanı sıra prognozun iyileştirilmesi için büyük önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Acil Tıp; Aort diseksiyonu; Stanford sınıflaması

## Introduction

Acute aortic dissection (AD) is a rare vascular disease with a very high mortality rate. As a result of a tear in the intimal layer, blood enters between the intima and the media. This leads to the formation of a false lumen with proximal or retrograde progression of the dissection. The incidence of the disease has been found to be between 5 and 30 per million in studies [1]. There are two main anatomical classifications used to classify AD, but the Stanford classification is generally preferred. In this scoring, dissections are classified into two types according to the ascending or descending part of the involved aorta. Type A AD (TAAD) involves the ascending aorta independent of the location of the primary intimal tear. It is also defined as dissection proximal to the brachiocephalic artery. AD arising from the distal left subclavian artery and involving only the descending aorta is defined as Type B AD (TBAD). Ascending AD is almost twice as common as descending AD [2]. The patient typically has chest pain of sudden onset, described as severe and tearing, but the clinic can sometimes be nonspecific. Most patients with AD die before reaching the emergency room. If untreated, mortality approaches 50% within the first 48 hours [3,4].

The majority of patients diagnosed with AD are middle-aged hypertensive patients. Most patients come to the emergency room with sudden, severe chest pain. Patients may present to the emergency room with congestive heart failure (CHF), syncope, superior vena cava syndrome, paraplegia, recurrent transient ischemic attacks, transient loss of movement and sensation in the legs, and hoarse voice. Therefore, sometimes there may be a delay in the diagnosis process. Chest X-ray should be considered first as an imaging method in a patient with suspected AD in the emergency department. Mediastinal enlargement is seen in 60-70% of patients. While the dissection can be seen clearly with computed tomography (CT), the dissection flap in the ascending aorta can be seen with echocardiography in cases where CT cannot be performed.

In this study, it was aimed to compare the demographic characteristics and clinical processes of patients admitted to the emergency department and diagnosed with acute aortic dissection according to the dissection types (Type A, Type B) from admission to the emergency department until their outcome.

## Materials And Method

This is an observational study conducted retrospectively. This study received ethics committee approval from the Ethics Committee for non interventional clinical trials of the university to which the hospital is affiliated, with the decision number 0493 and dated 24/11/2022. In this study, patients admitted to the emergency room of a tertiary hospital and diagnosed with acute AD were examined between September 2019 and September 2022. Patients 18 years of age or older who visited the emergency room with a diagnosis of AD were included in the study. Patients for whom information on examinations and results could not be obtained were excluded from the study.

Patients were classified as Stanford Type A or Type B AD according to computed tomography scans with contrast in the arterial phase. The patients' demographic data, their complaint, type of dissection, operation and hospitalization status, hospitalization days and survival status were recorded in the data recording form.

## Statistical Analysis

Ratio, mean, standard deviation and median values were used to define the data statistically. The Kolmogorov-Smirnov criterion was used for the distribution of variables. Independent samples t-tests were used for quantitative independent data analysis. All analyzes were performed at 95% confidence interval. P<0.05 was considered statistically significant. All analyzes were performed using SPSS 28.0 program.

## Results

A total of 51 patients, 15 female (29.4%) and 36 male (70.6%), were included in the study. The mean age of the patients was 61±15. The mean hospitalization time of the patients was 17±45 days.

When examining the main complaints of the patients, it was seen that chest-back pain was the most common (56.9%) and non-specific complaints were the least (7.8%). When the dissection types were examined, it was determined that 66.7% had TAAD and 33.3% had TBAD. It was observed that the majority of the patients (47.1%) did not have surgery.

It was determined that 70.3% of the operated patients were taken to emergency surgery and 29.7% had elective surgery. None of the patients were discharged from the emergency room, but 88.2% of the patients were admitted to the intensive care unit and 11.8% were admitted to the service room. While 64.7% of hospitalized patients were discharged from the clinic, 35.3% died (Table 1).

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of patients with aortic dissection

<b>GENDER</b>		<b>Frequency</b>
	<b>Female</b>	15.1 (29.4%)
	<b>Male</b>	5.2 (70.6%)
	<b>Total</b>	20.2 (100%)
<b>EMERGENCY APPLICATION COMPLAINT</b>		<b>Frequency</b>
	<b>Nonspecific</b>	4.1 (7.8%)
	<b>Chest-Back Pain</b>	29.1 (56.9%)
	<b>Abdominal Pain</b>	10.1 (19.6%)
	<b>Dyspnea</b>	8.1 (15.7%)
	<b>Total</b>	20.2 (100%)
<b>DISSECTION LOCATION</b>		<b>Frequency</b>
	<b>Stanford A</b>	3.2 (66.7%)
	<b>Stanford B</b>	17.1 (33.3%)
	<b>Total</b>	20.2 (100%)
<b>SURGERY EMERGENCY/ELECTIVE</b>		<b>Frequency</b>
	<b>Did not have surgery</b>	24.1 (47.1%)
	<b>Emergency</b>	19.1 (37.3%)
	<b>Elective</b>	8.1 (15.7%)
	<b>Total</b>	20.2 (100%)
<b>SERVICE/ICU</b>		<b>Frequency</b>
	<b>Service</b>	6 (11.8%)
	<b>ICU</b>	45 (88.2%)
	<b>Total</b>	51 (100%)
<b>EX/ DISCHARGE</b>		<b>Frequency</b>
	<b>Discharge</b>	33 (64.7%)
	<b>Ex</b>	18 (35.3%)
	<b>Total</b>	51 (100%)

When patients were compared according to the Stanford classification, male-female ratios were similar for TAAD and TBAD ( $p=0.192$ ). The mean age of both groups was similar ( $p=0.889$ ). No significant differences were observed between groups when examining length of stay in hospital ( $p=0.283$ ). When the patient's basic complaints were examined, it was seen that chest-back pain complaints were significantly higher in the TAAD group, and abdominal pain and non-specific symptoms were significantly higher in the TBAD group ( $p<0.001$ ).

When the dissection types of the patients and their operation status were compared, it was observed that the rate of emergency surgery was significantly higher in the TBAD group ( $p=0.023$ ).

When the hospitalization status of the patients was compared according to the dissection types, it was seen that the rate of intensive care hospitalization was high in both groups, and the groups were similar in this respect ( $p=0.663$ ). When the prognosis of the patients was evaluated, it was observed that the exitus rate was significantly higher in the TAAD group ( $p=0.002$ ) (Table 2).

Table 2. Demographic and clinical characteristics of patients according to dissection types

EMERGENCY APPLICATION COMPLAINT			NONSPECIFIC	CHEST-BACK PAIN	ABDOMINAL PAIN	DYSPNEA	TOTAL
DISSECTION LOCATION	Stanford A	Number of Patients	1 (2.9%)	27 (79.4%)	2 (5.9%)	4 (11.8%)	34 (100%)
	Stanford B	Number of Patients	3 (17.6%)	2 (11.8%)	8 (47.1%)	4 (23.5%)	17 (100%)
	Total	Number of Patients	4 (7.8%)	29 (56.9%)	10 (19.6%)	8 (15.7%)	51 (100%)
OPERATION EMERGENCY/ELECTIVE			DID HAVE	NOT EMERGENCY	ELECTIVE		TOTAL
DISSECTION LOCATION	Stanford A	Number of Patients	12 (35.3%)	17 (50%)	5 (14.7%)		34 (100%)
	Stanford B	Number of Patients	12 (70.6%)	2 (11.8%)	3 (17.6%)		17 (100%)
	Total	Number of Patients	24 (47.1%)	19 (37.3%)	8 (15.7%)		51 (100%)
SERVICE/ICU			SERVICE		ICU		Total
DISSECTION LOCATION	Stanford A	Number of Patients	4 (11.8%)		30 (88.2%)		34 (100%)
	Stanford B	Number of Patients	2 (11.8%)		15 (88.2%)		17 (100%)
	Total	Number of Patients	6 (11.8%)		45 (88.2%)		51 (100%)
EX/DISCHARGE			DISCHARGE	EX			Total
DISSECTION LOCATION	Stanford A	Number of Patients	17 (50.0%)	17 (50.0%)			34 (100.0%)
	Stanford B	Number of Patients	16 (94.1%)	1 (5.9%)			17 (100.0%)
	Total	Number of Patients	33 (64.7%)	18 (35.3%)			51 (100.0%)

## Discussion

This study retrospectively analyzed patients who visited the emergency room with a diagnosis of AD. The analysis revealed that the main complaint of patients with TAAD was chest or back pain and the rates of emergency operations were higher. In addition, although the complaints of patients with TBAD were abdominal pain and nonspecific symptoms in general, the mortality rates were significantly lower than those with TAAD. In this study in which 51 patients were examined, it was observed that the rate of AD was significantly higher in male patients, 70.6% of whom were male and 29.4% were female. The female-male ratio in the studies in the literature is similar to the data obtained in this study [5-7]. The mean age of the patients in this study was 61±15. In the study of Sbarouni e. et al., the patients' mean age was found to be 63 ±14, similarly, and the results were similar [5]. The similarity of these data shows that the disease is a condition that is independent of genetic, nutritional and environmental factors all over the world.

It was observed that 35.3% of the patients with AD who were hospitalized were ex. In a multicenter study conducted by Hagan PG et al. on 464 AD patients, in-patient mortality was found to be 27.4% [8]. The hospital where this study was conducted is a tertiary education and research hospital and accepts patients from external hospitals that do not have cardiovascular surgeons. Treatment delays that may occur due to patient transfer procedures may have increased the mortality rate [4].

It was observed that 66.7% of the patients had TAAD. In the study conducted by Pape et al. on 4428 patients in which patients with aortic dissection were examined, TAAD was observed at a rate of 67%, and the results obtained were very close to each other [9]. In this study, in which the clinical features of patients divided into Stanford A and B groups were compared according to their groups, the first striking detail was that the main complaints of patients with TAAD were chest and back pain.

In TAADs, the proximal extension of the dissection may cause aortic regurgitation due to prolapse of the valve leaflets. In addition, the proximal extension of the dissection in TAAD may also lead to dissection of the coronary arteries, resulting in myocardial ischemia and infarction. This explains the clinical presentation of TAAD patients. In addition, it was seen that the most common reasons for patients with TBAD to apply to the ED were abdominal pain or non-specific findings. When the operative conditions of the patients with AD were compared between the the groups, it was seen that the rate of emergency surgery was significantly higher in the TAAD group. The high rate of emergency surgery in TAAD explains the complicated course of the patient due to the lack of surgical preparation [10,11]. When the survival of the patients examined, the mortality rate in patients with TAAD was found to be significantly higher when compared to the TBAD group. There are studies in the literature showing that dissection in TAAD involves the coronary artery and increases the risk of mortality [12,13]. The results obtained in these studies support our results.

## Conclusion

The range of clinical presentation is wide, as dissection is a dynamic process that can occur anywhere in the aorta. Such studies should be increased in order to evaluate the reflexes of clinicians in this country in order to quickly diagnose AD patients and direct them to treatment.

## Limitation

The limitations of this study are that it is retrospective and single-center.

**References**

1. Meszaros I, Morocz J, Szilvi J, Schmidt J, Tornoci L, Nagy L, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest*. 2000; 117: 1271.
2. Berretta P, Cefarelli M, Montalto A, Savini C, Miceli A, Rubino AS, et al. [Surgical indications for thoracic aortic disease: beyond the "magic numbers" of aortic diameter]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2018 Jul-Aug;19(7):429-436.
3. Spinelli D, Benedetto F, Donato R, Piffaretti G, Marrocco-Trischitta MM, Patel HJ, et al. Current evidence in predictors of aortic growth and events in acute type B aortic dissection. *J Vasc Surg*. 2018 Dec;68(6):1925-1935.e8.
4. Wu L. The pathogenesis of thoracic aortic aneurysm from hereditary perspective. *Gene*. 2018 Nov 30;677:77-82.
5. Sbarouni E, Georgiadou P, Kosmas E, Analitis A, Voudris V. Platelet to lymphocyte ratio in acute aortic dissection. *J Clin Lab Anal*. 2018;32(7):e22447.
6. Chen ZR, Huang B, Lu HS, Zhao ZH, Hui RT, Yang YM, et al. Admission white blood cell count predicts short-term clinical outcomes in patients with uncomplicated Stanford type B acute aortic dissection. *J Geriatr Cardiol*. 2017 Jan;14(1):49-56. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.01.011. PMID: 28270842; PMCID: PMC5329733.
7. Zhang S, Qian H, Yang Q, Hu J, Gan C, Meng W. Relationship between the extent of dissection and platelet activation in acute aortic dissection. *J Cardiothorac Surg*. 2015;10:162. Published 2015 Nov 10.
8. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA*. 2000 Feb 16;283(7):897-903. doi: 10.1001/jama.283.7.897. PMID: 10685714.
9. Pape LA, Awais M, Woznicki EM, Suzuki T, Trimarchi S, Evangelista A, et al. P. Presentation, Diagnosis, and Outcomes of Acute Aortic Dissection: 17-Year Trends From the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul 28;66(4):350-8. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.029. PMID: 26205591.
10. Zhao L, Chai Y, Li Z. Clinical features and prognosis of patients with acute aortic dissection in China. *J Int Med Res*. 2017;45(2):823-9.
11. Karube N, Imoto K. Emergency surgical treatment of Stanford type A acute aortic dissection. *Kyobu Geka*. 2015;68(8):565-9.
12. Vilacosta I, Aragoncillo P, Cañadas V, San Román JA, Ferreirós J, Rodríguez E. Acute aortic syndrome: a new look at an old conundrum. *Postgrad Med J*. 2010;86(1011):52-61.
13. White A, Broder J, Mando-Vandrick J, Wendell J, Crowe J. Acute aortic emergencies--part 2: aortic dissections. *Adv Emerg Nurs J*. 2013;35(1):28-52.



## *A Comparison Of Immunophenotyping With Flow Cytometry And Pathological Examination Data In Cases With A Preliminary Diagnosis Of Acute Leukemia*

### *Akut Lösemi Ön Tanılı Hastalarda Flowsitometri Yöntemi ile İmmunofenotiplendirme ve Patolojik Verilerin Karşılaştırılması*

Banu KARACA\* 0000-0003-1470-356X  
Alpay ARI \*\* 0000-0002-9990-1882  
Güliz ÖZKÖK\*\*\* 0000-0002-1558-434X  
Oktay BİLGİR\*\*\*\* 0000-0001-9579-0583

\* Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları AD, İzmir  
\*\* İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları AD, İzmir  
\*\*\* İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji AD, İzmir  
\*\*\*\* İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi, Dâhili Bilimler Hematoloji AD, İzmir

**Yazışma Adresi: Banu KARACA**

Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir  
E-mail adresi: [banukaraca@yahoo.com](mailto:banukaraca@yahoo.com)

Geliş Tarihi: 24.05.2023  
Kabul Tarihi: 20.06.2023

#### **Abstract**

**Objective:** The diagnosis of acute leukemias is a complicated process, it is proceeding with the development of laboratory techniques. In this patient group immunophenotyping using flow cytometry is crucial in rapid and diagnosis at cellular level.

**Materials and methods:** In this study 88 peripheral blood or bone marrow specimens from the patients admitted to hematology clinic of third degree education and training hospital with acute leukemia pre-diagnosis between 01.01.2016-31.12.2019 were analyzed with 6 color flow cytometry method using FACSCanto II (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA). The results were compared with conventional pathological examination which is gold standart in diagnosis of acute leukemia.

**Results:** The compatibility rate of the results with pathologic examination which is conventional gold standard method in the diagnosis of acute leukemias was found as %84.1. **Conclusion:** Early diagnosis, diagnosis at the cellular level and prompt therapy will save life in hematological malignancies. Flow cytometry will facilitate the development of rational and individualized immunotherapy strategies by providing a direct evaluation of many surface antigens in hematological malignancies.

**Keywords:** flow cytometry, acute leukemia, pathology

#### **Öz**

**Giriş:** Akut lösemilerde tanı komplike bir süreçtir, laboratuvar teknolojilerinde yeni gelişmeler ile zaman içerisinde ilerleme kaydedilmektedir. Flowsitometri ile immunofenotiplendirme bu grup olgularda hızlı ve hücre düzeyinde tanı konulmasında önemli bir yere sahiptir.

**Yöntem:** Bu çalışmada 3. basamak bir eğitim araştırma hastanesinde 01.01.2016-31.12.2019 tarihleri arasında hematoloji kliniğine akut lösemi öntanısı ile başvuran 88 olguda periferik kan veya kemik iliği örneklerinde FACSCanto II (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA) kullanılarak altı renkli flowsitometri analizi yapılmış, sonuçlar tanıda altın standart olan konvansiyonel patolojik incelemelerle uyumluluk açısından karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Bu olgularda flowsitometri ile immunofenotiplendirme sonuçları tanıda altın standart olan patolojik inceleme sonuçları ile %84.1 oranında uyumlu bulunmuştur.

**Sonuç:** Hematolojik malignitelerde hızlı ve hücre düzeyinde tanı konularak tedavinin erken başlanması hayat kurtarıcıdır. Bunun yanında yakın gelecekte moleküler tıptaki gelişmeler ile tümör antijenlerine karşı geliştirilen bireysel ve rasyonel monoklonal antikor tedavileri gibi immunoterapilerin kullanıma girmesinde flowsitometri önem taşıyacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Flow sitometri, akut lösemi, patoloji

## **Introduction**

The diagnosis of acute leukemia is a complicated process that has become easier over time with the developments in the techniques of laboratory methods. The diagnostic methods of leukemia have been enriched with the increasing use of immunophenotyping tests like flow cytometry next to the traditional diagnosis and classification process made with a morphological examination of bone marrow smear preparations stained with Giemsa/Wright or other different cytochemical dyes. Cytomorphological evaluation, immunophenotyping, cytochemical examination, and molecular genetic approaches are involved in acute leukemias diagnosis. Cytomorphology is the main procedure in the diagnosis of hematological diseases. It will also retain its value in diagnosis in these cases in the future. In this sense, the analysis of the relative distribution and percentage values in erythropoiesis, granulopoiesis, and monocytopenia is meaningful in the diagnosis. Cytochemical staining of iron, myeloperoxidase, and nonspecific esterase is used for the dysplasia assessment. In bone marrow biopsy, it is possible to examine the ratio, maturation, histotopography, and cellularity in hematopoietic cells (1). Histological evaluation along with immunohistochemical evaluation is especially useful for the classification and differentiation of MDS from AML and in non-specific AML subtypes (2). Flow cytometry, which is used to determine the immunophenotyping method, allows 8-10 markers to be evaluated simultaneously at the single-cell level. An adequate flow cytometry panel should cover not only AML, B-ALL, and T-ALL but also AL of uncertain origins, such as undifferentiated leukemia. Immunophenotype deviation is observed in leukemia cells and they are classified as follows (1). The presence of cross-lineage antigens, like lymphoid markers as AML with CD19-positivity, the asynchronous presence of maturation markers, such as, the expression of CD34 and CD11b in AML at the same time, the absence or typical markers' decreased expression, like, AML with HLA-DR negativity and the antigens' overexpression, such as CD33 and CD34 in AML.

Immunophenotyping using flow cytometry is an important method for the detection, characterization, and counting of normal and malignant cell populations in the diagnosis of leukemia. It is a guide in classification and differential diagnosis. In addition to the diagnosis of AML, it is used in minimal residual disease diagnosis, evaluation of response to therapies, and analysis of disease kinetics. In addition, flow cytometry includes immunohistochemical methods used in bone marrow biopsy samples. Many molecular and cytogenetic aberrations are related to specific immunophenotypic features and thus performing further analysis flow cytometry is of importance. In addition, the detection of specific antigens can be prognostic and therapeutic in acute leukemia subtypes. After the initial diagnosis, immunophenotypic characteristics of leukemia guide the management of response to treatment, minimal residual disease, and recurrence (3). When the specimen is stained with an antibody against CD34, the distribution of myeloid leukemia patterns becomes visible.

Diagnosis is made by using appropriate antibodies. Flow cytometry enables rapid quantification of antigen expression at the single cell level and detection of aberrant expression. In leukemias, cytomorphology is useful in diagnosis and treatment selection, immunophenotyping is useful in diagnosis, treatment selection, and recognition of the residual disease, cytogenetic diagnosis is useful in prognosis determination and treatment selection, and molecular genetic study is useful in all four of these main topics (4). In this sense, a multidisciplinary approach is required in the diagnosis of leukemia, treatment selection, and prognosis determination.

In the presented study, we compared and analyzed the compatibility rate between the flow cytometric analysis and pathological examinations of the bone marrow and blood samples applied to a tertiary care hospital laboratory with a pre-diagnosis of acute leukemia between 01.01.2016 - 31.12.2019.

## **Material and Methods**

Immunophenotyping is a laboratory technique used to identify and characterize cells based on the expression of specific cell surface or intracellular markers. In this particular case, immunophenotyping was performed on bone marrow or peripheral blood samples to diagnose acute leukemia, a type of acute leukemia. The samples were collected in tubes containing EDTA and analyzed using a six-color flow cytometry analysis with the fluorochromes FITC, PE, PerCP Cy5.5, APC, PE-Cy7, and APC-H7. After antibody staining, lysis and washing procedures were performed, and the cells were permeabilized with BD FACS™ Permeabilizing Solution 2 before staining for cytoplasmic markers. The EGIL criteria were used for data evaluation and analysis, with 20% of surface marker positive expression and 10% for cytoplasmic markers as cut-off values. The analysis was performed using the BD FACS Diva version 6.1.3 software. Three tubes were used in common for all cases with a preliminary diagnosis of acute leukemia, with different markers used to diagnose AML, B-ALL, or T-ALL. Additional markers were used for further identification of AMLs with the monocytic origin, erythroleukemia, and megakaryoblastic leukemia. The bone marrow samples were also evaluated for acute leukemia in the pathology laboratory, and the kappa statistical analysis was used to evaluate the conformity between both methods. A p-value of less than 0.001 was considered statistically significant.

Overall, immunophenotyping is a valuable tool in the diagnosis and characterization of acute leukemia and other hematologic disorders. The use of flow cytometry and specific markers can help identify the cell type and lineage, and guide treatment decisions.

Local Hospital Ethics Committee approval (date:11.03.2020, decision no:05) have been obtained for the study.

## Results

In the presented study, 88 samples from patients admitted to our hospital with a prediagnosis of acute leukemia between 01.01.2016 and 31.12.2019 were included. Thirty-six (40.9%) patients were female gender. The mean age was  $57.3 \pm 16.9$  years in the presented study. While evaluating flow cytometry and pathologic data simultaneously, 19 (21.5%), 4 (4.5%), and 51 (57.9%) of the 88 pathologic analyses were evaluated as AML, ALL, and non-diagnostic, respectively. In flow cytometric analysis, 31 (35.2%), 5 (5.6%) and 52 (59.0%) of 88 samples were AML, ALL, and non-diagnostic, respectively.

The conformity between pathological examinations and flow cytometry in acute leukemia diagnosis was optimal ( $K = 0.674$ ,  $p < 0.001$ , percentage agreement: 84.1%, Table 1).

**Table 1:** The comparison of pathological examinations and flow cytometric analysis in samples with a preliminary diagnosis of acute leukosis

Pathological examinations	Flow cytometry			
	Non diagnostic	AML	ALL	Total
Non diagnostic	51	12	1	64
AML	1	19	0	20
ALL	0	0	4	4
Total	52	31	5	88
Percentage of conformity (%)	84.1			
Kappa statistics	0.674			$p < 0.001$

## Discussion

Rapid and definitive diagnosis is required for effective clinical management of hematologic malignancies. A multidisciplinary approach including cytomorphological evaluation, immunophenotyping, cytochemical investigations, and molecular genetic methods is required for the diagnosis. Multi-parameter flow cytometry provides rapid and detailed antigen expression detection and morphologic evaluation in acute leukoses (5,6). There are few studies in the literature on the comparison of pathologic examinations and flow cytometric analyses. In our study, while comparing the results of pathologic methods and flow cytometry, we found a conformity percentage of 84.1%, which is quite high. Cheng *et al.* revealed that immunophenotypic classification by immunophenotyping is accurate (>98%) in almost all cases of pediatric leukemia, this results are similar to our study findings (7). New developments have contributed to the revision of previous classifications of hematologic malignancies as well as to the determination of prognosis and treatment. Evaluation of bone marrow smears and pathologic diagnosis is gold standard in the diagnosis of leukemia but immunophenotyping using flow cytometry (in our study, the conformity rate between pathological examinations and immunophenotyping results was high) is very valuable in terms of rapid treatment decision and prognosis prediction, especially since pathological examination takes time. In the future, with the advancement of molecular medicine, specific antitumor agents such as monoclonal antibodies developed against tumor antigens will enter clinical use. Flow cytometry will facilitate the development of rational and individualized immunotherapy strategies by providing a direct evaluation of many surface antigens in hematological malignancies.

**Acknowledgement:** The authors would like to extend their sincere thanks to anyone who contributed to this study.

**Author Contributions:** Plan, design: BK, OB; Material, methods and data collection: BK, AA, GÖ; Data analysis and comments: BK; Writing and corrections: BK, OB.

## References

- 1.Swerdlow SH, Campo Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016. 19;127(20):2375-90.
- 2.Orazi A. Histopathology in the diagnosis and classification of acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndromes, and myelodysplastic/myeloproliferative diseases. *Pathobiology*. 2007;74(2):97-114. doi: [10.1159/000101709](https://doi.org/10.1159/000101709). PMID: 17587881.
- 3.Peters JM, Ansari MQ Multiparameter flow cytometry in the diagnosis and management of acute leukemia. *Arch Pathol Lab MedJan*; 2011;135(1):44-54. doi: [10.5858/2010-0387-RAR.1](https://doi.org/10.5858/2010-0387-RAR.1). PMID: 21204710.
- 4.Haferlach T, &Schmidts I. The power and potential of integrated diagnostics in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2020;188: 36-48. <https://doi.org/10.1111/bjh.16360>
- 5.Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe E.S, Pileri SA, Stein H et al.*WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues* 4th Ed. 2008.
6. DiGiuseppe JA, Wood BL. Applications of Flow Cytometric Immunophenotyping in the Diagnosis and Posttreatment Monitoring of B and T Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Cytometry B Clin Cytom*. 2019 Jul;96(4):256-265.
7. Cheng J, Klairmont MM, Choi JK. Peripheral blood flow cytometry for the diagnosis of pediatric acute leukemia: Highly reliable with rare exceptions. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Jan;66(1):e27453.

## *The Prognostic Role Of HALP Score In Patients Treated With Transcatheter Aortic Valve Implantation*

### *HALP Prognostik Skorunun Transkatater Aort Kapak İmplantasyonu İşlemi Uygulanan Hastalardaki Prognostik Değeri*

Mustafa Azmi SUNGUR\* 0000-0003-0901-2318

Gönül ZEREN\* 0000-0002-0115-3266

Aylin SUNGUR\*\* 0000-0002-1904-4906

Ali KARAGÖZ\*\*\* 0000-0002-0438-2021

Tuğba ÇETİN\* 0000-0001-8555-988X

Ozan TEZEN\* 0000-0002-2774-8348

Fatma CAN\* 0000-0002-5490-5441

Can Yücel KARABAY\* 0000-0002-9653-9048

\*Department of Cardiology, Dr. Siyami Ersek Thoracic and Cardiovascular Surgery Education Research Hospital, İstanbul, Turkey

\*\*Department of Cardiology, Süreyyapaşa Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

\*\*\*Department of Cardiology, Kartal Koşuyolu Heart Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

**Corresponding Author:** Mustafa Azmi SUNGUR

Adress: Selimiye Mh. Tıbbiye Cd. No:25

Üsküdar /İSTANBUL

E-mail: azmisungur80@gmail.com

**Geliş Tarihi:** 25/05/2023

**Kabul Tarihi:** 19/06/2023

#### **Abstract**

**Objective:** Hemoglobin-albumin-lymphocyte-platelet (HALP) score is a parameter that reflects immune, inflammatory and nutritional status of the individuals. In this study, we investigated the effect of HALP score on long-term mortality in patients who underwent transcatheter aortic valve implantation (TAVI).

**Materials and Methods:** A total of 190 consecutive patients who underwent TAVI between 01.2016 and 05.2022 were retrospectively included. Patients were divided into low and high HALP score groups according to the median HALP score in order to compare the baseline characteristics. Independent predictors of long-term all-cause mortality were determined by multivariate Cox regression analysis.

**Results:** Mean age of the group was 79.8±8.1 years and 104 (54.7%) patients were females. The median HALP score was 30.88 (21.47-39.84). In the low HALP score group; mean hemoglobin, lymphocyte, albumin levels and lymphocyte-monocyte ratio were significantly lower ( $p<0.001$ , for all) while neutrophil-lymphocyte ratio, mean neutrophil and platelet counts were significantly higher ( $p<0.001$ ,  $p=0.02$ ,  $p<0.001$ , respectively). 30-day mortality was significantly higher in low HALP score group (15.8% vs. 6.3%,  $p=0.03$ ). Maximally selected rank statistics revealed an optimal cutoff point of 23.33 for HALP score to predict long-term mortality. According to this cutoff point, survival was significantly lower in the low HALP score group (log-rank  $p<0.001$ ). HALP score was found to be an independent predictor of long-term all-cause mortality (HR:0.98, 95% CI:0.97-0.99,  $p=0.029$ ) in multivariate analysis.

**Conclusion:** HALP score is associated with poor prognosis in TAVI patients. As a simple and inexpensive marker calculated from basic laboratory parameters, HALP score should be incorporated in preprocedural risk assessment of these patients.

**Keywords:** hemoglobin-albumin-lymphocyte-platelet score, transcatheter aortic valve implantation, mortality

#### **Öz**

**Amaç:** Hemoglobin-albümin-lenfosit-platelet (HALP) skoru; kişinin immün, inflamatuvar ve nutrisyonel durumunu yansıtan, birçok kanser türünde prognoz ile ilişkisi gösterilmiş bir parametredir. Biz bu çalışmada, transkateter aort kapak implantasyonu (TAVİ) yapılan hastalarda HALP skorunun uzun dönem mortalite üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Kalp takımı tarafından seçilerek 01.2016-05.2022 tarihleri arasında TAVİ uygulanmış olan 190 ardışık hasta çalışmamıza retrospektif olarak dahil edildi. Hastalar, bazal özelliklerin karşılaştırılması için grubun medyan HALP skoru değerine göre düşük ve yüksek olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çok değişkenli Cox regresyon analizi ile uzun dönem tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız öngördürücüleri belirlendi.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 79,8±8,1 yıl idi ve 104'ü (%54,7) kadındı. Çalışma grubunun medyan HALP skoru 30,88 (21,47-39,84) idi. Düşük HALP skoru grubunda ortalama hemoglobin, lenfosit, albümin seviyeleri ve lenfosit-monosit oranı anlamlı olarak daha düşük ( $p<0,001$ , hepsi için); nötrofil-lenfosit oranı, ortalama nötrofil ve platelet seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek ( $p<0,001$ ,  $p=0,02$ ,  $p<0,001$ ; sırasıyla) gözlemlendi. HALP skoru düşük olan grupta 30 günlük mortalite anlamlı olarak daha yüksekti (%15,8'e karşı %6,3,  $p=0,03$ ). Maksimal seçilmiş sıralama istatistiği ile uzun dönem mortaliteyi öngördürmede optimal HALP skoru kesim değeri 23,33 olarak belirlendi. Bu seviyeye göre karşılaştırıldığında, düşük HALP skoru grubunda sağkalım yüksek gruba göre anlamlı olarak düşüktü (log-rank  $p<0,001$ ). Çok değişkenli analizde, HALP skoru (HR:0,98, 95% CI:0,97-0,99,  $p=0,029$ ) uzun dönem tüm nedenlere bağlı mortaliteyi bağımsız olarak öngördürmekteydi.

**Sonuç:** İşlem öncesi değerlendirilen HALP skoru, TAVİ ile tedavi edilen hastalarda kötü prognoz ile ilişkilidir. Temel laboratuvar parametrelerinden hesaplanan, güvenilir, basit ve ucuz bir belirteç olan HALP skoru, bu hastaların prosedür öncesi risk değerlendirmelerinde kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hemoglobin-albümin-lenfosit-platelet skoru; transkateter aort kapak implantasyonu; mortalite

## Introduction

Aortic stenosis (AS) is the most common primary valvular disease requiring surgical or transcatheter intervention with an increasing prevalence with age. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has become the preferred treatment option in elderly patients with severe AS and extreme surgical risk but recent studies also reported that TAVI is non-inferior to surgical aortic valve replacement in also intermediate- and low-risk patients (1). With expanding indications, it is important to identify the factors associated with prognosis in patients treated with TAVI and novel biomarkers could potentially improve preprocedural risk assessment.

Hemoglobin-albumin-lymphocyte-platelet (HALP) score, primarily developed to assess prognosis in patients with gastric carcinoma, is based on parameters which are readily available from routine blood tests (2). It reflects immunological, inflammatory and nutritional status of the patients and has been reported to be associated with poor prognosis in a variety of cancer types to date (3). Inflammatory parameters, nutritional indices, baseline hemoglobin and albumin levels have been reported to be associated with worse outcome in patients after TAVI (4-10). HALP score, a combination of all these parameters, can be easily calculated from routine blood tests obtained in everyday clinical practice of these patients and can predict prognosis better in this patient group.

To our knowledge, there are no studies evaluating the relationship between HALP score and prognosis in TAVI patients. In this study, we aimed to assess the effect of HALP score on long-term all-cause mortality in patients treated with TAVI for severe AS.

## Materials And Methods

We retrospectively analyzed patients treated with TAVI for severe AS between January 2016 and May 2022 at our clinic. Eligibility for TAVI was determined by the multidisciplinary local heart team according to European Society of Cardiology/European Associations for Cardio-Thoracic Surgery valvular heart disease guidelines valid at the time accounting for individuals' clinical, anatomical and procedural characteristics. All TAVI procedures were performed by the same experienced interventional team. The exclusion criteria from the study were: (1) Patients with signs of active infection; (2) Patients with chronic inflammatory, hematological, autoimmune diseases and malignancies; (3) Patients with severe hepatic and renal dysfunction (estimated glomerular filtration rate  $<30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>); (4) Patients with missing data to assess HALP score. The study complied with the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee (HNEAH-KAEK 2023/KK/104).

Demographic, clinical, echocardiographic, procedural and laboratory data were obtained from electronic medical records. Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) was calculated for risk assessment in all patients. Procedural and postprocedural outcomes were defined according to Valve Academic Research Consortium-2 criteria (11).

## Laboratory Tests and HALP score

Laboratory tests were obtained from patients before the procedure. The complete blood counts and biochemical parameters were analyzed with commercially available devices in the hospital's laboratory department. The HALP score was calculated according to the following formula: hemoglobin (g/L) × albumin (g/L) × lymphocytes (/L) / platelets (/L) (2). Patients were divided into low and high HALP score groups according to median HALP score (30.88) of the study population to compare baseline characteristics.

## Outcome Assessment

The primary outcome was all-cause death during the follow-up period. Patients were followed up until the date of death or May 31 2023, allowing at least one year of follow-up for every patient unless died in the first year. Survival status was determined by medical records and dates of death were noted.

## Statistical Analysis

All statistical analyses were performed by R version 4.01 software (Vienna, Austria). Distribution of data was tested with Shapiro-Wilk test and visual histograms. Continuous data were presented as mean ± standart deviation or medians and interquartile ranges, as appropriate. Categorical data were expressed as numbers (percentages). Continuous variables were compared with independent samples *t*-test or Mann-Whitney *U* test and categorical variables with Pearson's chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate.

The maximally selected rank statistics were used to determine optimal cutoff point for the HALP score for prediction of long-term mortality. Survival probabilities of the low and high HALP score groups according to cutoff point determined in the maximally selected rank statistics were calculated with Kaplan-Meier curves and compared by log-rank test. Predictors of long-term all-cause mortality were assessed with univariate and multivariate Cox proportional hazards regression analysis. Parameters with a p value <0.1 in univariate analysis were included in the multivariate model. Results were reported as hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI). Two tailed p-value <0.05 was considered statistically significant.

## Results

A total of 190 consecutive patients with a mean age of  $79.8 \pm 8.1$  years were included in this study and 104 (54.7%) of them were females. Median HALP score of the study group was 30.88 (21.47-39.84). Baseline characteristics of the study group are shown in Table 1.

**Table 1.** Baseline characteristics of study population according to Hemoglobin-Albumin- Lymphocyte-Platelet (HALP) score.

	All patients (n=190)	Low HALP Score (n=95)	High HALP Score (n=95)	p value
Age (years)	79.8 ± 8.1	80.4 ± 7.6	79.2 ± 8.5	0.28
Gender (Female)	104 (54.7)	52 (54.7)	52 (54.7)	0.99
Hypertension	144 (75.8)	74 (77.9)	70 (73.7)	0.49
Diabetes Mellitus	88 (46.3)	45 (47.4)	43 (45.3)	0.77
Prior CAD	144 (75.8)	74 (77.9)	70 (73.7)	0.49
Prior CABG	52 (27.4)	22 (23.2)	30 (31.6)	0.19
COPD	71 (37.4)	38 (40)	33 (34.7)	0.45
CKD	42 (22.1)	23 (24.2)	19 (20)	0.48
<b>Laboratory Data</b>				
Hemoglobin (g/dL)	11.4 ± 1.7	10.8 ± 1.6	11.9 ± 1.5	<0.001
Neutrophil ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	5.1 ± 2.4	5.5 ± 2.7	4.7 ± 2	0.02
Lymphocyte ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	1.6 ± 1	1.3 ± 0.5	2 ± 1.2	<0.001
Monocyte ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.3	0.5 ± 0.2	0.22
NLR	3.7 ± 2.6	4.7 ± 3.2	2.7 ± 1.4	<0.001
LMR	3.2 ± 1.8	2.5 ± 1.1	3.9 ± 2.1	<0.001
Platelet ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	228.9 ± 84.9	251.3 ± 82.6	206.4 ± 81.5	<0.001
Albumin (g/dL)	3.7 ± 0.4	3.7 ± 0.4	3.7 ± 0.4	0.31
<b>Preprocedural and Procedural Data</b>				
Logistic EuroSCORE	26.5 ± 15.2	27.6 ± 16.5	24.8 ± 13.7	0.20
Ejection fraction (%)	48.5 ± 11.3	47.6 ± 11.9	49.4 ± 10.5	0.33
AVA (cm <sup>2</sup> )	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.1	0.72
AV peak PG (mm Hg)	77.3 ± 21.2	74 ± 20.1	80.5 ± 21.8	0.06
AV mean PG (mm Hg)	48.9 ± 13.3	47.5 ± 12.8	50.3 ± 13.8	0.22
Predilation	178 (93.7)	91 (95.8)	87 (91.6)	0.23
Valve type				
Balloon-expandable	61 (32.1)	34 (35.8)	27 (28.4)	0.27
Self-expandable	129 (67.9)	61 (64.2)	68 (71.6)	
Implanted valve size (mm)	26.8 ± 2.4	26.6 ± 2.4	27 ± 2.4	0.32

Categorical variables are expressed as numbers (percentages) and continuous variables are expressed as means ± standard deviations. Abbreviations: AV= aortic valve; AVA= aortic valve orifice area; CABG= coronary artery bypass grafting; CAD= coronary artery disease; CKD= chronic kidney disease; COPD= chronic obstructive pulmonary disease; EuroSCORE= European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; LMR= lymphocyte-monocyte ratio; NLR= neutrophil-lymphocyte ratio; PG= pressure gradient.

No significant differences were observed between low HALP score (<30.88) and high HALP score ( $\geq 30.88$ ) groups regarding age, gender, comorbidities, logistic EuroSCORE, preprocedural echocardiographic findings and procedural data.

Among laboratory parameters; mean hemoglobin, lymphocyte, albumin levels and lymphocyte-monocyte ratio were significantly lower ( $p < 0.001$ , for all) in the low HALP score group while neutrophil-lymphocyte ratio, mean neutrophil and platelet counts were significantly higher ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.02$ ,  $p < 0.001$ , respectively) than high HALP score group.

Procedural and postprocedural complications are displayed in Table 2. All outcomes were similar among groups except significantly higher 30-day mortality in the low HALP score group (15.8% vs. 6.3%,  $p = 0.03$ ).

**Table 2.** Procedural and postprocedural outcomes in study population according to Hemoglobin-Albumin- Lymphocyte-Platelet (HALP) score.

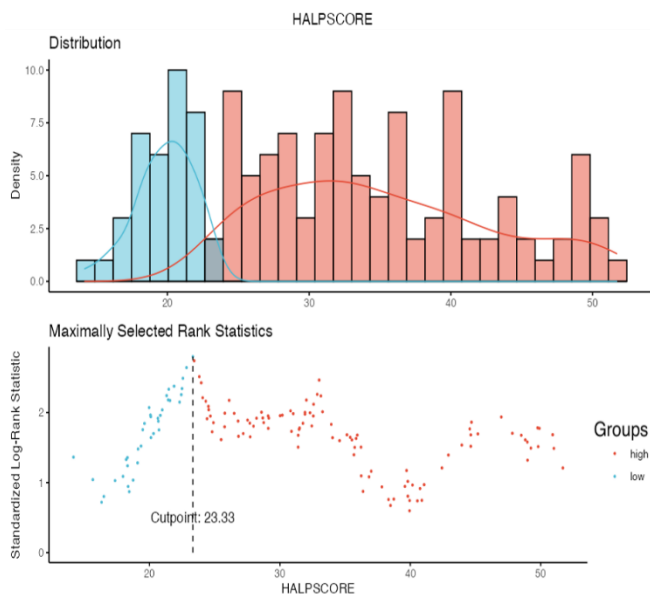
	All patients (n=190)	Low HALP Score (n=95)	High HALP Score (n=95)	p value
Aortic regurgitation				
1+	80 (42.1)	39 (41.1)	41 (43.2)	0.95
2+	17 (8.9)	9 (9.5)	8 (8.4)	
3+	5 (2.6)	2 (2.1)	3 (3.2)	
Vascular complications	32 (16.8)	13 (13.7)	19 (20)	0.24
Acute kidney injury	14 (7.4)	9 (9.5)	5 (5.3)	0.26
Stroke/TIA	5 (2.6)	2 (2.1)	3 (3.2)	0.65
Coronary obstruction	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0.31
Myocardial infarction	4 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.1)	1
Cardiogenic shock	20 (10.5)	13 (13.7)	7 (7.4)	0.15
Cardiac tamponade	6 (3.2)	5 (5.3)	1 (1.1)	0.09
Permanent PM implantation	16 (8.4)	11 (11.6)	5 (5.3)	0.11
30-day all-cause mortality	21 (11.1)	15 (15.8)	6 (6.3)	0.03



Variables are expressed as numbers (percentages). Abbreviations: PM= pacemaker; TIA= transient ischemic attack.

A total of 87 deaths (45.8%) were recorded during a median follow-up time of 936.7 ± 610.9 days. Maximally selected rank statistics revealed an optimal cutoff point of 23.33 for the HALP score to predict all-cause long-term mortality (Figure 1).

**Figure 1.** Maximally selected rank statistics to define optimal cutoff value for Hemoglobin-Albumin-Lymphocyte-Platelet (HALP) score.



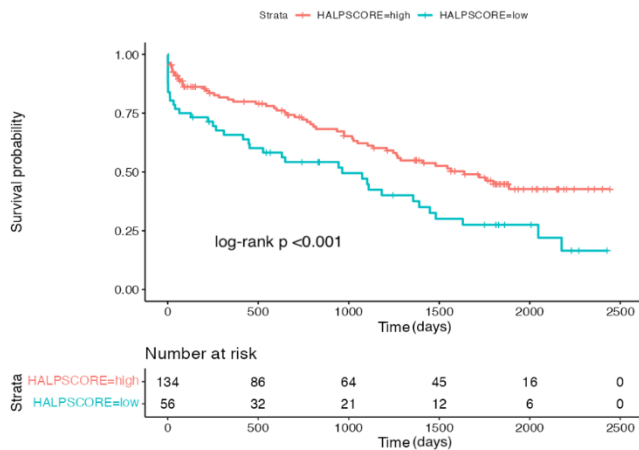
Based on this cutoff value, survival rates of patients in the low and high HALP score groups in the same follow-up period are presented in Table 3 for comparison. For example; during a mean follow-up period of 1000 days, survival rate of low HALP score group was 49.5% while it was 65.2% in the high HALP score group.

**Table 3.** Comparison of survival probabilities of high and low Hemoglobin-Albumin-Lymphocyte-Platelet (HALP) score groups at 500, 1000 and 1500 days of follow-up.

Groups	Time (days)	Number at Risk	Number of Events	Survival (%)	95% Confidence Interval	
					Lower (%)	Upper (%)
High HALP Score	500	86	26	79	72.1	86.6
High HALP Score	1000	64	14	65.2	56.9	74.7
High HALP Score	1500	45	12	52.6	43.8	63.1
Low HALP Score	500	32	22	60.1	48.5	4.6
Low HALP Score	1000	21	5	49.5	37.6	65.2
Low HALP Score	1500	12	8	30.1	19.2	47

Kaplan-Meier curves showed that low HALP score group was associated with worse overall survival than high HALP score group ( $p < 0.001$  by the log-rank test) (Figure 2).

**Figure 2.** Kaplan-Meier curves presenting survival rates of patients according to Hemoglobin-Albumin-Lymphocyte-Platelet (HALP) score.



In multivariable Cox regression analysis; HALP score (HR: 0.98, 95% CI: 0.97-0.99,  $p=0.029$ ) was identified as independent predictor of long-term all-cause mortality after TAVI along with neutrophil count (HR: 1.08, 95% CI: 1.01-1.17,  $p=0.031$ ) (Table 4).

**Table 4.** Multivariable Cox proportional hazards regression analysis to identify predictors of all-cause long term mortality.

	Hazard Ratio	95% Confidence Interval	<i>p</i> value
Gender (male)	1.05	0.70-1.57	0.809
HALP Score	0.98	0.97-0.99	0.029
Neutrophil	1.08	1.01-1.17	0.031
Logistic EuroSCORE	1.00	0.99-1.02	0.839

Abbreviations: EuroSCORE= European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; HALP= hemoglobin-albumin-lymphocyte-platelet.

## Discussion

The main findings of this study are; (1) Mortality rate was 45.8% at a mean follow-up time of 2.6 years in high-risk patients treated with TAVI and (2) lower HALP score is associated with poor prognosis in this patient group.

TAVI was first introduced as an alternative to surgery in patients with severe AS and high surgical risk. Due to its current indications, studies on long-term mortality after TAVI are mostly limited to initial studies involving high- and intermediate-risk patient groups. 5-year mortality rate after TAVI was reported as 67.8% in PARTNER 1 trial involving high-risk patients and 46% in PARTNER 2 trial involving intermediate-risk patients (12,13).

With recent studies reporting non-inferiority of TAVI to surgical aortic valve replacement in intermediate- and low-risk patients, its indications are gradually expanding. That means more and younger patients will be treated with TAVI in the coming days. Traditional risk assessment modalities (EuroSCORE, Society of Thoracic Surgeons score) used in the evaluation of patients with severe AS are designed to assess perioperative mortality. Long-term risk prediction scores after TAVI are lacking. Although it has been reported in studies that frailty, inflammatory and nutritional status of the patients were associated with prognosis in TAVI patients, they are not incorporated in everyday clinical practice. Therefore, it is important to develop new prediction tools for long-term outcomes in patients treated with TAVI and novel biomarkers may improve risk assessment of these patients.

HALP score integrates several parameters collected during routine evaluation of patients and reflects immune, inflammatory and nutritional status which are important parameters in the prognosis of most chronic illnesses. To date, HALP score was found to be associated with prognosis in many types of cancer and acute ischemic stroke (3,14). To our knowledge, this is the first study to evaluate HALP score in patients treated with TAVI. Low hemoglobin levels and anemia are established prognostic factors in various chronic illnesses as well as TAVI. Anemia is common in patients with TAVI and malnutrition, iron-deficiency and shear stress-dependent intravascular hemolysis are the proposed underlying mechanisms (15,16). Baseline anemia and lower hemoglobin levels were found to be independent predictors of early and mid-term mortality after TAVI in a meta-analysis (9). In line with these findings, a recent study of 908 patients who underwent TAVI has reported that every reduction in hemoglobin levels by 1g/dL before TAVI was associated with an 11% increased risk of all-cause mortality during a median follow-up time of 2.5 years (15). Serum albumin levels can be affected by several mechanisms including malnutrition, chronic inflammation, renal function and volume status of patients with cardiovascular diseases (17). Malnutrition is a common comorbidity in TAVI patients. A recent meta-analysis found that approximately one-fourth to one-third of patients with AS selected for TAVI had malnutrition and these patients had a higher risk of all-cause mortality at one year (8). Besides that, as a marker of malnutrition, serum albumin is part of the frailty criteria (18).

As a negative acute-phase reactant, serum albumin levels drop during an inflammatory process. Inflammation plays a crucial role in the pathogenesis and outcomes of AS (5,19). Several inflammatory markers (C-reactive protein, C-reactive protein-albumin ratio, neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, systemic immune inflammatory index, etc.) have been found to be associated with mortality in TAVI patients (4-7). A meta-analysis of 14 studies including 3449 TAVI patients demonstrated that high C-reactive protein levels at baseline was associated with increased mid-term mortality rates after TAVI (5). Whatever the underlying reason for detection of preprocedural low serum albumin levels, it was reported to be associated with poor prognosis in patients after TAVI (10).

Lymphocyte and platelet counts are simple parameters used to evaluate the immune system function. Low lymphocyte and high platelet levels are indicative of impaired immunity and increased infection risk. They are incorporated in various immune-malnutrition assessment scores (e.g. prognostic nutritional index, CONUT score) and inflammatory biomarkers (e.g. neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio) that are of prognostic importance after TAVI.

Recently, a cross-sectional study evaluating HALP score of 8245 participants across numerous demographic, socioeconomic and health-related variables was published (20). Their results showed that anemia treatment, age over 65 years, weak/failing kidneys and cancer which are also commonly encountered in TAVI patients were independent risk factors associated lower HALP score.

Our study, for the first time, demonstrated that a low HALP score is associated with increased long-term all-cause mortality after TAVI. HALP score is a simple scoring system combining all these important markers mentioned above which makes it suitable for use in clinical practice for better long-term risk assessment of patients treated with TAVI. However, further comprehensive studies are needed on this subject to validate our findings.

Our study had some limitations. It is a retrospective study and due to its nature, it is subject to intrinsic limitations of selection bias and lack of causality. Sample size was relatively small. HALP scores were assessed only at baseline and changes during follow-up were not tracked. Potential effect of the medications used were not considered. The patients included in our study was high-risk patients and the results should be evaluated in this context. On the other hand, we evaluated all consecutive patients with severe AS and underwent TAVI in this single-center study.

## Conclusion

HALP score was an independent predictor of long-term all-cause mortality in patients treated with TAVI. As a simple, reliable and cost-effective biomarker, HALP score evaluated at baseline might help to predict prognosis after TAVI in patients with severe AS.

## References

1. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al; ESC/EACTS Scientific Document Group, ESC National Cardiac Societies, 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: developed by the task force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2022;43(7):561-632.
2. Chen XL, Xue L, Wang W, et al. Prognostic significance of the preoperative hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet in patients with gastric carcinoma: a retrospective cohort study. *Oncotarget*. 2015;6:41370-82.
3. Farag CM, Antar R, Akosman S, Ng M, Whalen MJ. What is hemoglobin, albumin, lymphocyte, platelet (HALP) score? A comprehensive literature review of HALP's prognostic ability in different cancer types. *Oncotarget*. 2023;14:153-172.
4. Condado J.F, Junpaparp P, Binongo J.N, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) can risk stratify patients in transcatheter aortic-valve replacement (TAVR) *Int. J. Cardiol*. 2016;223:444-449.
5. Takagi H, Kuno T, Hari Y, et al. Prognostic impact of baseline C-reactive protein levels on mortality after transcatheter aortic valve implantation. *J Card Surg*. 2020;35(5):974-980.
6. Tosu AR, Kalyoncuoglu M, Biter Hi, et al. Prognostic Value of Systemic Immune-Inflammation Index for Major Adverse Cardiac Events and Mortality in Severe Aortic Stenosis Patients after TAVI. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(6):588.
7. Katkat F, Kalyoncuoglu M, Ozcan S, et al. C-Reactive Protein to Albumin Ratio as A Novel Inflammatory-Based Marker for 30-Day Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2022; 37(3): 292-300.
8. Kazemian S, Tavolinejad H, Rashedi S, Yarahmadi P, Farrokhpour H, Kolte D. Meta-analysis on the Association Between Nutritional Status and Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2023;186:109-116.
9. Takagi H, Hari Y, Kawai N, Ando T; ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Meta-Analysis of Impact of Anemia and Hemoglobin Level on Survival After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2019;123(2): 306-314.
10. Liu G, Hu X, Long M, Du ZM, Li Y, Hu CH. Meta-Analysis of the Impact of Pre-Procedural Serum Albumin on Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Int Heart J*. 2020;61(1):67-76.
11. Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, et al; Valve Academic Research Consortium (VARC)-2. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42:S45-60.
12. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al. ; PARTNER 1 trial investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2477-84.
13. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, et al.; PARTNER 2 Investigators. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2020;382(9):799-809.
14. Tian M, Li Y, Wang X, et al. The Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte, and Platelet (HALP) Score Is Associated With Poor Outcome of Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2021;11:610318.
15. Abushouk A, Agrawal A, Hariri E, et al. Association between haematological parameters and outcomes following transcatheter aortic valve implantation at mid-term follow-up. *Open Heart*. 2022;9(2):e002108.
16. De Larocheillère H, Puri R, Eikelboom JW, et al. Blood disorders in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: a review. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:1-11.
17. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Mikhailidis DP, Manolis AS. Low serum albumin: A neglected predictor in patients with cardiovascular disease. *Eur J Intern Med*. 2022;102:24-39.
18. Green P, Woglom AE, Genereux P, et al. The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis: a single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(9):974-81.
19. O'Brien KD. Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age (and a good deal more). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(8):1721-8.
20. Antar R, Farag C, Xu V, Drouaud A, Gordon O, Whalen MJ. Evaluating the baseline hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score in the United States adult population and comorbidities: an analysis of the NHANES. *Front Nutr*. 2023;10:1206958.

## **Grade I, II Endometrioid Tip Endometrial Adenokarsinomlarda Melf Paterni Ve Mikrosatellit İnstabilite İlişkisi**

### **The Relationship Of Melf Pattern And Microsatellit Instability in Grade I, II Endometrioid Type Endometrial Adenocarcinoma**

Tuğba KARADENİZ \*0000-0002-7060-717X

Canan KELTEN TALU \*0000-0001-8767-4275

Gökşen GÖRGÜLÜ \*\* 0000-0003-2837-8497

Muzaffer SANCI \*\* 0000-0002-8494-4302

\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma

Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İZMİR

\*\* Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma

Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir

**Yazışma Adresi:** Tuğba KARADENİZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma

Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İZMİR

tugbakaradeniz@gmail.com

#### **Öz**

**Amaç:** Çalışmamızda histerektomi materyallerinde Grade I, II Endometrioid tip Endometrial Adenokarsinom tanısı almış hastalarda; MELF paterni varlığı ile immunhistokimyasal yöntemle saptadığımız mikrosatellit instabilite (MSI) proteinlerinde (MLH-1, PMS-2, MSH-2 ve MSH-6) nükleer ekspresyon kaybı ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Grade I ve II Endometrioid tipte Endometrial Adenokarsinom tanısı almış 86 histerektomi materyalinin preparatları tarandı ve patoloji raporları incelendi. Olguların yaşı, tümör derecesi, tümör boyutu, endometriyumda stromal invazyon derinliği, MELF varlığı, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ile nükleer boyanma kaybı durumu, lenfovasküler invazyon varlığı ve yaygınlığı, nekroz varlığı, lenf nodu metastaz durumu, sayısı, serviks tutulumu ve metastaz durumu retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Grade I ve II Endometrioid tip Endometrial adenokarsinomlarda MELF paterni varlığının, myometrial invazyon ( $p < 0,001$ ) lenfovasküler invazyon ( $p < 0,0001$ ) ve serviks tutulumu ( $p:0,023$ ) ile istatistiksel anlamlı ilişkisi saptanmıştır. MELF ile tümör volümü ( $P < 0,0001$ ), en büyük boyut ( $P < 0,003$ ) ve en küçük boyut ( $P < 0,002$ ) arasında da anlamlı ilişki bulunmuştur. MELF paterni ile Mikrosatellit İnstabilite DNA yanlı eşleşme tamir proteinleri için uygulanan immunhistokimyasal belirteçler olan MLH1, PMS2, MSH2 VE MSH6 ile nükleer boyanma kaybı arasında bir ilişki saptanmamıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızda elde edilen veriler tümör davranışı açısından bu iki yolağın farklı mekanizmalar olduğunu düşündürmüştür. Bu sonuçlar, büyük tümör boyutu olan düşük dereceli endometrial kanserlerde MELF paternin normalden daha sık görülebileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Endometrial Adenokarsinom, Melf (Mikrokistik, Elonge, Fragmante) Paterni, MSİ (Mikrosatellit İnstabilite)

#### **Abstract**

**Aim:** In our study, in patients diagnosed with Grade I, II Endometrioid type endometrial adenocarcinoma; we aimed to investigate the relationship between the presence of MELF pattern and the loss of nuclear expression in microsatellite instability (MSI) proteins (MLH-1, PMS-2, MSH-2 and MSH-6) that we detected by immunohistochemical method.

**Methods:** The preparations of 86 hysterectomy materials diagnosed as Grade I and II Endometrioid Endometrial Adenocarcinoma were scanned and the pathology reports were examined.

**Geliş Tarihi:** 15/07/2023

**Kabul Tarihi:** 28/07/2023

Age, tumor grade, tumor size, depth of stromal invasion in the endometrium, presence of MELF, loss of nuclear staining with MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, presence and extent of lymphovascular invasion, presence of necrosis, lymph node metastasis status and number, and cervical involvement, metastasis status was evaluated retrospectively.

**Finding:** In grade 1 and 2 endometrial adenocarcinomas, the presence of MELF pattern was found to be statistically significantly associated with myometrial invasion (p <0.001), lymphovascular invasion (p <0.0001) and cervix-uteri involvement (p:0.023). A significant relationship was also found between MELF and tumor volume (P<0.0001), largest tumor size (P<0.003) and smallest size (P<0.002). No correlation was found between the MELF pattern and the immunohistochemical markers MLH1, PMS2, MSH2, and MSH6 applied for microsatellite instability DNA mismatch repair proteins.

**Conclusion:** The data obtained in our study suggested that these two pathways are different mechanisms in terms of tumor behavior. In conclusion, it suggests that the MELF pattern may be seen more frequently than normal in low-grade endometrial cancers with large tumor size.

**Keywords:** Endometrial Adenocarcinoma, Melf (Microcystic, Elonge, Fragmante) Pattern, MSI (Microsatellite Instability)

## **Giriş**

Endometrial kanser , kadın genital sisteminin en sık görülen tümörüdür (1). 2013 yılında The Cancer Genom Atlas (TCGA) çalışma grubunun yaptığı araştırmada spesifik moleküler özelliklerin endometriyum kanserinde majör prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Sınıflamada; 1-POLE mutant (polimeraz epsilon;ultramutated) grup, 2-Mikrosatellit instabil (MSİ;hipermutant) grup, 3-Yüksek kopyalı grup(P53 mutasyonlu), 4-Düşük kopyalı (p53 wild tip, endometrioid) biçimindedir. Seröz karsinomlar daha çok P53 mutasyonlu yüksek kopya sayılı gruba girerken Endometrioid tip Endometrial adenokarsinom bu dört moleküler gruba da girebilir (2-3). Grup 1 ve 2 tümörleri (POLE mutant , MSİ) olumlu prognoz, grup 4 tümörleri (seröz benzeri) kötü prognoz ve Grup 3 düşük kopya sayısı tümörleri diğer gruplar arasında ara prognoz gösterir. Grup 1 ve 2 (POLE ve MSİ grup) immün-kontrol inhibitör tedavisinden fayda görebilmesi nedeniyle daha iyi bir prognoza sahiptir (4).

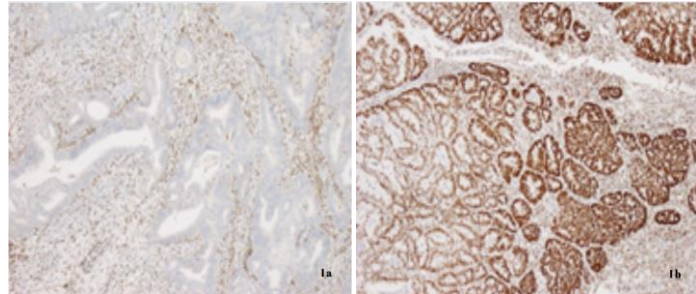
MELF (mikrokistik-elonge-fragmante) paterni ilk defa Lee, Vacek ve Belinson tarafından tanımlanmıştır (5), MELF terimi daha sonra Murray ve ark. tarafından da irdelenmiştir (6). Endometrial adenokarsinomlar için tanımlanmış bir myometrial invazyon paternidir. Hücre-hücre yapışmasının kaybını ve infiltratif özelliklerin elde edilmesini gösterebilen MELF paterni için karakteristik immünofenotipik değişiklikler tanımlanmıştır.

Ana tümör dokusundan kopmuş, mikrokistik hal almış, elonge, fragmante infiltratif tümöral bezler, tek tabaka gösteren eosinofilik skuamoid sitoplazmalı hücrelerden oluşmaktadır. Lümenlerinde ve bezlerin etrafında yangısal hücre infiltrasyonu içerebilir hatta mikroabse görünümünde olabilir. Bazen myometriumda desmoplastik yanıt oluşturabilir (7).

Bu çalışmada histerektomi materyallerinde Grade I-II Endometrioid adenokarsinom tanısı almış olgularda; MELF paterni varlığı ile MSİ durumu karşılaştırılması ve ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

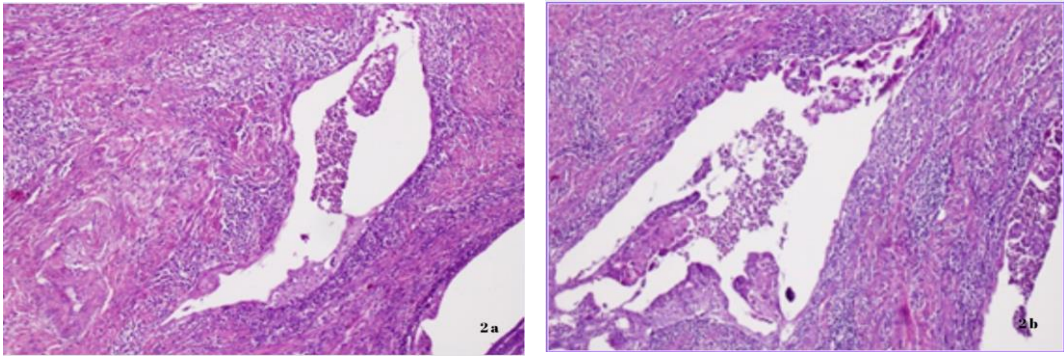
## **Gereç Ve Yöntemler**

Sağlık Bilimleri üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji laboratuvarında 2017 temmuz ayı ile 2023 haziran ayı arasında, Grade I ve II Endometrioid tipte Endometrial Adenokarsinom tanısı almış 86 histerektomi materyali olan vakanın preparatları arşivden çıkarılarak taranmış ve patoloji raporları incelenmiştir. Çalışma için etik kurul onayı alınmıştır. Hastaların MSİ değerlendirmesini gösteren, MLH-1,PMS-2,MSH-2 ve MSH-6 immunhistokimyasal boyamaları önceden uygulanmış olgulardır. MLH-1,PMS-2,MSH-2 ve MSH-6 monoklonal antikorlar olup Ventana marka, kullanıma hazır solüsyonlardan oluşmuştur.MLH1;m1,PMS-2 ;A16-4,MSH-2 G219-1129, MSH-6sp93 klonuydu. Değerlendirme, Collage of American Pathologists (CAP) protokolüne göre yapılmıştır. Protokole göre; Tümör hücrelerinde nükleer boyanmanın olmaması; negatif/kayıp olması, nükleer boyanmanın olması; pozitif/kayıp yok anlamına gelmektedir (Resim1a,b). İç kontrol olarak tümör alanlarının komşuluğundaki stromal hücreler kılavuz alınmıştır (8). Histerektomi materyallerinin tümör olan preparatlarında myometrial alanda MELF invazyon paterni taranmıştır.(Resim 2a,b,c,d,e,f). Diğer myometriyal invazyon paternleri dışlanmıştır (9).

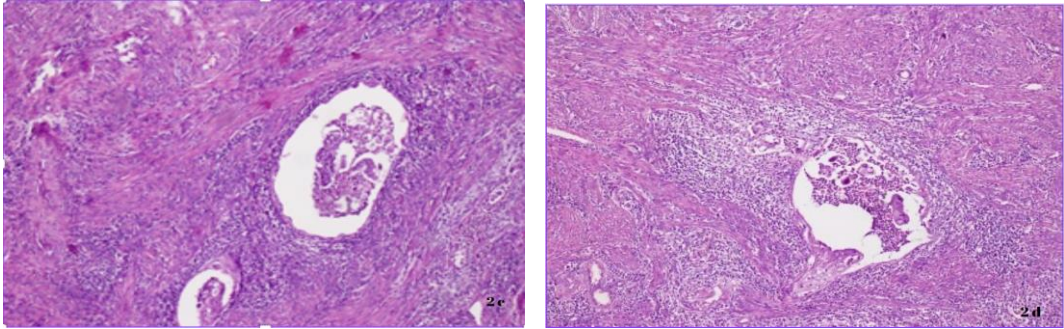


**Resim 1a)** MLH1 İmmunhistokimyasal boyamada tümör hücrelerinde nükleer boyanmada kayıp var/instabil, **1b)** MSH2 ile tümör hücrelerinde nükleer boyanmada kayıp yok/stabil

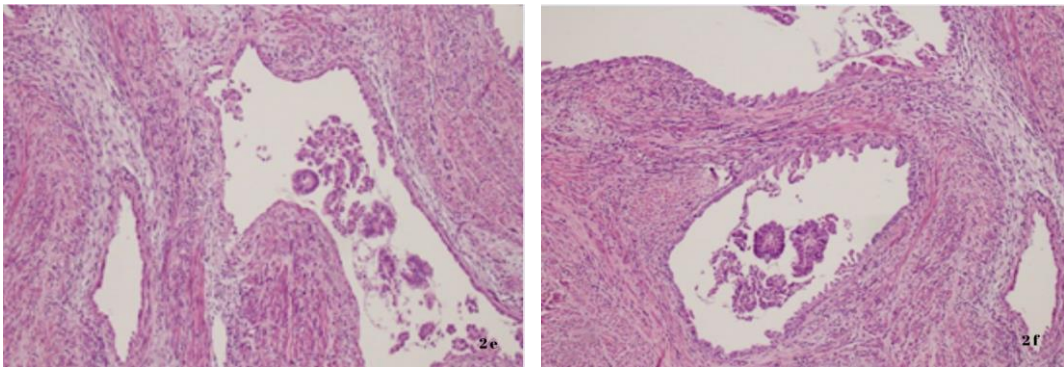




**Resim 2 a,b** Hemotoksilen&Eosin preparatlarda 10 luk büyütmede MELF paternine sahip myometrial lifler arasında infiltratif tümöral bezler



**Resim 2 c,d** Bezlerin etrafında daha yoğunlaşan yangısal hücre infiltrasyonu ve desmoplastik yanıt



**Resim 2 e,f** Hemotoksilen&Eosin preparatlarda 10 luk büyütmede MELF paternine sahip bezler lenfatikler komşuluğunda

Olguların yaşı, tümör derecesi, tümörün en büyük/en küçük boyut ve tümör hacmi, myometriyumda tümörün stromal invazyon derinliği (1/2yüzeysel/derin), nekroz ve lenfovasküler invazyon varlığı, lenf nodu metastazı ve sayısı, serviks tutulumu, müsinöz, skuamöz diferansiyasyon ile metastaz durumu retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

#### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, IBM® SPSS®26 (SPSS Inc.,Chicago,IL,USA) yazılımı ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-wilk Testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılım gösterenler için ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyenler için ortanca (medyan) ve minimum-maksimum değerleri kullanılarak verildi. Sosyodemografik, klinik ve patolojik verilere ait kategorik değişkenler frekans ve yüzde değerleri verilerek tanımlayıcı istatistikleri yapıldı.

Sürekli verilerde (MELF Paterni Var/Yok), gruplar arası (yaş, tümör boyutu) gibi ikili grupları karşılaştırmak için normal dağılım gösterdiğinde bağımsız gruplarda t-testi, normal dağılım olmadığında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin (Lenfovasküler invazyon) analizinde Pearson's ve ya Fisher's Kesin Ki kare testi kullanıldı. ROC (Receive Operative Characteristic) analizi ile MELF paternine, tümör boyut ölçümlerinin prediktif yaklaşımı incelendi. Karşılaştırma analizleri sonrasında MELF paternini tahmin edebilen değişkenler ile lojistik regresyon analizi kullanılarak model kuruldu. p-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### Bulgular

Hastaların genel yaş ortalaması 61,8±8,6 yıl medyan yaş 62 ve minimum 42 maksimum 88 yaşında hastanın olduğu tespit edildi. Hastaların hiçbirinde metastaz gelişmediği ancak 10 (%11,6) hastada nekroz saptandı.

Tablo 1. Hastaların genel klinik karakteristik özellikleri

Değişkenler	Alt Gruplar	n	%
Tümör Derecesi	1	29	33,7
	2	57	66,3
Myometrial İnvazyon	Yüzeysel	64	74,4
	Derin	22	25,6
Nekroz	Yok	76	88,4
	Var	10	11,6
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	54	62,8
	Var	32	37,2
Lenf Nodu Metastaz Sayısı	0	78	90,7
	1	5	5,8
	2	3	3,5
Serviks Tutulumu	Yok	76	88,4
	Var	10	11,6
MELF Paterni	Yok	69	80,2
	Var	17	19,8
MLH-1 Kaybı	Yok	61	70,9
	Var	25	29,1
PMS-2 Kaybı	Yok	60	69,8
	Var	26	30,2
MSH-2 Kaybı	Yok	85	98,8
	Var	1	1,2
MSH-6 Kaybı	Yok	84	97,7
	Var	2	2,3
Skvamöz Diferansiyasyon	Yok	62	72,1
	Var	24	27,9
Müsinöz Diferansiyasyon	Yok	48	55,8
	Var	38	44,2
Polipoid Gelişimi	Yok	57	66,3
	Var	29	33,7

Hastaların, tümör dereceleri dağılımında Grade 2 olanların oranı %66,3 olarak bulundu. Myometrial invazyonun, %25,6 oranla derin olduğu bulunurken lenfovasküler invazyon sıklığı ise %37,2 olarak bulundu. Serviks tutulum 10 hastada (%11,6), skuamöz diferansiyasyon 24 hastada (%27,9), müsinöz diferansiyasyon 38 hastada (%44,2) ve polipoid gelişimi ise 29 hastada (%33,7) görülmüştür.

MELF paterni 17 hastada (%19,8) görüldü. Bununla birlikte, MLH-1 kaybı 25 hasta (%29,1), PMS-2 kaybı 26 hastada (%30,2), MSH-2 kaybı 1 hastada (%1,2) ve MSH-6 kaybı ise 2 hastada (%2,3) görülmüştür.

Hastaların, genel tümör boyut ölçümlerinde ise toplam ortalama volümü  $28,0 \pm 51,9 \text{ mm}^3$  ve medyan  $9,3 \text{ mm}^3$  minimum  $0,008$  ve maksimum  $336 \text{ mm}^3$  olarak bulundu. Tümör ölçümüne ait en büyük boyut  $3,6 \pm 2,0 \text{ mm}$  medyan  $3,5 \text{ mm}$  ve minimum  $0,2 \text{ mm}$  ve maksimum  $11,0 \text{ mm}$  olarak ve en küçük boyut ise  $1,5 \pm 1,2 \text{ mm}$  medyan  $1 \text{ mm}$  ve minimum  $0,1 \text{ mm}$  ve maksimum  $6,0 \text{ mm}$  olarak bulundu.

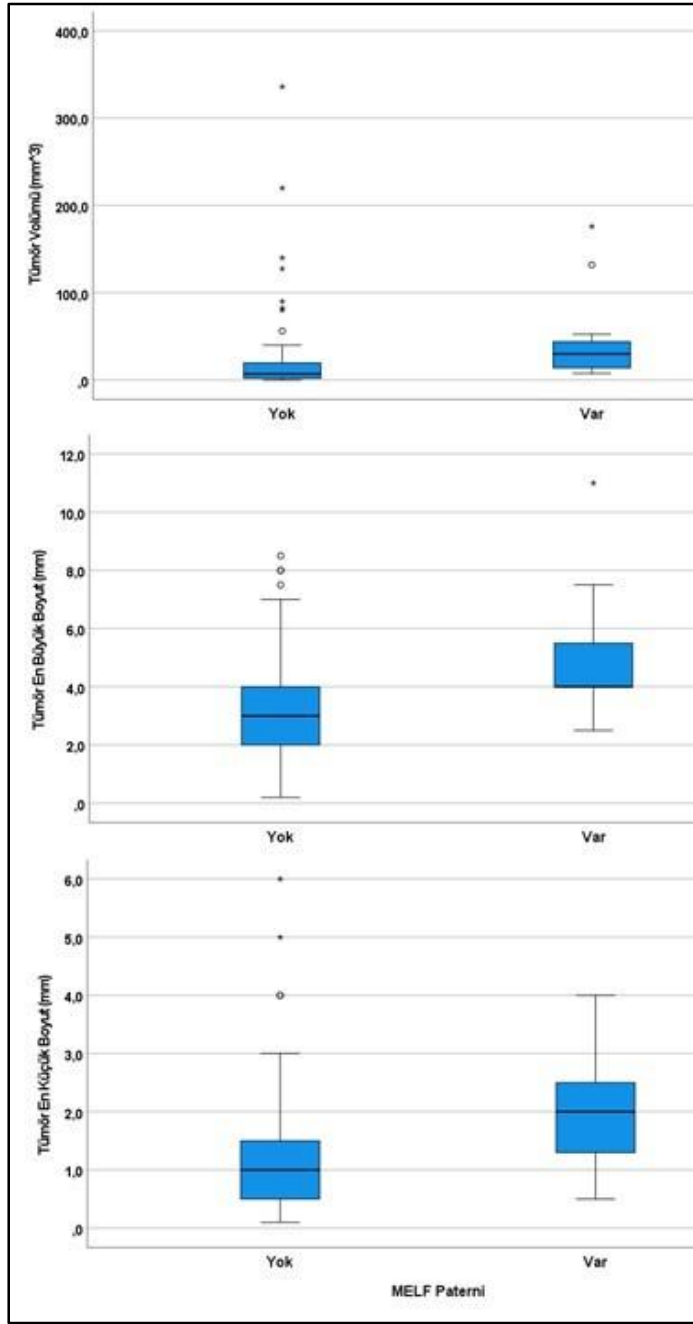
MELF paterni olan ( $62,0 \pm 8,7$  yıl) ve olmayan ( $60,8 \pm 8,5$  yıl) hastalar arasında yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $t=0,532; p=0,596$ ). Ancak, MELF paterni olan ve olmayan hastalar arasında tümör boyut ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 2. ve Şekil 1,  $p<0,05$ ).

Tablo 2. MELF paterni ile tümör boyut ölçümlerinin karşılaştırılması

Tümör boyut ölçümleri	MELF Paterni		p Değeri
	Yok (n=69)	Var (n=17)	
	Ortalama±SS		
Tümör Volümü ( $\text{mm}^3$ )	$24,7 \pm 53,2$	$41,1 \pm 45,4$	<b>&lt;0,0001</b>
Tümör En Büyük Boyut (mm)	$3,3 \pm 1,9$	$4,8 \pm 2,0$	<b>0,003</b>
Tümör En Küçük Boyut (mm)	$1,3 \pm 1,1$	$2,1 \pm 1,0$	<b>0,002</b>

Mann-Whitney U testi uygulandı ve  $p<0,05$  anlamlıdır.





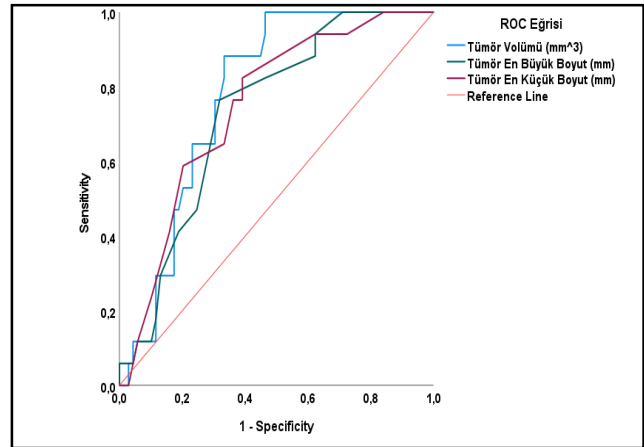
Şekil 1. MELF paterni ile tümör boyutlarının karşılaştırılması

Tümör volümü, tümör en büyük boyut ve tümör en küçük boyut ölçümlerinin MELF paternini tahmin etmedeki yaklaşımları Tablo 3. ve Şekil 2.'de ROC analizi sonuçlarında yer verildi. Bu sonuçlara göre, eğri altında kalan alan (AUC) büyüklüğünde ve yüksek sensitivite-spesifite değeri ile istatistiksel anlamlı olarak toplam volüm birinci sırada yer almaktadır. Tümör volümünün, 11,5 mm<sup>3</sup> ve üzerinde olması MELF paterninde başarılı prediktif bir belirteç olma özelliğini gösterdi. Diğer taraftan tümörün en küçük ve en büyük boyutu da MELF paterninde başarılı anlamlı bir prediktif belirteç olarak kullanılabilir.

Tablo 3. MELF paterninde tümör boyut ölçümlerinin prediktif yaklaşımı; ROC analizi

Değişkenler	AUC	Std. Hata	p değeri	%95 GA		Sensiti vite (%)	Spesif ite (%)	Kesim Değeri (Cut-off)
				Alt Sınır	Üst Sınır			
Tümör Volümü (mm <sup>3</sup> )	0,777	0,050	0,0004	0,680	0,874	82,4	66,7	11,5
Tümör En Büyük Boyut (mm)	0,731	0,059	0,0034	0,615	0,846	76,5	68,1	3,75
Tümör En Küçük Boyut (mm)	0,745	0,060	0,0018	0,628	0,863	76,5	63,8	1,25

ROC analizi uygulandı ve p<0,05 anlamlıdır. AUC;Area under curve (eğri altında kalan alan), GA;güven aralığı



Şekil 2. MELF paterninde tümör boyutu ölçümlerinin prediktif yaklaşımı

MELF paterni olan ve olmayan hastalar arasında immun belirteç (MLH-1, PMS-2, MSH-2 ve MSH-6 kayıpları) ve patolojik özelliklerin karşılaştırılmasına Tablo 4.'de yer verildi. MELF paterni ile immun belirteçler arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05). Benzer durum skuamöz ve müsinöz diferansiyasyon ile polipoid gelişimi dağılımlarında da anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 4.MELF paterni olan/olmayan hastalar arasında immun belirteç ve patolojik özelliklerin karşılaştırılması

Değişkenler	Alt Gruplar	MELF Paterni		p Değeri
		Yok (n=69) n(%)	Var (n=17) n(%)	
MLH-1 Kaybı	Yok	49(71,0)	12(70,6)	1,000
	Var	20(29,0)	5(29,4)	
PMS-2 Kaybı	Yok	48(69,6)	12(70,6)	0,934
	Var	21(30,4)	5(29,4)	
MSH-2 Kaybı	Yok	68(98,6)	17(100)	1,000
	Var	1(1,4)	0(0)	
MSH-6 Kaybı	Yok	67(97,1)	17(100)	1,000
	Var	2(2,9)	0(0)	
Skvamöz Diferansiyasyon	Yok	53(76,8)	9(52,9)	0,070
	Var	16(23,2)	8(47,1)	
Müsinöz Diferansiyasyon	Yok	38(55,1)	10(58,8)	0,780
	Var	31(44,9)	7(41,2)	
Polipoid Gelişimi	Yok	43(62,3)	14(82,4)	0,118
	Var	26(37,7)	3(17,6)	

Pearson's veya Fisher's Kesin Ki Kare analizi uygulandı ve  $p<0,05$  anlamlıdır.

MELF paterni olan/olmayan hastalar arasında klinik ve patolojik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 5.'de gösterildi. Buna göre, MELF paterni olanlarda, ½ derin myometrial invazyon varlığı (%58,8 vs. %17,4), lenfovasküler invazyon varlığı (%88,2 vs. %24,6) ve serviks tutulumu (%29,4 vs. %7,2) oranları arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu.

**Tablo 5.**MELF paterni olan/olmayan hastalar arasında klinik ve patolojik özelliklerin karşılaştırılması

Değişkenler	Alt Gruplar	MELF Paterni		p Değeri
		Yok (n=69) n(%)	Var (n=17)	
Tümör Derecesi	1	26(37,7)	3(17,6)	0,118
	2	43(62,3)	14(82,4)	
Myometrial Invazyon	Yüzeysel	57(82,6)	7(41,2)	<b>0,001</b>
	Derin	12(17,4)	10(58,8)*	
Nekroz	Yok	61(88,4)	15(88,2)	0,984
	Var	8(11,6)	2(11,8)	
lenfovasküler invazyon	Yok	52(75,4)	2(11,8)	<b>&lt;0,0001</b>
	Var	17(24,6)	15(88,2)*	
Lenf Nodu Metastaz Sayısı	0	64(92,8)	14(82,4)	0,406
	1	3(4,3)	2(11,8)	
	2	2(2,9)	1(5,9)	
Serviks Tutulumu	Yok	64(92,8)	12(70,6)	<b>0,023</b>
	Var	5(7,2)	5(29,4)*	

Pearson's veya Fisher's Kesin Ki Kare analizi uygulandı ve \*p<0,05 anlamlıdır.

### Tartışma

Endometrium kanser hastalarında MELF paterni %5,8 ile %48 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (10,11). Yaptığımız bu çalışmada MELF paterni 17 hastada (%19,8) saptanmıştır. MSİ fenotipi sergileyen tümörlerin, özellikle kolorektal kanserde klinikopatolojik ve moleküler özelliklere sahip ayrı bir yolak oluşturduğu yaygın olarak bilinmektedir (12). Çalışmamızda grade 1-2 endometrium kanser hastalarında hem MSİ hem de MELF'in hastalık prognoz göstergeleri ve birbiri ile ilişkisini inceledik. MELF ile prognostik faktörler arasında daha önceki bulguların tartışmalı olduğu bilinmektedir (13,14). Kihara ve ark. düşük dereceli Endometrium kanser hastalarında MELF paterni ile nüksüz sağkalım veya hastalısız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmamışlardır (15). Yaptığımız çalışmada MELF paterni ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. MELF varlığı ile tümörün volümü/en büyük boyutu/en küçük boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bir çalışmada tümör boyutu ile MELF varlığı arasında ilişki bulunmazken, lenfovasküler invazyon, lenf metastazı ve myometrial invazyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır (16).

Çalışmamızda tümör volümünün, 11,5 mm<sup>3</sup> ve üzerinde olması MELF paterninde başarılı prediktif bir belirteç olarak saptanmıştır (Şekil-1). MSİ'yi gösteren immun belirteçlerdeki kayıplar endometrium kanser hastalarında kötü prognoza işaret eder (17). MELF ve MSİ'nin aynı anda incelendiği bir çalışmada; MELF+ grupta MSH2-MSH6 kaybı, MELF negatif grupta ise MLH1 ve PMS2 kaybının yüksek prevalansı saptanmış ve bu durumun farklı moleküler sinyal yollarından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (18). Çalışmamızda endometrium kanser hastalarında MELF varlığında MSİ göstergesi olan immun belirteçler (MLH-1,PMS-2,MSH-2,MSH-6 kayıpları) arasındaki ilişki incelenmiş ve MELF paterni ile bu immun belirteçler arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo-4). Ayrıca MELF varlığı ile skuamöz, müsinöz diferansiyasyon ve polipoid gelişimi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Grade I-II kanser hasta grubu arasında MELF varlığı açısından da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Myometrial invazyon, lenfovasküler invazyon ve serviks tutulumu MELF varlığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek prevalansda saptanmıştır (Tablo-5). Endometrium kanser hastalarında MELF pozitif hastalarda lenf nodu metastazı daha yüksek bulunmuştur (15, 19-20).

Çalışmamızda myometriyal invazyon MELF pozitif hasta grubunda daha yüksek prevalansda saptanmıştır. Bu veri (myometrial invazyonun >% 50 olduğu durumu) literatürle uyumludur (15, 20). Aksine Espinosa ve arkadaşları MELF pozitif vaka ile myometrial invazyon arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (19). Kihara ve arkadaşları (15) serviks stromal invazyon ile MELF varlığı arasında ilişki saptamazken, Altunpulluk ve arkadaşları (20) istatistiksel anlamlı bir ilişki saptamışlardır. Çalışmamızda literatürde ilk olarak MELF pozitif olan vakalarla tümör volümü, tümörün en büyük ve en küçük çapı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Bu sonuç büyük tümör boyutu olan düşük dereceli endometrial kanserlerde MELF paterninin normalden daha sık görülebileceği, patoloğların mikroskopik değerlendirmede buna dikkat etmesi gerektiği sonucuna ulaştık. Hastada MELF paterninin varlığı kötü prognostik bir gösterge olup klinisyene yön verebilir ve hasta için ek tedavileri gerektirebilir. Aynı zamanda derin miyometriyal invazyon, lenfovasküler invazyon, lenf nodu tutulumu ve serviks tutulumunun da MELF modelinin kritik etkisi altında olduğu görülmektedir.

## Kaynaklar

1. Female Genital Tumours. WHO. Classification of tumours. 5th Edition. Volume. 2020;246-7
2. TCGA, T.C.G.A.R.N. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497, 67–73.
3. Yamashita H, Nakayama K, Ishikawa M, Nakamura K, Ishibashi T, Sanuki K, et al. Microsatellite instability is a biomarker for immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer. *Oncotarget* 2017;9:5652e64.
4. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 25; 372 (26): 2509-20.
5. Lee KR, Vacek PM, Belinson JL. Traditional and nontraditional histopathologic predictors of recurrence in uterine endometrioid adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1994;54:10e8.
6. Murray SK, Young RH, Scully RE. Unusual epithelial and stromal changes in myoinvasive endometrioid adenocarcinoma: a study of their frequency, associated diagnostic problems, and prognostic significance. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22:324e33.
7. Thiery JP, Aclogue H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions. *Cell* 2009;139:871e90.
8. College of American Pathologists Cancer Protocol Templates. [cap.org/protocols-andguidelines/cancer-reporting-tools/canser-protocol-templates](http://cap.org/protocols-andguidelines/cancer-reporting-tools/canser-protocol-templates). 2022
9. Cole AJ, Quick CM. Patterns of myoinvasion in endometrial adenocarcinoma: recognition and implications. *Adv Anat Pathol* 2013;20:141e7.
10. Euscher E., Fox P., Bassett R., Al-Ghawi H., Ali-Fehmi R., Barbuto D., Djordjevic B., Frauenhoffer E., Kim I., Hong S.R., et al. The pattern of myometrial invasion as a predictor of lymph node metastasis or extrauterine disease in low-grade endometrial carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013;37:1728–1736.
11. Pavlakis K., Rodolakis A., Vagios S., Voulgaris Z., Messini I., Yiannou P., Vlachos A., Panoskaltis T. Identifiable Risk Factors for Lymph Node Metastases in Grade 1 Endometrial Carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2017;27:1694–1700
12. Jass JR, Walsh MD, Barker M, Simms LA, Young J, Leggett BA. Distinction between familial and sporadic forms of colorectal cancer showing DNA microsatellite instability. *Eur J Cancer.* 2002;38(7):858–866.
13. Sancı M, Güngördük K, Gülseren V, Karadeniz T, Kocaer M, Gungorduk O, et al. MELF pattern for predicting lymph node involvement and survival in grade III endometrioid-type endometrial cancer. *Int J Gynecol Pathol* 2018;37:17e21.
14. Ali-Fehmi R, Barbuto D, Djordjevic B, Frauenhoffer E, Kim I, Hong SR, et al. The pattern of myometrial invasion as a predictor of lymph node metastasis or extrauterine disease in low-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1728e36.
15. Kihara A, Yoshida H, Watanabe R et al.: Clinicopathologic Association and Prognostic Value of Microcystic, Elongated, and Fragmented (MELF) Pattern in Endometrial Endometrioid Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2017;41(7):896-905.
16. Altındağ, Sultan Deniz; Yiğit, Seyran; and Sen, Serhat "Is microcystic, elongated, and fragmented pattern of myometrial invasion in endometrioid endometrial carcinoma associated with survival?," *Turkish Journal of Medical Sciences*: 2022.; 52: No. 5, Article
17. Black D, Soslow RA, Levine DA et al. Clinicopathologic significance of defective DNA mismatch repair in endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:1745
18. Angelo Santoro, Giuseppe Angelico, Frediano Inzani, Pathological features, immunoprofile and mismatch repair protein expression status in uterine endometrioid carcinoma: focus on MELF pattern of myoinvasion. *Eur J Surg Oncol* 2021;47(2):338-345
19. Espinosa I, Serrat N, Zannoni GF, Rovira R, D'Angelo E, Prat J: Endometrioid endometrial carcinomas with microcystic, elongated, and fragmented (MELF) type of myoinvasion: role of immunohistochemistry in the detection of occult lymph node metastases and their clinical significance. *Hum Pathol* 2017;70: 6-13.
20. Dogan Altunpulluk M, Kir G, Topal CS, Cetiner H, Gocmen A: The association of the microcystic, elongated and fragmented (MELF) invasion pattern in endometrial carcinomas with deep myometrial invasion, lymphovascular space invasion and lymph node metastasis. *J Obstet Gynaecol* 2015;35(4):397-402.