



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mecmuası

Cilt-Volume: 73 Sayı-Issue: 2 Ağustos-August 2020

Davetli Derleme / Invited Paper

- Çoklu İlaça Dirençli Gram-negatif Mikroorganizmalarla Gelişen Enfeksiyonlarda Yeni Tedavi Seçenekleri

Özgün Makaleler / Research Articles

- New-onset Atrial Fibrillation: An Independent Predictor of in-hospital Mortality in Reduced Ejection Fraction Heart Failure Patients?
- The Effects of Body Mass Index on Efficacy of Intermittent Pneumatic Compression
- Myelodisplastik Sendrom'da Allojeneik Kök Hücre Nakli
- Akut Miyokart Enfarktüsünde Farklı Revaskülarizasyon Yöntemlerinin Sol Ventrikül Fonksiyonları ve Serum sST2 Düzeyleri ile İlişkisi
- Increased Galectin-3 Levels Predicts Ventricular Arrhythmic Events Following ST-elevation Myocardial Infarction
- Hepatosteatoz Tanısı ile Çocuk Gastroenteroloji Kliniğinde Değerlendirilen Obez Hastalarda Gastrointestinal ve Hepatolojik Sorunların Değerlendirilmesi
- İntratorasik Yerleşimli Schwannoma Patolojik Tanılı Hastaların Analizi, Tek Merkez Deneyimi
- Tek Akciğer Ventilasyonu Uygulanan Hastalarda Sevofluran ve Propofolün Pulmoner Oksidatif Stres Üzerine Etkisi
- Overin Seröz Adenokarsinomları ve Seröz Borderline Tümörlerinde RAS/RAF/MEK/MAPK Yolağındaki Moleküler Değişikliklerin Araştırılması
- Thoracoscopic Lobectomy and Segmentectomy in Children
- Santral Sinir Sistemi Teratomlarının SEER Veritabanında Epidemiyolojik Analizi
- Is the Incision Length Really Important in Minimally Invasive Total Hip Replacement Surgery?
- Surgical Treatment and Outcomes for Basilar Apex Aneurysms
- Kolonoskopik Polipektomi Sonuçlarımız: Prevalans, Boyut, Lokalizasyon ve Histopatolojik Değerlendirme
- Genel Cerrahi Polikliniğine Başvuran Normal Kilolu ve Obez Hastalarda Obezite Prevelans ve Farkındalık Çalışması
- Ani Sensörinöral İşitme Kayıpları ile Kan Grupları İlişkisi

Olgu Sunumları / Case Reports

- Süperior Vena Cava Sendromuna Neden Olan ve Düşük Doz Steroid ile Tamamen Kaybolan Non-Hodgkin Lenfoma Kitlesi: Olgu Sunumu
- Minimally Invasive Approach in A Child's Renal Hydatid Disease: Laparoscopic Partial Nephrectomy



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına İmtiyaz Sahibi ve Sorumlu Müdür
Owner President - On behalf of Journal of Ankara University Faculty of Medicine

Prof. Dr. Gülfem Elif Çelik

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı, Ankara, Türkiye

Yazı İşleri Müdürü/Editorial Manager

Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Baş Editör/Editor in Chief

Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7206-3552

Yardımcı Editörler/Associate Editors

Prof. Dr. Zeynep Ceren Karahan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7727-3363

Prof. Dr. Elif İnce

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6846-6048

Prof. Dr. Ayhan Cömert

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9309-838X

Prof. Dr. Volkan Genç

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3883-4791

Önceki Editörler/Previous Editors

Prof. Dr. Yücel Kanpolat

Prof. Dr. Çetin Erol

Prof. Dr. Aydın Yağmurlu

Danışma Kurulu/Scientific Advisory Board

George Feigl

Gottfried Schatz Araştırma Merkezi, Makroskopik ve Klinik Anatomi Anabilim Dalı, Graz, Austria

David Kachlik

2nd Medical School, Charles University, Prague, Czech Republic

Mustafa Sargon

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Belma Turan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Derya Gökmen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Deniz Billur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Sinan Özkavukçu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ali Dursun Doğan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Aydın Karaaslan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Gülşay Aral Akarsu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Erdinç Devrim

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Meral Demirören

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Berna Arda

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Gürol Cantürk

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Onur Polat

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ayşe Gülsen Ceyhan Peker

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ergin Çiftçi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Filiz Şimşek Orhon

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Önder Ergönül

Koç Üniversitesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Şebnem Ataman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Birkan Sonel Tur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Zeynep Pınar Önen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ömür Aydın

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünojenetik ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Deniz Çalıışkan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır.
Journal of Ankara University school of medicine is an official journal of the Ankara University Faculty of Medicine.



Galenos Yayınevi Kurucusu ve Sahibi/
Galenos Publishing House Owner and
Publisher
Derya Mor
Erkan Mor

Genel Yayın Koordinatörü/Publication
Coordinator
Burak Sever

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Fuat Hocalar
Turgay Akpınar

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci
Gülşah Özgül

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators

Hatice Sever

Gamze Aksoy

Saliha Tuğçe Evin

Melike Eren

Duygu Yıldırım

Pınar Akpınar

Proje Asistanı/Project Assistant

Gülşay Akın

Özlem Çelik

Araştırma&Geliştirme/Research&Development

Mert Can Köse

Mevlûde Özlem Akgüney

Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1

34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25 Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Yayıncı Sertifika No: 14521

Web: www.galenos.com.tr

Yayın Tarihi/Publishing Date: Haziran 2020 / June 2020

ISSN: 0365-8104 E-ISSN: 1307-5608

Üç ayda bir yayımlanan süreli yayındır.
International scientific journal published quarterly.



Danışma Kurulu/Scientific Advisory Board

Mustafa Şahin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özgür Demir

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Betül Hatipoğlu

Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Cleveland Clinic Main Campus Cleveland, USA

Nuray Yazihan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Fizyopatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Mehmet Bektaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Murat Varlı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Meltem Yüksel

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Göksal Keskin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Mark E. Rosenberg

American Society of Nephrology, Washington, USA

Şule Şengül

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Aşkın Ateş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Hakan Akbulut

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

N. Defne Altıntaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Cansın Tulunay Kaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Çağdaş Özdöl

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Serdar Aksöyek

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Mine Hayriye Sorgun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Çağlar Uzun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Evren Üstüner

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ebru Düşünceli Atman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Nurdan Çay

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Serap Akyürek

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Vesile Şentürk Cankorur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ayşe Boyvat

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Seray Çakmak

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Rüştü Güner

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Kemal Sayar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Nüket Kutlay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Menekşe Özçelik

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Taylan Akkaya

Dişkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Gökmen Kahiloğulları

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Necmettin Tanrıöver

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Gölnur Göllü Bahadır

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Eren Berber

Center for Endocrine Surgery Cleveland Clinic Main Campus, Cleveland, USA

Ayhan Kuzu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Cüneyt Köksoy

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Periferik Damar Cerrahisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ayten Kayı Cangır

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

F. Nilüfer Yalçındağ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Şevki Çelen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

Süha Beton

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ela Cömert

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Gökhan Çakmak

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Bülent Özkurt

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Mehmet Armangil

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, El Cerrahisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Burak Kaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Aylin Okçu Heper

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Koray Ceyhan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Sitopatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Evren Süer

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ömer Gülpınar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Berk Burgu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

HAKKIMIZDA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayınıdır. Bağımsız, çift-kör hakemli ve açık erişimli bir dergidir. Yılda 3 sayı olmak üzere Nisan, Ağustos ve Aralık aylarından yayınlanır. Mecmua; Temel, Dahili ve Cerrahi alanlarda araştırma makaleleri, davetli derleme ve olgu sunumları yayınlar.

Derginin hedefi, güncel konular üzerine yüksek kaliteli ve değeri olan yazıları tüm araştırmacılar, doktorlar, uzmanlar ve öğrenciler için yayınlamaktır.

Dergi makale başvuru, işlem veya yayınlama ücreti uygulamamaktadır.

Yayın politikaları "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" (ICMJE Recommendations) temel alınarak hazırlanmıştır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Tübitak/Ulakbim, Türk Medline ve Türkiye Atıf Dizini tarafından indekslenir.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Tübitak/Ulakbim, Ebsco, DOAJ, ROOT INDEXING, Ideallonline, J-GATE, Türk Medline ve Türkiye Atıf Dizini, CABI tarafından indekslenir.

Açık Erişim

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative (BOAI) kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabılır, basılabilir, taranabilir, tam

metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

İzinler

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır, ticari amaçlı kullanım için izin gerekmektedir. İzinler için, İzin Talep Formu'nu kullanın.

Telif Hakları

Yazar(lar) Telif Hakkı Devir Formu'nu imzalayıp belirtilen hususları kabul etmeli, başvuru sırasında diğer dosyalar ile birlikte sisteme yüklemelidirler. Kabul edilen makalelerin telif hakkı Galenos Yayınevi'ne aittir.

Yazışma Adresi

Prof. Dr. K. Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Komisyonu Başkanlığı, 06100 Sıhhiye, Ankara

Tel: +90 312 595 82 07

Faks: +90 312 310 63 70

E-mail: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr



ABOUT US

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is the official journal of Ankara University. The journal is an independent, double-blind peer-reviewed, open access publication and is published three times a year (April, August, December). The journal publishes original articles, invited reviews and case reports in Basic, Medical and Surgical Sciences.

The aim of the journal is to publish articles at the highest scientific and clinical value on current topics in medicine for all researchers, physicians, specialists and students.

The journal does not charge any fees for submission, processing or publication of articles.

The editorial policies are based on the "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" (ICMJE Recommendations) by the International Committee of Medical Journal Editors rules.

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is indexed in Tübitak/Ulakbim TR Dizin, Türk Medline and Türkiye Atıf Dizini.

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is indexed in Tübitak/Ulakbim TR Dizin, Ebsco, DOAJ, ROOT INDEXING, Idealonline, J-GATE, Türk Medline and Türkiye Atıf Dizini, CABI.

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on the rules of the Budapest Open Access Initiative (BOAI). By "open access" to peer-reviewed research literature, we mean its free

availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

Permissions

All published content is under CC BY-NC-ND license and is required permission for any commercial use of articles. For permissions, please use Permission Request Form.

Copyright

All author(s) must accept stated terms and sign Copyright Transfer Form and upload it to the system with other documents during submission. Copyrights of accepted articles belong to Galenos Publishing House.

Editorial Office

Prof. Dr. K.Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yayın Komisyonu Başkanlığı, 06100 Sıhhiye, Ankara

Phone: +90 312 595 82 07

Fax: +90 312 310 63 70

E-mail: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

YAZARLARA BİLGİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından dört ayda bir (Nisan, Ağustos, Aralık) olarak yayınlanır. Temel, Dahili, ve Cerrahi Tıp Bilimleri konusunda yapılmış Araştırma, Davetli Derleme ve Olgu Sunumları yayınlamayı amaçlar.

Derginin kısa adı: J Ankara Univ Fac Med'dir.

Dergi; makale başvurusu, işlem veya yayınlama ücreti uygulamamaktadır.

Yazıların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara, telif hakkı ise Galenos Yayınevi'ne aittir.

Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Telif Hakkı Devir Formu) yazıları ile birlikte göndermelidirler.

Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Daha önce kongrelerde sunulmuş bildiriler, sunulan yerin ve tarihin belirtilmesi koşuluyla, değerlendirme için gönderilebilir.

Yayın politikaları "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" (ICMJE Recommendations) temel alınarak hazırlanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli bir yayın organıdır. Makale baş editöre ulaşınca bilimsel kalitesi değerlendirilir ve ön değerlendirilmeyi geçen yazılar yardımcı editöre gönderilir. Bölüm editörü makaleyi 2 hakeme gönderir. Hakemler 21 gün içinde kararlarını belirtmelidirler. Yardımcı editör hakem kararlarına kendi değerlendirme ve önerisini ekleyerek baş editöre gönderir ve son kararı baş editör verir. Hakemlerin kararları çatışyorsa dergi editörü yeni hakem atayabilir.

Derginin alıntı kontrolü Crossref Similarity Check powered by "iThenticate" programı kullanılarak yapılmaktadır. İntihal raporuna göre makale yazara geri gönderilebilir ya da reddedilebilir.

Etik

Dergiye yayınlanmak amacıyla gönderilen ve etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara ve Helsinki Bildirisi'ne uygun etik kurul onay raporu gereklidir. Etik kurul onayı ve "bilgilendirilmiş gönüllü onam formu" alındığı araştırmanın "Hasta ve Yöntem" bölümünde belirtilmelidir. Deneysel hayvan çalışmalarında ise yazarlar Guide for the Care and Use of Laboratory Animals doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurumlarından etik kurul onay raporu almalıdır.

Araştırma makalelerinin hazırlığı, sistematik derleme, meta-analizleri ve sunumu ise uluslararası kılavuzlara uygun olmalıdır:

Randomize çalışmalar için; CONSORT

Sistematik derleme ve meta-analizlerin raporlamaları için; PRISMA

Tanısal değerli çalışmalar için; STARD

Gözlemsel çalışmalar için; STROBE

Meta-analizleri ve gözlemsel çalışmaların sistematik derlemeleri için; MOOSE

Araştırmalara yapılan her türlü yardım ve diğer desteklerin alındığı kişi ve kuruluşlar beyan edilmeli ve çıkar çatışmasıyla ilgili durumları açıklamak amacıyla Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu doldurulmalıdır.

Yayın, direkt ya da indirekt ticari bağlantı içeriyorsa veya çalışmaya materyal desteği veren bir kuruluş varsa, yazarlar kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vs. ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ya da var ise nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında belirtmek zorundadır.

İncelemeye sunulan araştırmada olası bir bilimsel hata, etik ihlal şüphesi veya iddiasıyla karşılaşırsa, bu dergi verilen yazıyı destek kuruluşların veya diğer yetkililerin soruşturmasına sunma hakkını saklı tutar. Bu dergi sorunun düzgün biçimde takip edilmesi sorumluluğunu kabul eder ancak gerçek soruşturmayı veya hatalar hakkında karar verme yetkisini üstlenmez.

Genel Kurallar

Yazılar sadece çevrim-ıç olarak kabul edilmektedir. Yazarların makale gönderebilmesi için Journal Agent web sayfasına (<http://journalagent.com/atfm/>) kayıt olup, şifre almaları gerekmektedir.

Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır.

Sayfa düzeni: Makaleler, A4 sayfasının iki yanında 2.5 cm boşluk bırakacak şekilde, Arial yazı stilinde, 12 font büyüklüğünde, 1.5 satır aralığıyla, Microsoft Word programında yazılmalıdır.

Kısaltmalar: Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde ve tüm metin boyunca kullanılır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" kaynağına başvurulabilir.

Editöre sunum sayfası: Gönderilen makalenin kategorisi, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, var ise çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu kuruluşların yazarlarla ilişkileri, makale İngilizce ise; İngilizce yönünden kontrolünün ve araştırma makalesi ise biyoistatistiksel kontrolünün yapıldığı belirtilmelidir.

Yazı Çeşitleri

Sisteme yüklenen tüm makaleler aşağıdaki kurallara uygun olmalıdır:

Başlık sayfası: Makalenin başlığı, kısa başlık, yazar isimleri ve yazar bilgilerini kapsayan sayfadır. Sırasıyla şu tanımlar yapılmalıdır:

1. Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce) mümkün olduğunca kısa ve açıklayıcı olmalı, kısaltma içermemeli ve 12 kelimeyi aşmamalıdır.

2. Kısa başlık (Türkçe ve İngilizce) en fazla 60 karakterden oluşmalıdır.

3. Yazar isimleri (yazarların isimleri tam olarak kısaltılmadan yazılmalıdır, yazarın akademik görevi yazılmamalıdır) ve bağlı bulunduğu kurumlar.

4. İletişim kurulacak yazarın ismi, adresi, telefon ve faks numarası ile e-posta bilgileri.

5. Bilimsel toplantılarda sunulan ve özeti kongre kitabında yer almış eserlerin toplantı yeri ve tarihi.

Özet Makalenin özeti Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Özet 250 kelimeyi aşmamalıdır. Kaynaklara atfı yapılmamalıdır. Mümkün olduğunca kısaltmalar kullanılmamalıdır; kullanıldığı halde ana metinden bağımsız olarak ele alınmalıdır.

Araştırma makalelerinde, özet aşağıdaki başlıklardan oluşmalıdır:

Amaç: Çalışmanın amacı açıkça belirtilmelidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma tanımlanmalı, standart kriterleri, randomize olup olmadığı, retrospektif veya prospektif olduğu ve varsa istatistiksel yöntem belirtilmelidir.

Bulgular: Çalışmanın detaylı sonucu verilmeli, istatistik anlamlılık derecesi belirtilmelidir.

Sonuç: Çalışmanın sonuçlarını yansıtmalı, klinik uygulanabilirliği tanımlamalı, olumlu ve olumsuz yönleri gösterilmelidir.

Anahtar Kelimeler: En az 3, en çok 5 anahtar kelime özeti sonunda yer almalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings'e (MESH)" uygun olarak verilmelidir. Türkçe anahtar kelimeler ise MESH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır.



YAZARLARA BİLGİ

Özgün Araştırmalar

Klinik araştırma, klinik gözlem, yeni teknikler, deneysel ve laboratuvar çalışmalarını kapsar. Özgün araştırmalar; başlık, öz, yazının ana konusu ile ilgili anahtar kelimeler, giriş, hasta/gereç ve yöntem, bulgular, tartışma, kaynaklar, tablolar/şekiller ve teşekkür bölümlerini içermelidir. Başlık, öz ve anahtar kelimeler hem Türkçe hem İngilizce yazılmalıdır. Yazı yukarıdaki kurallara uygun olarak düzenlenmeli ve 3000 kelimeyi aşmamalıdır.

Giriş: Konu hakkında kısa ve öz bilgi verilmeli, çalışmanın amacı belirtilmeli, bunlar literatür bilgisi ile desteklenmelidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma planı verilmeli, randomize olup olmadığı, retrospektif veya prospektif olduğu, denek sayısı, özellikleri, çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri, kullanılan istatistiksel yöntem belirtilmelidir.

Bulgular: Elde edilen sonuçlar belirtilmeli, tablolar ve şekiller numara sırasıyla verilmeli, sonuçlar uygulanan istatistiksel analiz yöntemine göre değerlendirilmelidir.

Tartışma: Elde edilen değerler olumlu ve olumsuz yönleriyle tartışılmalı, literatür ile karşılaştırılmalı, çalışmadan elde edilen sonuç vurgulanmalıdır.

Teşekkür: Her türlü çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer editöryal (istatistik analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım var ise metnin sonunda sunulmalıdır.

Kaynaklar: Kaynak sayısı 40'ı aşmamalıdır. Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur. Kaynakların yazım kuralları hakkında gerekli bilgi "Kaynaklar" bölümünde bulunmaktadır.

Olgu Sunumları

Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren, mevcut bilgilerimize yenilerini ekleyip, katkı sağlayan olguları içermelidir. Türkçe ve İngilizce başlık, 250 kelimeyi aşmayan, yapılandırılmamış öz ve anahtar kelimeler ilk sayfada yer almalıdır. Ana metin 1500 kelimeyi aşmamalı ve giriş, olgu sunumu, tartışma ve 20'yi aşmayan kaynaklardan oluşmalıdır.

Derleme

Dergi sadece davetli derleme yayınlar. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara yön veren bir formatta hazırlanmalıdır ve güncel bir konuyu, bağımsız, hiçbir farklı görüşü öne çıkarmadan derinlemesine incelemelidir. Yazının ilk sayfasında Türkçe ve İngilizce başlık, yapılandırılmamış öz, anahtar kelimeler bulunmalıdır. Konuda geçen her alıntının kaynağı mutlak gösterilmeli ve 100'ü geçmemelidir. Ana metin 5000 kelimeyi aşmamalıdır.

Kaynaklar

Yazarlar kaynakların gerçekliğinden ve metin içindeki doğru kullanımından sorumludur. Tüm kaynaklar aşağıdaki kurallara göre düzenlenmelidir:

Metin içinde: Kullanılan kaynaklar, ilgili cümlenin sonunda noktadan önce parantez içinde belirtilmelidir. Eğer, kullanılan kaynağın yazar/yazarları cümle başında belirtiliyorsa, kaynak isimden hemen sonra gelecek şekilde parantez içinde yazılmalıdır. Türkçe kaynak var ise, belirtilmesine özen gösterilmelidir.

Kaynaklar bölümünde: Kaynaklar metin içerisinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Üçten fazla yazar ismi olduğu durumlarda, üç yazardan sonra Türkçe yayınlarda "ve ark.", yabancı dildeki yayınlarda "et al." kullanılmalıdır. Dergilerin isimleri Index Medicus'ta kullanılan stillere göre kısaltılmalıdır.

Kaynak yazılımı için örnekler: Dergi: Vargün R, Özkan-Ulu H. Nörolojik problemler çocuklarda beslenme problemleri ve tedavisi. J Ankara Univ Fac Med. 2004;4:181-185.

Kitap: Çakmak M. Ortopedik muayene. 2nd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1991.

Editörlü kitap: Kurt N, editör. Yetişkinlerde ve Çocuklarda Ameliyat Öncesi Değerlendirme. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.

Kitap içinden bir bölüm: Rowe JS. Liver. In: Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS, editörler. Anatomical Complications in General Surgery. 1st ed. New York: McGraw-Hill Book Co.; 1986. s. 103-124.

Bilimsel toplantıda yapılan sunumlar: Seyhan F. Kalça ekleminde yüzey değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) geç sonuçları. In: Ege R, editör. X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı; 17-20 Mayıs, 1987; Mersin, Türkiye. Ankara: Emel; 1989. s. 494-6 (Yayınlanmamış toplantı sunumlarının kaynak gösterilmemesi gerekir)

Bilgisayar programları: StatView SE+Graphics [computer program]. Version 1.03. Berkeley: Abacus Concepts Inc.; 1988.

Şekil ve Tablolar

Tüm görsel materyaller (resim, grafik ve çizilmiş şekiller) "Şekil" olarak adlandırılmalıdır. Kullanılan tüm şekillere metnin içinde atıf yapılmalıdır. Tüm şekillerin alt yazıları ayrı bir sayfada metne eklenmelidir. Her şekil ayrı bir dosya olarak ve "jpeg" formatında yüklenmelidir. Tüm şekiller mümkün olan en yüksek kalitede ve çözünürlükleri en az 300 dpi olmalıdır. Tüm şekiller orijinal olmalıdır. Daha önce başka kaynaklarda yayınlanan şekiller, sahibinin yazılı izni ile birlikte yüklenmelidir. Gerekli izinler makale başvuru işleminden önce yazarlar tarafından alınmalıdır. Hastanın kimliğinin anlaşılabilirliği resimlerde, hastanın ya da kanuni temsilcisinin imzalı onayı gönderilen yazıya eklenmeli; aksi halde söz konusu kişi ya da kişilerin isimleri ya da gözleri bantla kapatılmalıdır. Mikroskobik resimlerde büyütme oranı ve kullanılan boyama tekniği belirtilmelidir.

Tablolar yazının sonuna eklenebilir veya bütünüyle dosya olarak gönderilebilir. Ana metne eklenen tabloların herbiri ayrı sayfaya yerleştirmeli ve açıklayıcı başlıkları tablonun üstünde bulunmalıdır. Tablolar her biri ayrı dosya olarak yüklendiyse, başlıkları ana metinde ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

Bilgilendirerek Onay Alma ve Etik Kurallar

İnsanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, bu çalışmanın yapıldığı gönüllü ya da hastalara uygulanacak prosedür(lerin) özelliği tümüyle anlatıldıktan sonra, kendilerinin bilgilendirilip onaylarının alındığını gösterir bir cümle bulunmalıdır. Yazarlar, bu tür bir çalışma sözkonusu olduğunda, uluslararası alanda kabul edilen kılavuzlara ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından getirilen ve 29 Ocak 1993 tarih ve 21480 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" ve daha sonra yayınlanan diğer yönetmelik ve yazılarda belirtilen hükümlere uyulduğunu belirtmeli ve kurumdan aldıkları Etik Komitesi onayını göndermelidir. Aynı şekilde, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar için de gereken izin alınmalı; yazıda deneklere ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için neler yapıldığı açık bir şekilde belirtilmelidir.

Yazışma Adresi

Prof. Dr. K. Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Yayın Komisyonluğu Başkanlığı

06100 Sıhhiye, Ankara

E-posta: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

Tel: +90 312 595 82 07

Faks: +90 312 310 63 70

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published quarterly (April, August, December). It aims to publish research articles, invited reviews and case reports on Basic, Medical and Surgical sciences.

The abbreviation of the Journal of Ankara University Faculty of Medicine is J Ankara Univ Fac Med.

The Journal of Ankara University Faculty of Medicine does not charge any article submission, processing or publication charges.

The scientific and ethical liability of the manuscripts belongs to the authors and the copyright of the manuscripts belongs to the Galenos Publishing House. Authors are responsible for the contents of the manuscript and accuracy of the references. All manuscripts submitted for publication must be accompanied by the Copyright Transfer Form. Once this form, signed by all the authors, is submitted, it is understood that neither the manuscript nor the data it contains have been submitted elsewhere or previously published and authors declare the statement of scientific contributions and responsibilities of all authors. Abstracts presented at congresses are eligible for evaluation.

The Editorial Policies and General Guidelines for manuscript preparation specified below are based on "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" (ICMJE Recommendations) by the International Committee of Medical Journal Editors.

Peer-Review

The Journal of Ankara University Faculty of Medicine is an independent journal based on double-blind peer-review principles. The manuscript is assigned to the Editor-in-Chief, who reviews the manuscript and makes an initial decision based on manuscript quality and editorial priorities. Manuscripts that pass initial evaluation are sent to an Associate Editor. The Associate Editor assigns the manuscript to two reviewers (internal and/or external reviewers). The reviewers must review the manuscript within 21 days. The Associate Editor recommends a decision based on the reviewers' recommendations and sends the manuscript to the Editor-in-Chief. The Editor-in-Chief makes a final decision based on editorial priorities, manuscript quality, and Associate Editor's and reviewers' recommendations. If there are any conflicting recommendations from reviewers, the Editor-in-Chief can assign a new reviewer.

All manuscripts submitted are screened for plagiarism using Crossref Similarity Check powered by "iThenticate" software. Results indicating plagiarism may cause manuscripts being returned or rejected.

Ethic

Experimental, clinical and drug studies requiring approval by an ethics committee must be submitted to the Journal of Ankara University Faculty of Medicine with an ethics committee approval report confirming that the study was conducted in accordance with international agreements and the Declaration of Helsinki. The approval of the ethics committee and the fact that informed consent was given by the patients should be indicated in the Patients and Methods section. In experimental animal studies, the authors should indicate that the procedures followed were in accordance with animal rights as per the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals and they should obtain animal ethics committee approval.

Preparation of research articles, systematic reviews and meta-analyses must comply with study design guidelines:

CONSORT statement for randomized controlled trials

PRISMA statement of preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses

STARD checklist for the reporting of studies of diagnostic accuracy

STROBE statement, a checklist of items that should be included in reports of observational studies

MOOSE guidelines for meta-analysis and systemic reviews of observational studies
Authors must provide disclosure/acknowledgment of financial or material support, if any was received, for the current study.

If the article includes any direct or indirect commercial links or if any institution provided material support to the study, authors must state in the cover letter that they have no relationship with the commercial product, drug, pharmaceutical company, etc. concerned; or specify the type of relationship (consultant, other agreements), if any.

Authors must provide a statement on the absence of conflicts of interest among the authors and provide authorship contributions.

In case of any suspicion or claim regarding scientific shortcomings or ethical infringement, the Journal reserves the right to submit the manuscript to the supporting institutions or other authorities for investigation. The Journal accepts the responsibility of initiating action but does not undertake any responsibility for an actual investigation or any power of decision.

Guidelines

Manuscripts can only be submitted electronically through the Journal Agent website (<http://journalagent.com/atfm/>) after creating an account.

Manuscripts written in Turkish should be in accordance with the Turkish Dictionary and Writing Guide ("Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu") of the Turkish Language Association.

Format: Manuscripts should be prepared using Microsoft Word, size A4 with 2.5 cm margins on all sides, 12 pt Arial font and 1.5 line spacing.

Abbreviations: Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter. Internationally accepted abbreviations should be used; refer to scientific writing guides as necessary.

Cover letter: The cover letter should include statements about manuscript type, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipment (if applicable), approval of language for articles in English and approval of statistical analysis for original research articles.

Manuscript Types

All submitted articles must be accompanied by following files:

Title Page: This page should include the title of the manuscript, short title, name(s) of the authors and author information. The following descriptions should be stated in the given order:

1. Title of the manuscript (Turkish and English), as concise and explanatory as possible, including no abbreviations, up to 12 words
2. Short title (Turkish and English), up to 60 characters
3. Name(s) and surname(s) of the author(s) (without abbreviations and academic titles) and affiliations
4. Name, address, e-mail, phone and fax number of the corresponding author
5. The place and date of scientific meeting in which the manuscript was presented and its abstract published in the abstract book, if applicable

Abstract: A summary of the manuscript should be written in both Turkish and English. Abstract should not exceed 250 words. References should not be cited in the abstract. Use of abbreviations should be avoided as much as possible; if any abbreviations are used, they must be taken into consideration independently of the abbreviations used in the text.

For original articles, the structured abstract should include the following sub-headings:

Objectives: The aim of the study should be clearly stated.

Materials and Methods: The study and standard criteria used should be defined; it should also be indicated whether the study is randomized or not, whether it



INSTRUCTIONS TO AUTHORS

is retrospective or prospective, and the statistical methods applied should be indicated, if applicable.

Results: The detailed results of the study should be given and the statistical significance level should be indicated.

Conclusion: Should summarize the results of the study, the clinical applicability of the results should be defined, and the favorable and unfavorable aspects should be declared.

Keywords: A list of minimum 3, but no more than 5 keywords must follow the abstract. Keywords in English should be consistent with "Medical Subject Headings" (MESH). Turkish keywords should be direct translations of the terms in MESH.

Original Articles

Clinical research should comprise clinical observation, new techniques or laboratory studies. Original research articles should include title, structured abstract, keywords relevant to the content of the article, introduction, patients/materials and methods, results, discussion, references, tables/figures and acknowledgement sections. Title, abstract and keywords should be written in both Turkish and English. The manuscript should be formatted in accordance with the above-mentioned guidelines and should not exceed 3000 words.

Introduction: Should consist of a brief explanation of the topic and indicate the objective of the study, supported by information from the literature.

Materials and Methods: The study plan should be clearly described, indicating whether the study is randomized or not, whether it is retrospective or prospective, the number of trials, the characteristics, and the statistical methods used.

Results: The results of the study should be stated, with tables/figures given in numerical order; the results should be evaluated according to the statistical analysis methods applied.

Discussion: The study results should be discussed in terms of their favorable and unfavorable aspects and they should be compared with the literature. The conclusion of the study should be highlighted.

Acknowledgements: Any technical or financial support or editorial contributions (statistical analysis, English/Turkish evaluation) towards the study should appear at the end of the article.

References: The number of references should not exceed 40. Authors are responsible for the accuracy of the references. See References Section for details about the usage and formatting required.

Case Reports

Case reports should present cases which are rarely seen, feature novelty in diagnosis and treatment, and contribute to our current knowledge. The first page should include the title in Turkish and English, an unstructured abstract not exceeding 250 words, and keywords. The main text should not exceed 1500 words and consist of introduction, case presentation, discussion and references not exceeding 20.

Review Articles

The journal publishes invited reviews only. Review articles must provide critical analyses of contemporary evidence and provide directions of current or future research. Reviews articles analyze topics in depth, independently and objectively. The first page should include the title in Turkish and English, an unstructured abstract and keywords. Source of all citations should be indicated and references amount should not exceed 100. The main text should not exceed 5000 words.

References

Authors are responsible for the accuracy and completeness of their references and for correct in-text citation. All references should be in accordance with following rules:

In-text citations: References should be indicated in the parentheses before the full stop of the relevant sentence. If the author(s) of a reference is/are indicated at the beginning of the sentence, this reference should be written in the parentheses immediately after the author's name. If relevant research has been conducted in Turkey or by Turkish researchers, these studies should be given priority while citing the literature.

References section: References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. If there are more than 3 authors, first 3 authors must be listed followed by "et al". The titles of journals should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus.

Reference Format

Journal: Schwarz DS, Blower MD. The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73:79-94.

Book: Tos M. *Cartilage tympanoplasty.* 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Editor(s) compiler as author: Kurt N, editor. *Yetişkinlerde ve Çocuklarda Ameliyat Öncesi Değerlendirme.* İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.

Book Chapter: Rowe JS. Liver. In: Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS, editors. *Anatomical Complications in General Surgery.* 1st ed. New York: McGraw-Hill Book Co; 1986. p. 103-124.

Conference Paper: Seyhan F. Kalça eklemine yüzeysel değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) ge sonuçları. In: Ege R, editor. *X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı; 17-20 Mayıs, 1987; Mersin, Türkiye.* Ankara: Emel; 1989. p. 494-6. (Unpublished conference paper should not be used as a reference).

Computer Software: StatView SE+Graphics [computer program] Version 1.03. Berkeley: Abacus Concepts Inc.; 1988.

Figures and Tables

All visual materials (pictures, graphs and drawn figures) must be named as "Figure". All figures and tables must be cited within the main text consecutively. Legends of all figures must be submitted as separate page of main document. Each figure must be submitted as separate file and in "jpeg" format. All figures should be of the possible highest quality and at a minimum resolution of 300 dpi. All figures must be original. Figures previously published by other sources, must be submitted with a copy of written permission of the owner of figure. All permissions must be obtained by authors prior to submission. For figures involved human studies, written informed consent must be taken from patient or his/her parent and uploaded during submission. Otherwise, patient's names must not be indicated and their eyes must be hidden with black lines to prevent any exposure of identity. Used stain and zoom rate must be indicated in microscopic figures.

All tables should be added to the main document or to the separate file. Tables added within the main document must be placed as each in separate page after the reference list with descriptive title above the table. Titles of tables added to the separate file must be indicated within the main text on separate page.

Informed Consent and Ethics

Manuscript reporting the results of experimental investigations on human subjects must include a statement in the Patients and Methods section that the institutional review board has approved the study and the informed consent were obtained from patient or parents. The author(s) should state the accordance to the Declaration of Helsinki and "Regulations in drug research Ministry of Health, Government of Turkey, January 29, 1993". Also, the experimental studies must be approved by the ethics committee for animal use and proper ethics.

Correspondence

Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Yayın Komisyonluğu Başkanlığı

06100 Sıhhiye, ANKARA

E-mail: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

Phone: + 90 312 595 82 07

Fax: + 90 312 310 63 70



İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Davetli Derleme / Invited Paper

- 96** **Çoklu İlaça Dirençli Gram-negatif Mikroorganizmalarla Gelişen Enfeksiyonlarda Yeni Tedavi Seçenekleri**
New Therapeutic Options for Treatment of Multi-drug Resistant Gram-negative Microorganisms
Müge Ayhan;

Özgün Makaleler / Research Articles

- 102** **New-onset Atrial Fibrillation: An Independent Predictor of in-hospital Mortality in Reduced Ejection Fraction Heart Failure Patients?**
Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Hastalarında Hastane İçi Mortaliteyi Artıran Bağımsız Bir Belirteç Olarak Yeni Başlangıçlı Atrial Fibrilasyon
Nil Özyüncü, Sadi Güleç;
- 107** **The Effects of Body Mass Index on Efficacy of Intermittent Pneumatic Compression**
Vücut Kitle İndeksinin Aralıklı Pnömatik Kompresyon Etkililiği Üzerindeki Etkileri
Merve Ekşioğlu, Arda Demirkan, Ahmet Burak Oğuz, Ömer Arda Çetinkaya, Behnan Gülünay, Müge Günalp Eneyli;
- 113** **Myelodisplastik Sendromda Allojeneik Kök Hücre Nakli**
Allogeneic Stem Cell Transplantation in Myelodysplastic Syndrome
Pınar Ataca Atilla, Erden Atilla, Sinem Civriz Bozdağ, Selami Koçak Toprak, Meltem Kurt Yüksel, Pervin Topçuoğlu, Meral Beksaç, Önder Arslan, Osman İlhan, Muhit Özcan, Günhan Gürman;
- 118** **Akut Miyokart Enfarktüsünde Farklı Revaskülarizasyon Yöntemlerinin Sol Ventrikül Fonksiyonları ve Serum sST2 Düzeyleri ile İlişkisi**
The Association Between Different Revascularization Methods and Left Ventricular Functions and Serum sST2 Levels in Patients with Acute Myocardial Infarction
Özge Çakmak Karaaslan, Serkan Ünlü, Murat Oğuz Özilhan, Salih Topal, Serkan Bulguroğlu, Atiye Çengel;
- 124** **Increased Galectin-3 Levels Predicts Ventricular Arrhythmic Events Following ST-elevation Myocardial Infarction**
Artmış Galektin-3 Düzeyleri, ST Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsünü Takiben Gelişen Ventriküler Aritmik Olayları Öngörür
İsmail Bolat, Hamdi Pusuroğlu;
- Hepatosteatoz Tanısı ile Çocuk Gastroenteroloji Kliniğinde Değerlendirilen Obez Hastalarda Gastrointestinal ve Hepatolojik Sorunların Değerlendirilmesi**
Evaluation of Gastrointestinal and Hepatological Problems in Obese Patients Evaluated in the Pediatric Gastroenterology Clinic with the Diagnosis of Hepatosteatoz
Suna Selbuz;
- 135** **İntratorasik Yerleşimli Schwannoma Patolojik Tanılı Hastaların Analizi, Tek Merkez Deneyimi**
Analysis of Patients with Intrathoracic Placement Schwannoma Pathological Diagnosis, Single Center Experience
Bülent Mustafa Yenigün;
- 139** **Tek Akciğer Ventilasyonu Uygulanan Hastalarda Sevofluran ve Propofolün Pulmoner Oksidatif Stres Üzerine Etkisi**
The Effect of Sevoflurane and Propofol on Pulmonary Oxidative Stress in Patients Undergoing Single Lung Ventilation
Onat Bermede, Bülent Mustafa Yenigün, Sacide Demiralp;
- 144** **Overin Seröz Adenokarsinomları ve Seröz Borderline Tümörlerinde RAS/RAF/MEK/MAPK Yolağındaki Moleküler Değişikliklerin Araştırılması**
Investigation of Molecular Changes in RAS/RAF/MEK/MAPK Pathway in Serous Adenocarcinomas and Serous Borderline Tumors of Ovary
Cevriye Cansız Ersöz;
- 149** **Thoracoscopic Lobectomy and Segmentectomy in Children**
Çocuklarda Torakoskopik Lobektomi ve Segmentektomi
Ufuk Ateş, Nil Yaşam Taştekin, Ergun Ergün, Kutay Bahadır, Gülnur Göllü, Meltem Bingöl Koloğlu, Tanju Aktuğ, Hüseyin Dindar, Aydın Yağmurlu;

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

- 155 Santral Sinir Sistemi Teratomlarının SEER Veritabanı'nda Epidemiyolojik Analizi**
Epidemiological Analysis of Central Nervous System Teratomas in SEER Database
Ercan Bal, Recep Öztürk, Burak Bahadır, Ömer Faruk Türkoğlu, Mahmut Nedim Aytekin;
- 160 Is the Incision Length Really Important in Minimally Invasive Total Hip Replacement Surgery?**
Minimal İnvaziv Total Kalça Artroplastisi Cerrahisinde İnsizyon Uzunluğu Gerçekten Önemli midir?
Erman Ceyhan, Fatih İnci, Cahit Koçak, İbrahim Alper Yavuz, İrem Yıldırım, Utku Gürhan;
- 167 Surgical Treatment and Outcomes for Basilar Apex Aneurysms**
Baziler Tepe Anevrizmalarının Cerrahi Tedavisi ve Sonuçları
Vedat Açıık;
Kolonoskopik Polipektomi Sonuçlarımız: Prevalans, Boyut, Lokalizasyon ve Histopatolojik Değerlendirme
Our Colonoscopic Polypectomy Results: Prevalence, Size, Localization and Histopathological Evaluation
Haydar Celasin;
- 176 Genel Cerrahi Polikliniğine Başvuran Normal Kilolu ve Obez Hastalarda Obezite Prevelans ve Farkındalık Çalışması**
Obesity Awareness and Prevalance Study: Patients Admitted to General Surgery Outpatient Clinic
Serhan Yılmaz, Sina Ferahman, Hüsnü Aydın, Mehmet Karabulut;
- 183 Ani Sensörinöral İşitme Kayıpları ile Kan Grupları İlişkisi**
The Relationship Between Sudden Sensorineural Hearing Loss and Blood Groups
Muhammet Yıldız, Nuray Ensari, Nevreste Didem Sonbay Yılmaz, Özer Erdem Gür;
- Olgu Sunumları / Case Reports**
- 187 Süperior Vena Cava Sendromuna Neden Olan ve Düşük Doz Steroid ile Tamamen Kaybolan Non-Hodgkin Lenfoma Kitlesi: Olgu Sunumu**
Non-Hodgkin's Lymphoma Mass Causing Superior Vena Cava Syndrome and Disappeared Completely with Low-dose Steroid: Case Report
Halil Aslan, Doğan Köse;
- 190 Minimally Invasive Approach in a Child's Renal Hydatid Disease: Laparoscopic Partial Nephrectomy**
Çocuk Hastada Renal Hidatik Kistte Minimal İnvaziv Girişim: Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi
Yusuf Alper Kara, Ergun Ergün, Engin Yılmaz, Beytullah Yağız, İsmet Faruk Özgüner;

Çoklu İlaça Dirençli Gram-negatif Mikroorganizmalarla Gelişen Enfeksiyonlarda Yeni Tedavi Seçenekleri

New Therapeutic Options for Treatment of Multi-drug Resistant Gram-negative Microorganisms

© Müge Ayhan

Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Günümüzde gram-negatif mikroorganizmalarda direnç giderek artmaktadır. Çoklu ilaca dirençli ve yaygın ilaca dirençli suşlar ile gelişen enfeksiyonlar hastalarda sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonların en sık nedeni iken, yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Dirençteki bu artış antibiyotiklerin artmış ve kimi zaman uygunsuz kullanımıyla sonuçlanmaktadır. Etkin antibiyotik seçenekleri azalmakta, buna oranla yeni geliştirilen antibiyotik sayısı direnç karşısında daha az izlenmektedir. Ancak yine de eski sınıflara dahil edilen yeni geliştirilen ve geliştirilmekte olan bazı antibiyotikler ile ilgili veriler artmaktadır. Bu derlemede, antibiyotik dirençli gram-negatiflerle gelişen enfeksiyonların tedavisi için geliştirilen, kullanılmakta olan ve geliştirilmekte olan yeni antibiyotik seçenekleri sunulmuştur. İkili karbapenem tedavisi, karbapenemaz üreten enterikler için bir seçenek olarak değerlendirilmiş ve çalışılmıştır. Yeni beta laktam - beta laktamaz inhibitörleri olan seftazidim - avibaktam, meropenem- vaborbaktam ve seftolozan - tazobaktam da yakında günlük klinik pratikte yerini alacak gibi görünmektedir. Buna ek olarak, imipenem/silastatin - relebaktam, eravasklin, plazomisin ve sefiderokol de etkinlik ve güvenilirlik açısından çalışmaları sürmekte olan yeni antibiyotiklerdir. Tüm bu yeni tedavi seçenekleri ile elimiz dirençli gram-negatiflerle gelişen enfeksiyonlara karşı güçlenmekte olsa da asıl olan direncin ve yayılımının önlenmesi, bunun için de antibiyotiklerin akılcı bir şekilde kullanılmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Gram-negatif, Antibiyotik Direnci, Karbapenemaz, Çoklu İlaç Direnci

Abstract

Recently, antibiotic resistance in gram-negative microorganisms has been increased. While multi-drug resistant and extensively-drug resistant gram-negative strains are the most common cause of healthcare-associated infections, and they are related with high morbidity and mortality. This increase in antimicrobial resistance results in frequently inappropriate use of antibiotics. Effective antibiotic options are decreasing, in proportion to this, new antibiotic development is less than the resistance. However, data related with on some newly developed and developing antibiotics, which are included in the old antimicrobial classes, are increasing. In this review, it is aimed to present new antibiotic options that are being used and are being developed for the treatment of infections which are caused by antibiotic resistant gram-negative microorganisms are presented. Double carbapenem therapy has been studied and evaluated as a treatment option for carbapenemase producing Enterobacteriaceae. Ceftazidime -avibactam, meropenem - vaborbactam and ceftolozan - tazobactam, which are new beta-lactam beta-lactamase inhibitors, will soon appear to be included in daily clinical practice. In addition, imipenem/cilastatin - relebactam, eravacycline, plasomycin and cefiderocol are new antibiotics that are still being studied for efficacy and safety. Although, with all these new treatment options, we get stronger against infections that are caused by drug resistant gram-negatives, the best way to combat drug resistant microorganisms is to prevent the resistance and spread of resistant clones the rational use of antibiotics.

Key Words: Gram-negative, Antibiotic Resistance, Carbapenemases, Multi-drug Resistance

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Öğr. Gör. Müge Ayhan,
Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 542 418 78 82 E-posta: dr.mugeayhan@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4821-5559

Geliş Tarihi/Received: 20.01.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 14.05.2020

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Bakterilerdeki antibiyotik direnci prevalansında gelişmekte olan artış kritik bir halk sağlığı problemidir. Çok ilaca dirençli (ÇİD), yaygın ilaca dirençli (YİD) ve pan-ilaç dirençli (PDR) mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlar hastalarda artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. 2000'li yılların başında ana sorun olan etken, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) iken günümüzde tedavisinde güçlük yaşadığımız öncelikli etkenler ÇİD gram-negatifler haline gelmiştir (1). Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii*, karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*, Dünya Sağlık Örgütü'nün insan sağlığını tehdit eden etkenleri yayınladığı raporda öncelik listesinde en üst sırada yer almaktadır (2,3). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 2 milyon hastada antibiyotiklere dirençli bakteriyel enfeksiyon geliştiği ve 23.000'den fazla hastanın bu enfeksiyonlar nedeni ile öldüğü belirtilmektedir. Bu ölümlerin büyük kısmı gram-negatif bakterilerle, özellikle de genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten, karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*, ÇİD *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* ile gelişen sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar nedeni ile meydana gelmektedir (4). Antibiyotik direnci sıklığında meydana gelen artış ayrıca dünya çapında antibiyotiklerin (yaygın ve uygunsuz şekilde) artmış kullanımı ile sonuçlanmaktadır (5). Antibiyotik direnci nedeniyle en büyük tehdidi oluşturan ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *Enterobacter spp*) grubu mikroorganizmalardır. Bu mikroorganizmalar antibiyotiklerin etkisinden kaçıp çoğunlukla sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlara neden olmaktadır. Gram-negatifler çoğu zaman ÇİD, YİD ve PDR olabilmekte, kimi zaman da etkin tedavi seçeneği bulunamamaktadır (4). Son 30 yılda etki mekanizmasına göre yeni antibiyotik sınıfı geliştirilmemiştir. Ancak yine de eski sınıflara dahil edilen yeni geliştirilen ve geliştirilmekte olan bazı antibiyotikler ile ilgili veriler artmaktadır. Bu derlemede, antibiyotik dirençli gram-negatiflerle gelişen enfeksiyonların tedavisi için geliştirilen kullanılmakta olan ve geliştirilmekte olan yeni antibiyotik seçenekleri sunulmuştur.

İkili Karbapenem Tedavisi

Karbapenemler, uzun süredir kullanılan, geniş spektrumları ve etkinlikleri nedeni ile de ciddi enfeksiyonların tedavisinde tercih edilen antibiyotiklerdir. Ancak zaman içerisinde kullanımlarındaki artış ile birlikte karbapenem direnci de artarak görülmeye başlanmıştır. Sadece non-fermentatif gram-negatiflerde değil enterik gram-negatif basillerde de karbapenem direnci yaygın şekilde görülmeye başlanmıştır. Özellikle KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase)-üreten *Enterobacteriaceae*, karbapenemlere yüksek direnç göstermesinin yanında eş zamanlı olarak aminoglikozitlere, tigesikline, fosfomisin ve kolistin de

direnç gösterebilmektedir. Bu da elimizdeki tedavi seçeneklerini oldukça sınırlı hale getirmektedir. Artan dirence oranla yeni geliştirilen etkili antibiyotiklerin olmayışı ve kimi zaman elimizde mikroorganizmanın duyarlı olduğu seçenek kalmaması nedeniyle farklı tedavi seçenekleri araştırılmış ve çalışılmıştır. Yakın zamanda iki karbapenem içeren ikili karbapenem (İK) rejiminin KPC-üreten *K. pneumoniae* enfeksiyonlarının tedavisinde etkili olabileceği bildirilmiştir. Bulik ve Nicolau'nun (6) çalışmasında ertapenem ve doripenemin birlikte kullanıldıklarında her ikisinin de etkinliğinde artış olduğu *in vitro* kemostat modelinde ve hayvan çalışması olarak da "murine thigh" enfeksiyon modelinde gösterilmiştir (7). Ertapenem yüksek affinitesi nedeni ile karbapenemazlara sıkı bir şekilde bağlanır (suisidal inhibitör etki). Bu bağlanma sonucunda diğer karbapenemin yüksek konsantrasyona ulaşmasını sağlayarak bakterisidal etki göstermesine olanak verir. İkili karbapenem rejimi sıklıkla ertapenemin, meropenem veya doripenemle birlikte verilmesi şeklinde uygulanır. Ertapenem 30-60 dakikalık bir infüzyonla uygulandıktan 1 saat sonra meropenem (yüksek doz ve uzun infüzyonla) veya doripenem uygulanır (8). İK tedavisi ile ilgili çalışmaların çoğu KPC-üreten *K. pneumoniae* ile ilgili olgu serileri ve diğer gözlemsel çalışmalardır. Atina'da iki merkezli toplam 27 hasta içeren bir çalışmada ikili karbapenem tedavisi değerlendirilmiş. KPC üreten *K. pneumoniae*'nin etken olduğu komplike üriner sistem enfeksiyonu (\pm bakteriyemi $n=16$), primer ($n=6$) ve kateter ilişkili bakteriyemi ($n=2$), hastane kökenli ve ventilatör ilişkili pnömoni ($n=2$) ve ventrikülit ($n=1$) olguları ertapenem + meropenem kombinasyonu ile tedavi edilmiş, klinik ve mikrobiyolojik yanıt sırasıyla %77,8 ve %74,1 bulunmuş, kaba mortalite %29,6 ve atfedilen mortalite ise %11,1 olarak izlenmiştir (9). Sekiz olgu sunumu ve altı klinik çalışmayı içeren toplam 171 hastalık bir derlemede; bakteriyemi, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu ve intraabdominal enfeksiyonu bulunan hastalar ertapenem + meropenem ve ertapenem + doripenem kombinasyonları ile tedavi edilmiş. Klinik ve mikrobiyolojik yanıt %70 oranında görülürken, mortalite %24 oranında saptanmış. Aynı çalışmada toplam 16 hastada döküntü, bulantı, kusma, nöbet, sodyum metabolizmasında bozukluk gibi yan etkiler görülmüş ancak tedavi kesilmesini gerektirmemiş (8). Yapılan başka bir olgu-kontrol çalışmasında, karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ile gelişen, mikrobiyolojik olarak dökümente edilmiş enfeksiyon nedeni ile tedavi edilen hastalar İK ve standart tedavi (kolistin, tigesiklin veya gentamisin ile) koluna dahil edilmiş. Primer sonlanım olarak 28. günde mortalite, sekonder sonlanım olarak ise klinik ve mikrobiyolojik yanıt, mekanik ventilatör ve vazopressör destek süresi, 90. günde mortalite parametreleri değerlendirilmiş. Yirmi sekizinci günde mortalite, standart tedavi kolunda İK koluna göre anlamlı olarak daha yüksek izlenmiş. (%47,9 vs %29,2, $p=0,04$) Benzer şekilde kolistin dirençli karbapeneme dirençli *K.pneumoniae* ile enfekte hastalarda İK kolunda klinik yanıt, ve mikrobiyolojik

eradikasyon anlamlı olarak daha yüksek izlenmiş. (%65 vs %31,3 $p=0,04$) Lojistik regresyon ve çok değişkenli analizde İK tedavisi 28. günde mortalitede azalma ile ilişkili bulunmuş [Odds oranı (OR): 0,33, %95 güven aralığı (GA): 0,13-0,87 ve OR: 0,43, %95 GA: 0,23-0,79] (10). İtalya'da iki merkezde gerçekleştirilen bir çalışmada ikili karbapenem tedavisi, ikili karbapenem + kolistin tedavisi ile karşılaştırılmış. On sekiz hastaya ertapenem + meropenem verilirken 14 hastaya ertapenem + meropenem + kolistin verilmiş. Toplam klinik yanıt %75 hastada gözlenmiş. *In vitro* analizlerde İK tedavisine kolistin eklenmesi ile daha hızlı bakterisidal yanıt izlendiği görülmüş. Bu nedenle altta yatan hastalığı daha kötü olan, septik tablodaki hastalarda hızlı bakterisidal etki ihtiyacı ile İK tedavisine kolistin eklenebileceği belirtilmiş (11). Günümüzde direnç oranlarındaki artış ile beraber, altta yatan hastalığı ve klinik tablosu kötü takip edilen, yüksek mortalite beklenen hastalarda İK tedavisi uygun bir alternatif gibi görünmektedir. Ancak daha fazla hasta içeren randomize kontrollü çalışmalar yapılması gereklidir.

Fosfomisin

Fosfomisin bakterisidal yapıda, eskiden lokal etkili şekilde kullanılan, günümüzde sistemik yolla kullanılan, etkinliğini dirençli gram-negatiflere karşı korumuş bir antibiyotiktir. Fosfomisin trometamol formu, dünyada çoğu ülkede yaygın şekilde komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında başarı ile kullanılmıştır (12). Fosfomisin, fosfonik asit yapısında, peptidoglikan sentezinin erken aşamalarını inhibe eden bir antibiyotiktir. Özellikle fosfoenolpiruvat analogu olarak etki ederek, MurA enzimini inhibe eder. ÇİD gram-negatiflere karşı etkinliği korunmuş olduğundan son 10 yılda sistemik kullanımı ile ilgili tekrar gündeme gelmiştir (13). Fosfomisin karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*'nin büyük çoğunluğuna, karbapenem dirençli *P. aeruginosa* suşlarına etkilidir. Üriner suşlardaki fosfomisin duyarlılık sınırına göre *A. baumannii* ve *S. maltophilia*'da etkinliği yoktur (14). Yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda sistemik yolla tek başına kullanıldığında hızla direnç gelişebildiği görülmüştür. Farklı antibiyotik kombinasyonlarında, farklı etkenlere karşı etkinliği çalışılmıştır. Yapılan çalışmalarda *in vitro* olarak birlikte verildiğinde en etkili olduğu kombinasyon fosfomisin ve amikasin olarak belirtilirken, kolistin ile olan kombinasyonu bazı çalışmalarda sinerjik bazı çalışmalarda ise antagonistik etki göstermiştir (15-17). Çeşitli klinik çalışmalarda da etkinliği değişik hasta gruplarında değerlendirilmiştir. On bir erişkin, KPC üreten *K. pneumoniae* ile gelişen bakteriyemi, ventilatör ilişkili pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, cerrahi alan enfeksiyonu tanılı hastada rutin doz 4x4 gr iv şekilde verilirken, renal yetmezlik durumunda veya 70 yaş üzerindeki hastalarda doz 4x2 gr şeklinde uygulanmış. Altı hastada kolistin ile, üç hastada gentamisin ile bir hastada da piperasilin tazobaktam ile kombine olarak verilmiş. Hastane içi mortalite %18 oranında izlenmiş (18). Çok merkezli, 11 yoğun bakım ünitesinden hastaları

içeren başka bir çalışmada YİD ve PDR ancak fosfomisine duyarlı etkenlerle gelişen, dökümente enfeksiyonlar değerlendirilmiş, 14. günde klinik yanıt %54,2 oranında görülürken bakteriyel eradikasyon oranı %56,3 olarak izlenmiş. Aynı çalışmada tedavi başarısızlığı ve 28. günde mortalite sırası ile %33 ve %37,5 oranında görülmüş (19). Ocak 2012- Kasım 2014 arasında takip edilen, karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ile gelişen sepsis tanılı 104 hastayı içeren bir retrospektif kohort çalışmasında sağ kalım/mortalite, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, mekanik ventilasyon süresi parametreleri değerlendirilmiş, fosfomisin alanlarda tedavi başarısızlığı daha düşük izlenirken (OR: 4,71, %95 GA: 1,03-21,65, $p=0,034$), fosfomisin içeren kombinasyon almak artmış sağ kalımla ilişkili bulunmuş (20).

Fosfomisin, duyarlı olan etkenlerle gelişen enfeksiyonlarda, olumlu bir güvenlik profili sergilediğinden ve görülen yan etkiler sadece ılımlı durumlarla sınırlı olduğu için, ÇİD ve YİD gram-negatiflerle gelişen enfeksiyonlarda halen ilgi çekici bir alternatif olmayı sürdürmektedir. Öte yandan, hızla direnç gelişebildiği için ve ciddi enfeksiyonu bulunan hastalarda yeterli sayıda randomize kontrollü çalışmaların bulunmaması gibi nedenlerle kullanımından kaçınılabilmektedir. Yapılacak, çok sayıda hasta içeren, spesifik hasta gruplarında, etkene özgü randomize kontrollü çalışmalar ile etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili daha fazla veri edilmesi gerekmektedir.

Yeni Beta-laktam Beta-laktamaz İnhibitörleri

Seftazidim - Avibaktam

Avibaktam, diğer beta laktamlardan farklı yapıda beta laktam yapısında olmayan, diazobisikloktan yapıda bir beta-laktamaz inhibitörüdür. A sınıfı KPC türü karbapenemazlara, C sınıfı beta-laktamazlara ve bazı oksasilinazlara (örn. OXA-48) geri dönüşümlü bir şekilde bağlanır. Ancak metallobeta-laktamazlara (örn. NDM, VIM, IMP gibi) etkili değildir. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* ve *P. aeruginosa*'yı içeren geniş gram-negatif etkinliği mevcuttur. Bunun yanında *Acinetobacter spp.*, anaeroblar ve gram pozitiflere de minimal etkinlik gösterir. Seftazidimle kombinasyonu intraabdominal enfeksiyonlar ve komplike üriner sistem enfeksiyonları için 2015 yılında, hastane kökenli ve ventilatör ilişkili pnömoni için 2018 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır (14). FDA tarafından onaylanan dozu, normal renal fonksiyona sahip erişkin bireyler için günde 3 kez 8 saat ara ile uygulanan 2,5 gr (2 gr seftazidim, 0,5 gr avibaktam) uygulanması şeklindedir (21). Komplike üriner sistem enfeksiyonu için ruhsat aldığı non-inferiorite çalışmasında komplike üriner enfeksiyonu olan hastalara seftazidim avibaktam veya doripenem uygulanmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Toplam 1033 hasta dahil edilirken modifiye tedavi niyetli analiz (intention-to-treat analysis)'de hasta sayısı 810 hasta olarak belirlenmiş ve 5. günde semptomlarda düzelleme oranı sırası ile %70 ve %66,2 olarak saptanırken, mikrobiyolojik eradikasyon sırası ile %77,4 ve %71 olarak bulunmuş. Sonuçlara

göre seftazidim-avibaktam European Medicines Agency %5 sınır değerine göre doripeneme göre üstün bulunmuştur. Hafif-orta şiddetli yan etkiler gözlenmesine karşın güvenlilik seftazidim ile benzer bulunmuştur (22). İntraabdominal enfeksiyonlar için ruhsat aldığı randomize kontrollü çalışmada toplam 1066 hasta randomize edilirken, modifiye tedavi niyetli analiz (intention-to-treat analysis)'de popülasyon 823 hastadan oluşmuş. Seftazidim-avibaktam meropenem + metronidazol kombinasyonu ile karşılaştırılmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Klinik kür oranları sırası ile %81 ve %85 olarak izlenmiş ve seftazidim-avibaktam'ın daha aşağı olmadığı (non-inferior) bulunmuştur (23). KPC üreten *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında yüksek etkinlik göstermekle birlikte tedavi sırasında olguların %10'unda bla_{KPC} genindeki mutasyona bağlı olarak seftazidim-avibaktam direnci izlenebilmektedir. Ancak bu mutasyon sonrası aynı suşların artık aynı düzeyde karbapenem direnci göstermediği belirlenmiştir (24). Diğer çalışmalarda da gelişebilecek dirence dikkat çekilirken hiç seftazidim - avibaktam maruziyeti olmadan da dirençli olabilen suşlar olabileceği belirtilmektedir (24,25). Seftazidim - avibaktam, ülkemizde 2019 yılı Ekim ayında ruhsat almıştır. Henüz geri ödemesi bulunmadığından yaygın kullanıma girmemiştir. Kullanıma sunulduğunda dirençli enfeksiyonlarda klinik başarısı ile uygun hasta grubunda randomize kontrollü çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Meropenem - Vaborbaktam

Vaborbaktam, boronik asit içeren yeni bir beta laktamaz inhibitörüdür. Geri dönüşümlü ve kompetitif olarak KPC-tipi karbapenemazlar da dahil A sınıfı β -laktamazları inhibe eder. Ancak B sınıfı NDM ve VIM gibi metallobetalaktamazları ve D sınıfı beta laktamazlara (Örn. OXA) karşı etkili değildir (26). TANGO-I çalışmasında meropenem - vaborbaktam, komplike üriner sistem enfeksiyonu ve akut piyelonefrit hastalarında piperasilin - tazobaktam ile etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırılmış. Toplam 550 hasta randomize edilmiş ve çalışma başlangıcında tanımlanan %15'lik aşağı olmama (non-inferiorite) sınırını karşılamıştır (27). Çok uluslu, açık etiketli, faz 3 randomize kontrollü çalışma olan TANGO II çalışmasında, 2014-2017 yılları arasında, şüpheli veya kanıtlanmış karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* enfeksiyonu (bakteriyemi, hastane kökenli pnömoni, ventilatör ilişkili pnömoni, komplike intraabdominal enfeksiyon, komplike üriner sistem enfeksiyonu, akut pyelonefrit) olan 77 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Hastalardan 47'si modifiye tedavi niyetli analiz (intention-to-treat analysis) popülasyonunu oluşturmuş. İkiye bir randomizasyon uygulanmış. Meropenem - vaborbaktam, en uygun tedavi (polimiksin/karbapenem/aminoglikozid/tigesiklin/seftazidim - avibaktam) ile karşılaştırılmış ve tedavi yanıtı açısından üstün ve iyi tolere edilebilir bulunmuştur (28). Bu çalışmalar sonucunda 2017 yılında komplike üriner sistem enfeksiyonu için FDA onayı almıştır. Yaygın kullanıma henüz girmediği için yeterli gerçek

yaşam verisi bulunmamaktadır. Yapılan yeni klinik çalışmalarla etkinliği ve güvenilirliği daha net hale gelecektir.

Seftolozan - Tazobaktam

Seftolozan, 3'-aminopirozilyum yapısında güçlü antipseudomonal aktivitesi bulunan yeni bir sefalosporindir. Kromozomal sefalosporinaz olan Amp-C'nin aşırı okunması (overexpression) gibi çoğu direnç mekanizmasına dayanıklıdır. Tazobaktam ile kombinasyonu antipseudomonal etkinliğini artırır ve GSBL etkinliği de sağlar. Ancak karbapenemazlara etkili değildir. Seftolozan - tazobaktam karbapenem duyarlı olmayan *P. aeruginosa*'a suşlarının %67-89'una etkilidir. Ancak karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*, *A. baumannii* ve *S. maltophilia* etkinliği yoktur. Komplike üriner sistem enfeksiyonu ve komplike intraabdominal enfeksiyonu ile izlenen 150 hastada üriner enfeksiyonlarda levofloksasin ile intraabdominal enfeksiyonlarda ise meropenem ile karşılaştırılmış. Komplike üriner enfeksiyon hastalarında klinik yanıt ve mikrobiyolojik eradikasyon oranları sırasıyla seftolozan - tazobaktam kolunda (%98,1 ve %72,2) levofloksasin koluna göre (%82,6 ve %47,8) daha yüksek saptanmıştır. Komplike intraabdominal enfeksiyon hastalarında ise sonuçlar meropenem ile benzer bulunmuştur (12).

Diğer Yeni Tedavi Seçenekleri

Çalışılan antibiyotiklere ek olarak yeni geliştirilen ve henüz klinik kullanıma girmemiş olan yeni antibiyotik seçenekleri de bulunmaktadır.

İmipenem/Silastatin - Relebaktam; imipenem ile yeni beta laktamaz inhibitörü olan relebaktamın kombine formudur. Relebaktam avibaktama benzer yapıda bir beta laktamaz inhibitörüdür. Kimyasal olarak, sınıf A ve C beta laktamazlara kovalent ve geri dönüşümlü olarak bağlanan bir diazobisikloktan çekirdek içerir. Aynı avibaktamda olduğu gibi D sınıfı beta laktamazlara etkili değildir. Relebaktam, imipenem duyarlı olmayan *Enterobacteriaceae*'ye karşı imipenemin etkinliğini güçlendirir. Komplike üriner sistem ve komplike intrabdominal enfeksiyonlarda klinik etkinliği ve güvenilirliği, faz 2 çalışmalarda gösterilmiştir. Henüz FDA onayı bulunmamaktadır (1). Daha fazla çalışma sonucunda elde edilecek klinik verilerle *in vivo* etkinlik verilerinin değerlendirilmesi gereklidir.

Plazomisin; yeni nesil, semisentetik bir aminoglikoziddir. Diğer tüm aminoglikozidler gibi bakteriyel protein sentezini inhibe ederek bakterisidal aktivite gösterir. Aminoglikozid modifiye edici enzimlerden etkilenmez, buna rağmen diğer aminoglikozidler gibi 16s rRNA metiltransferazlardan etkilenir. Bu enzimler *P. aeruginosa*'da, *A. baumannii* ve özellikle NDM-1 karbapenemazlara sahip *Enterobacteriaceae*'de gösterilmiştir. *P. aeruginosa*'ya karşı *in vitro* olarak doripenem, imipenem, sefepim ve piperasilin - tazobaktam ile sinerjik etkili olduğu gösterilmiştir (12). Plazomisin'in büyük bir avantajı doz bağımlı bakterisidal etkinliğidir. Antimikrobiyal spektrumu karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*, GSBL ve ÇİD *Enterobacteriaceae*'nin

dahil olduğu çoğu gram-negatif mikroorganizmaları kapsar. (29) *In vitro* olarak non-fermentatif gram-negatiflere karşı *Enterobacteriaceae*'den daha az etkilidir. Yapılan klinik çalışmalarda kullanımdaki aminoglikozidlerde izlenen ototoksik ve nefrotoksik yan etkiler gözlenmemiştir (12).

Eravasiklin; etki mekanizması, yapısı ve etki spektrumu açısından tigesikline benzeyen, sentetik florosiklin yapısında tetrasiklin sınıfından yeni bir antibiyotiktir. *P. aeruginosa* dışındaki gram-negatiflere, diğer antibiyotiklere dirençten bağımsız olarak GSBL ve KPC üreten *Enterobacteriaceae*'ye, ÇİD *A. baumannii*'ye, gram pozitif bakterilere (MRSA dahil stafilokoklara, VRE dahil enterokoklara) karşı etkilidir (1,12). Tigesikline üstün olan yanı, *in vitro* olarak gram pozitiflere (2-4 kat), gram-negatiflere (2-8 kat) daha potent aktivite göstermesi, yüksek oral biyoyararlanımı, daha düşük oranda ilaç etkileşimleri ve daha üstün biyofilm aktivitesidir (30). Ağustos 2018'de komplike intraabdominal enfeksiyonlar için FDA onayı almıştır. Önerilen dozu her 12 saatte bir 1mg/kg infüzyon şeklindedir (1). *In vitro* çalışmalarda etkin görünmekle birlikte klinik çalışmalarda etkinliğin değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Sefiderokol; KDE'yi de kapsayan geniş gram-negatif etkinlik gösteren yeni siderofor yapıda bir sefalosporindir. Kendine has bir bakterisidal aktivitesi bulunur. Katekol yan halkası, ferrik aside bağlanır ve bakteri içerisine bakteriyel demir taşıyıcıları yolu ile taşınır (1). Bu mekanizma sefiderokolün gram-negatif bakterinin dış membranından periplazmik aralığa aktif şekilde geçmesini sağlar. Sınıf A (Örn. KPC, ESBL), sınıf B (Örn. NDM, VIM, IMP, L1), sınıf C (Örn. Amp C), sınıf D (Örn. OXA) beta laktamazlarını da içeren çoğu beta laktamaza dirençlidir. Sonuç olarak, karbapenem dirençli suşlar da dahil *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ve *S. maltophilia*'ya karşı etkilidir. Yakın zamanda sürdürülen çok merkezli randomize kontrollü çalışmaların sonuçları yayınlanacaktır (14).

Sonuç

Yukarıda söz edilen seçeneklerin hepsinin etkinlik ve güvenilirlik açısından çok sayıda ve farklı hasta gruplarında yapılmış randomize kontrollü çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir. Bunun yanında yeni kullanıma girecek ajanlarla antibiyotik dirençli gram-negatiflere karşı tedavi seçenekleri açısından elimiz güçlenecek gibi görünmektedir.

Tüm bunlara ek olarak öncelikli olan gram-negatiflerde gelişmekte ve artarak görülmekte olan bu direncin önlenmesidir. Bunun yanında halihazırda dirençli suşların da yayılımının önlenmesi elzemdir. Sağlık hizmeti verilen tüm kurum ve kuruluşlarda standart önlemler ve gerekli durumlarda izolasyon önlemlerine tam uyumun sağlanması ve antibiyotiklerin akılcı kullanımı bu direncin önlenmesine büyük katkı sağlayacaktır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Sheu CC, Chang YT, Lin SY, et al. Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: An update on therapeutic options. *Front Microbiol.* 2019;10:80.
2. Willyard C. Drug-resistant bacteria ranked. *Nature.* 2017;543:15.
3. Shrivastava SR, Shrivastava PS, Ramasamy J. World health organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *JMS - J Med Soc.* 2018;32:76-77.
4. Frieden T. Antibiotic resistance threats in the United States. *Centers Dis Control Prev.* 2013;114.
5. Kaye KS, Pogue JM. Infections Caused by Resistant Gram-Negative Bacteria: Epidemiology and Management. *Pharmacotherapy.* 2015;35:949-962.
6. Bulik CC, Nicolau DP. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:3002-3004.
7. Anderson KF, Lonsway DR, Rasheed JK, et al. Evaluation of methods to identify the Klebsiella pneumoniae carbapenemase in Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol.* 2007;45:2723-2725.
8. Mashni O, Nazer L, Le J. Critical Review of Double-Carbapenem Therapy for the Treatment of Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae. *Ann Pharmacother.* 2019;53:70-81.
9. Souli M, Karaiskos I, Masgala A, et al. Double-carbapenem combination as salvage therapy for untreatable infections by KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36:1305-1315.
10. De Pascale G, Martucci G, Montini L, et al. Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae infections: A two-center, matched case-control study. *Crit Care.* 2017;21:1-10.
11. Oliva A, Scorzolini L, Castaldi D, et al. Double-carbapenem regimen, alone or in combination with colistin, in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae (CR-Kp). *J Infect.* 2017;74:103-106.
12. Rodriguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2018;31:1-42. Available from: <http://cmr.asm.org/content/31/1/e00087-17.full.pdf>
13. Bassetti M, Graziano E, Berruti M, et al. The role of fosfomycin for multidrug-resistant gram-negative infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32:617-625.
14. Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis.* 2019;69:S565-575.
15. Yu W, Shen P, Bao Z, et al. In vitro antibacterial activity of fosfomycin combined with other antimicrobials against KPC-producing Klebsiella pneumoniae. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2017;50:237-241. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.03.011>
16. Evren E, Azap ÖK, Çolakoğlu Ş, et al. In vitro activity of fosfomycin in combination with imipenem, meropenem, colistin and tigecycline against OXA 48-positive Klebsiella pneumoniae strains. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;76:335-338.
17. Zhao M, Bulman ZP, Lenhard JR, et al. Pharmacodynamics of colistin and fosfomycin: A "treasure trove" combination combats KPC-producing Klebsiella pneumoniae. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72:1985-1990.
18. Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, et al. Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in critically ill patients: A prospective evaluation.

- Clin Microbiol Infect [Internet]. 2010;16:184-186. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02921.x>
19. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2014;43:52-59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.09.010>
 20. Liao Y, Hu GH, Xu YF, et al. Retrospective analysis of fosfomycin combinational therapy for sepsis caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Exp Ther Med*. 2017;13:1003-1010.
 21. Merdjan H, Rangaraju M, Tarral A. Safety and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of Avibactam Alone and in Combination with Ceftazidime in Healthy Male Volunteers: Results of Two Randomized, Placebo-Controlled Studies. *Clin Drug Investig*. 2015;35:307-317.
 22. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, et al. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. *Clin Infect Dis*. 2016;63:754-762.
 23. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: Results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1380-1389.
 24. Shields RK, Potoski BA, Haidar G, et al. Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Among Patients Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Clin Infect Dis*. 2016;63:1615-1618.
 25. Shields RK, Chen L, Cheng S, et al. crossm Emergence of Ceftazidime-Avibactam Mutations during Treatment of. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:1-11.
 26. Livermore DM, Mushtaq S. Activity of biapenem (RPX2003) combined with the boronate β -lactamase inhibitor RPX7009 against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:1825-1831.
 27. Kaye KS, Bhowmick T, Metallidis S, et al. Effect of meropenem-vaborbactam vs piperacillin-Tazobactam on clinical cure or improvement and microbial eradication in complicated urinary tract infection the TANGO I randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;319:788-799.
 28. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, et al. Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2018;7:439-455. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40121-018-0214-1>
 29. Karaiskos I, Lagou S, Pontikis K, et al. The "Old" and the "New" antibiotics for MDR Gram-negative pathogens: For whom, when, and how. *Front Public Heal*. 2019;7:1-25.
 30. Theuretzbacher U. Global antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens and clinical need. *Curr Opin Microbiol*. 2017;39:106-112.

New-onset Atrial Fibrillation: An Independent Predictor of in-hospital Mortality in Reduced Ejection Fraction Heart Failure Patients

Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Hastalarında Hastane İçi Mortaliteyi Artıran Bağımsız Bir Belirteç Olarak Yeni Başlangıçlı Atriyal Fibrilasyon

© Nil Özyüncü, © Sadi Güleç

Ankara University School of Medicine, Department of Cardiology, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: Heart failure (HF) is associated with high mortality and atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia encountered in HF patients with reduced ejection fraction (EF). We aimed to assess whether new-onset AF is an independent poor prognostic factor in this group of patients. We also searched for parameters that might influence the in-hospital mortality in reduced EF heart failure (HFrEF) patients.

Materials and Methods: The study was a retrospective observational study investigating the admission characteristics and in-hospital events for 119 HFrEF patients at sinus rhythm, admitted for decompensated heart failure. We evaluated the in-hospital mortality and aimed to identify the predictive factors.

Results: Overall 12% of the heart failure patients died during hospitalization. The mean age of the study population was 71±9 years with 37% female. The mean EF was 27±7% and mean duration of hospitalization was 9±4 days. Patients with lower body mass index, lower glomerular filtration rate and patients with longer hospitalization had significantly higher in-hospital mortality rates (p=0.02, p=0.04 and p=0.001, respectively). New-onset AF, restrictive filling pattern and being angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers naive were factors significantly related to higher mortality (p=0.001, p=0.001 and p=0.02, respectively). Long hospitalization duration and new-onset AF at hospital were independent predictors of in-hospital mortality [p=0.006 Odds ratio (OR): 1.394 (1.098-1.771) and p=0.012 OR: 10.869 (2.677-71.428), respectively].

Conclusion: In hospital outcome of patients admitted with decompensated HFrEF is poor. In our trial, patients with new-onset AF and patients with longer hospitalization duration had higher mortality rates. An understanding of the risk factors for in-hospital deaths may help improving intensive care for this patient population.

Key Words: New Onset Atrial Fibrillation, Heart Failure Reduced Ejection Fraction, Mortality

Öz

Amaç: Kalp yetersizliği yüksek mortalite ile ilişkili olup, atriyal fibrilasyon (AF) düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (HFrEF) hastalarında en sık görülen aritmidir. Çalışmamızda, bu hastalarda yeni başlangıçlı AF'nin bağımsız prognostik bir belirteç olup olmadığını araştırdık. Ayrıca, çalışmamızda HFrEF hastalarında hastane içi mortaliteyi etkileyen diğer parametreler de değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif, gözlemsel bir çalışmadır. Dekompanse kalp yetersizliği nedeniyle hastanemize kabul edilen sinüs ritmindeki 119 düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF) hasta yatış özellikleri, hastane içi olaylar ve mortalite açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların %12'si hastane izlemi sırasında kaybedilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 71±9 olup %37'si kadındır. Ortalama EF'si 27±7 olup ortalama hastanede yatış süresi 9±4 gündü. Düşük vücut kitle indeksi, düşük glomerüler filtrasyon hızı ve uzun hastane yatışı olan hastalar daha fazla hastane içi mortaliteye sahipti (sırasıyla; p=0,02, p=0,04 ve p= 0,001). Yeni başlangıçlı AF, restriktif doluş bozukluğu ve anjiyotensin enzim/reseptör inhibitörleri kullanmamak da yüksek hastane içi mortalite ile anlamlı olarak ilişkiliydi (sırasıyla; p=0,001, p=0,001 ve p=0,02). Uzun hastane yatışı ve yeni başlangıçlı AF hastane içi mortalite için bağımsız belirleyiciler olarak saptandı [sırasıyla p=0,006 Odds oranı (OR): 1,394 (1,0988-1,771) ve p=0,012 OR: 10,869 (2,677-71,428)].

Sonuç: Hastaneye dekompanse olarak kabul edilen HFrEF hastalarında prognoz kötüdür. Çalışmamızda yeni başlangıçlı AF ve uzamış hastane yatışının mortalite üzerine bağımsız olarak etki eden belirteçler olduğunu saptadık. Hastane içi ölümlere etki eden prognostik belirteçleri iyi saptayabilmek, bu hastalarda daha yoğun ve etkin hedefler için yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Yeni Başlangıçlı Atriyal Fibrilasyon, Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği, Mortalite

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Spc. Dr. Nil Özyüncü, MD,
Ankara University School of Medicine, Department of Cardiology, Ankara, Turkey
Phone: +90 312 508 25 23 E-mail: nilozyuncu@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1845-5287

Received/Geliş Tarihi: 17.04.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 13.05.2020

©Copyright 2020 Ankara University Faculty of Medicine
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.
All content are under CC BY-NC-ND license.



Introduction

Heart failure (HF) is increasing in prevalence all over the world. Its most common form, reduced ejection fraction (EF) HF (HFrEF), is associated with significant mortality and morbidity due to pump dysfunction and arrhythmias. Atrial fibrillation (AF) is the most common associated arrhythmia, and it shows an increased incidence in HF compared with non-HF patients (1). AF has its mortality and morbidity burden, but it also accelerates the progression of HF and has an extra negative contribution to the ongoing disease state. New-onset AF was shown to double the annualized crude mortality rates in patients with advanced HF (2). However, there is no consistency in the literature about the unfavorable prognostic effect of AF in patients with HFrEF because of the need to adjust variables associated with worse outcomes. As a result, controversy remains about whether AF is an independent prognostic factor in this patient group (3,4).

Patients with HF experience nearly 1,100,000 hospitalizations yearly, and in-hospital mortality is still an understudied component of adverse HF outcomes (5). We aimed to investigate whether new-onset AF is a poor prognostic factor for in-hospital mortality. In addition, we evaluated the clinical and laboratory parameters for their potential effects on in-hospital mortality.

Material and Methods

Patients hospitalized for acute decompensated HF at Ankara University School of Medicine, Department of Cardiology from January 2017 to June 2018, were evaluated retrospectively. Patients both with dilated and ischemic cardiomyopathy were included in our study. Exclusion criteria were: 1) left ventricular EF >40%, 2) acute coronary syndrome, 3) hemodynamic instability like cardiogenic or septic shock and patients who needed cardiopulmonary resuscitation, 4) newly diagnosed HF (diagnosis <3 months), 5) patients with known AF or AF at admission, 6) end-stage renal failure [glomerular filtration rate (GFR)] <15 mL/min/1.73 m² or dialysis patients, and 7) patients with signs of active infection or sepsis.

The local ethics committee approved the study protocol (date: 10.10.2016, decision no: 15-756-16).

Patients' admission vital functions, laboratory data and echocardiographic parameters were noted to charts routinely, as well as their daily clinical progression and mortality reports if death occurred. Admission laboratory values were used for statistical comparison. EF was measured by transthoracic echocardiography at admission and the modified Simpson method was used. Restrictive filling at echocardiography was determined according to the diastolic mitral inflow velocity patterns. The term, new-onset AF, included patients having AF during hospitalization and was diagnosed by 12 lead

electrocardiography with at least 30 seconds of an AF rhythm trace. AF management and treatment were done according to the recent guidelines (6). The decompensated state was diagnosed according to the modified Framingham Criteria (7). Patients were managed according to the recent HF management guideline of the European Society of Cardiology (8). Patient characteristics and in-hospital data were compared between the two groups, patients with and without in-hospital mortality.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using the SPSS software package (version 20 for Windows, SPSS Inc., Chicago, Illinois). Discrete variables were expressed as numbers and percentages, whereas continuous variables were expressed as means \pm standard deviations. A chi-square analysis or Fisher's exact test was used for the categorical variables, and the Student's t-test or Mann-Whitney U test was performed for the continuous variables. A multivariable logistic regression analysis was performed to assess the independent predictors of in-hospital mortality. Gender, age, and variables with a $p < 0.1$ in the univariate analysis were subjected to multivariate analysis. A probability value of $p < 0.05$ was considered significant.

Results

One hundred and nineteen patients with normal sinus rhythm and HFrEF, hospitalized for decompensation were evaluated in our trial. The mean age of the study population was 71 ± 9 years, with 37% of the female gender. The mean EF was $27 \pm 7\%$ and the mean duration of hospitalisation was 9 ± 4 days. Overall, 12% ($n=14$) of patients died during hospitalization. The main reasons for death were pulmonary edema (50%) and cardiogenic shock (29%). Other reasons were sepsis (14%) and lethal arrhythmic death (ventricular tachycardia/fibrillation) (7%). New-onset AF occurred in 14 patients (11%) during the hospitalization. Electrical or medical cardioversion was performed in eight patients; two patients recovered to sinus rhythm medically by amiodarone, the others required electrical cardioversion (one was unsuccessful, and two relapsed during hospitalization). The remaining six patients were followed up with heart rate control. Drugs for rate control were mainly beta-blockers and digitalis if treatment with beta-blockers was not tolerated or not enough. The decision was made by the attending physician according to the clinical guidelines and patient status. A prophylactic low molecular weight heparin anticoagulant regimen was routinely applied in patients with decompensated HF, the dose was increased to therapeutic levels for patients with new onset-AF (7). During the hospitalization period, no patients had a stroke, hemorrhagic-complications, or digitalis toxicity as AF morbidity.

Baseline characteristics of patients according to in-hospital mortality, are given in Table 1. Patients with a lower body mass

index (BMI), lower GFR, and patients with longer hospitalization duration had significantly higher in-hospital mortality rates ($p=0.02$, $p=0.04$ and $p=0.001$, respectively). New-onset AF at hospital, restrictive filling pattern on echocardiography and

Table 1: Baseline clinical characteristics of study patients according to in-hospital mortality

	In hospital mortality (+) (n=14)	In hospital mortality (-) (n=105)	p value
Age, year mean \pm SD	74 \pm 8	71 \pm 9	0.32
Women, n (%)	5 (36%)	39 (37%)	0.91
Body mass index (kg/m ²)	25 \pm 6	29 \pm 4	0.02
Hypertension, n (%)	7 (50%)	7 (50%)	0.52
Diabetes Mellitus, n (%)	8 (57%)	68 (65%)	0.57
Current smokers, n (%)	4 (29%)	19 (18%)	0.35
WBC at admission (10 ⁹ /L)	9.1 \pm 3.3	8.7 \pm 3.6	0.75
C-reactive protein, (mg/L)	30.5 \pm 37.4	22.9 \pm 24.6	0.31
Brain natriuretic peptide, (pg/mL)	1756 \pm 991	1429 \pm 890	0.22
GFR (mL/min/1.73 m ²)	40 \pm 18	51 \pm 19	0.04
Oxygen saturation (%) by probe	88 \pm 5	86 \pm 5	0.26
Systolic blood pressure on admission (mmHg)	96 \pm 28	110 \pm 26	0.10
New onset atrial fibrillation during hospitalization, n (%)	6 (43%)	8 (8%)	<0.001
NYHA class 4, n (%)	8 (57%)	49 (46%)	0.69
Dilated cardiomyopathy, n (%)	2 (14%)	17 (16%)	0.85
Inotropic support during hospitalization, n (%)	4 (29%)	16 (15%)	0.21
Patients with ICD, n (%)	2 (27%)	14 (13%)	0.35
Hospitalization duration (day)	12 \pm 6	8 \pm 4	<0.001
Medications used on admission			
Statin, n (%)	7 (50%)	61 (58%)	0.56
Angiotensin-converting enzyme inhibitors/ Angiotensin receptor blockers, n (%)	6 (43%)	77 (73%)	0.02
Beta blocker, n (%)	8 (57%)	79 (75%)	0.15
Ivabradine, n (%)	3 (21%)	19 (18%)	0.69
Echocardiographic parameters			
Restrictive pattern of filling, n (%)	9 (64%)	24 (23%)	<0.001
Ejection fraction (%)	25 \pm 7	28 \pm 8	0.18
Pulmonary artery systolic pressure, mmHg	51 \pm 8	46 \pm 13	0.51

GFR: Glomerular filtration rate, ICD: Implantable cardioverter defibrillator, NYHA: New York Heart Association, WBC: White blood cells, SD: Standard deviation, n: Number

being angiotensin-converting enzyme inhibitor/ angiotensin receptor blocker (ACE-I/ARB) drugs naive were factors significantly related to higher in-hospital mortality ($p=0.001$, $p=0.001$ and $p=0.02$, respectively). In logistic regression analysis, long hospitalization duration and new-onset AF at hospital were independent predictors of in-hospital mortality [$p=0.006$ Odds ratio (OR): 1.394 (1.0988-1.771) and $p=0.012$ OR: 10.869 (2.677-71.428), respectively] (Table 2).

Table 2: Predictors of in hospital mortality by multivariate logistic regression analysis

	OR (95% CI)	p value
Age	1.032 (0.951-1.121)	0.446
Male gender	1.335 (0.278-6.414)	0.718
BMI	0.924 (0.801-1.066)	0.279
Atrial fibrillation at hospital	10.869 (2.677-71.428)	0.012
Glomerular filtration rate	1.008 (0.968-1.050)	0.691
ACE/ARB use	0.361 (0.078-1.658)	0.191
Hospitalization duration	1.394 (1.098-1.771)	0.006
Restrictive filling pattern	2.941 (0.624-13.888)	0.172

ACE/ARB: Angiotensin-converting enzyme inhibitors/Angiotensin receptor blockers
BMI: Body mass index, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio

Discussion

In this cohort of 119 patients hospitalized for decompensation with HFrEF, the rate of in-hospital mortality was 12%. New-onset AF during hospitalization and longer hospitalization duration were the two independent factors negatively affecting the in-hospital mortality. To the best of our knowledge, this is the first study of an association between new-onset AF and in-hospital mortality of HFrEF patients.

AF is the most common arrhythmia in patients with HFrEF, and its presence increases the severity of HF. The prevalence of AF reaches up to 50% in patients with New York Heart Association functional class IV (9). In some studies, AF was shown to cause a poorer prognosis. However, results were not consistent after adjusting for other variables associated with worse outcomes. Mogensen et al. (10), analyzed 15,415 patients enrolled in two large trials (PARADIGM-HF and ATMOSPHERE) and evaluated the type of AF affecting the outcome of patients with HFrEF. New-onset AF was associated with the greatest risk of adverse events. In a trial that tested the hypothesis whether new-onset AF was related to HF progression, there was a 2-fold increase in mortality and a 4.5-fold increase in hospitalization burden in new-onset AF patients, at the 2-year follow up (2). This risk attributed to new-onset AF can be partially explained by established chronic AF in the setting of HF represents a selected survivor patient group. However, new-onset AF allows the detection of the adverse events prospectively (11). Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II), had also concluded the 2-fold

increase in mortality in HF patients with new-onset AF (12). The analysis of ACALM (Algorithm of Comorbidities, Associations, Length of stay and Mortality) registry, a comprehensive long-term registry of 1,000,000 patients, the coexistence of AF and HF was found to have the greatest all-cause mortality rate and longer hospital stay (13). In our trial, we searched for the effect of parameters and characteristics of HFrEF patients on the rate of in-hospital mortality, not long-term mortality. Our results, like the literature, showed the negative impact of new-onset AF on the in-hospital mortality. This negative impact was not attributed to side effects of drugs used for AF, because there were no hemorrhagic complications during anticoagulation or drug toxicity during rate and rhythm control. However, AF is known to reduce the cardiac output further because of the loss of atrial contribution (7). This may be the key contributing factor to increased events and eventually increased mortality rates. Besides the new-onset AF, longer hospitalization duration was also detected as an independent predictor. It could be predicted that patients with worse clinical progress and condition, would stay for longer times at the hospital, face to additional complications, and have higher mortality rates.

In a trial investigating the in-hospital mortality in acute decompensated HF patients, blood urea nitrogen level on admission, serum creatinine level, and low admission systolic blood pressure were found to be the best mortality predictors. A risk tree made according to parameters of 65,275 patients revealed in-hospital mortality ranging from 2.1% to 21.9% (14). This trial included HF patients with both reduced and preserved EF. It is known that important differences exist between these two groups of patients regarding clinical characteristics and in-hospital mortality (5). In our trial of patients with HFrEF and sinus rhythm on admission, we found that a lower BMI, lower GFR, longer hospitalization duration, new-onset AF in the hospital and the restrictive filling pattern on echocardiography were factors that significantly increased in-hospital mortality. Being on ACE-I/ARB drugs before admission was protective against in-hospital mortality. These factors were all in accordance with the literature; however, one cannot conclude a definite association because of the small number of patients enrolled in our trial (15-17). We believe the independent association of in-hospital mortality and new-onset AF should be considered since it was detected in a very select patient population. Of course, the data needs to be further verified with larger randomized studies.

Study Limitations

A major limitation of our study is that it is a retrospective analysis with a small number of patients from a single center. Our results represent the data of hospital follow-up 119 patients who were selectively enrolled and admitted with decompensation of HFrEF. We believe that we included valuable data for further research; however, our results and conclusions should be interpreted with caution.

Conclusion

Our data suggest that patients with new-onset AF and those with longer hospitalization durations had higher in-hospital mortality rates. We believe that this data should reinforce the value of optimal HF treatment according to guidelines, not only to slow disease progression but also to reduce the risk of new-onset AF. New-onset AF in a HFrEF patient should alert the physician to the need of heightened clinical observation and to consider more intensified HF treatment.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was approved by Ankara University School of Medicine, Clinical Researches Ethics Committee (date: 10.10.2016, decision no: 15-756-16).

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: N.Ö., Concept: N.Ö., S.G., Design: N.Ö., S.G., Data Collection or Processing: N.Ö., Analysis or Interpretation: N.Ö., S.G., Literature Search: N.Ö., Writing: N.Ö., S.G.

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

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Savelieva I, Camm AJ. Atrial fibrillation and heart failure: natural history and pharmacological treatment. *Europace*. 2004;5(Suppl 1):S5-S19.
2. Aleong RG, Sauer WH, Davis G, et al. New-onset atrial fibrillation predicts heart failure progression. *Am J Med*. 2014;127:963-971.
3. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98:946-952.
4. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation*. 2009;119:2516-2525.
5. Tribouilloy C, Rusinaru D, Leborgne L, et al. In-hospital mortality and prognostic factors in patients admitted for new-onset heart failure with preserved or reduced ejection fraction: a prospective observational study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008;101:226-234.
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-2962.
7. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971;285:1441-1446.
8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891-975.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic

- heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200.
10. Mogensen UM, Jhund PS, Abraham WT, et al. PARADIGM-HF and ATMOSPHERE Investigators and Committees. Type of Atrial Fibrillation and Outcomes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2490-2500.
 11. Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, et al. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:197-204.
 12. Zareba W, Steinberg JS, McNitt S, et al. MADIT II Investigators. Implantable cardioverter-defibrillator therapy and risk of congestive heart failure or death in MADIT II patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2006;3:631-637.
 13. Ziff OJ, Carter PR, McGowan J, et al. The interplay between atrial fibrillation and heart failure on long-term mortality and length of stay: Insights from the, United Kingdom ACALM registry. *Int J Cardiol*. 2018;252:117-121.
 14. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, et al. ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005;293:572-580.
 15. Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, et al. Heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17058.
 16. Bajraktari G, Miccoli M, Buralli S, et al. Plasma metalloproteinase-9 and restrictive filling pattern as major predictors of outcome in patients with ischemic cardiomyopathy. *Eur J Intern Med*. 2012;23:616-620.
 17. Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, et al. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:1555-1566.

The Effects of Body Mass Index on Efficacy of Intermittent Pneumatic Compression

Vücut Kitle İndeksinin Aralıklı Pnömatik Kompresyon Etkililiği Üzerindeki Etkileri

© Merve Ekşioğlu¹, © Arda Demirkan², © Ahmet Burak Oğuz³, © Ömer Arda Çetinkaya², © Behnan Gülünay⁴, © Müge Günalp Eneyli³

¹Yeditepe University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, İstanbul, Turkey

²Ankara University School of Medicine, Department of General Surgery, Ankara, Turkey

³Ankara University School of Medicine, Department of Emergency Medicine, Ankara, Turkey

⁴Sivas Numune Hospital, Clinic of Emergency Medicine, Sivas, Turkey

Abstract

Objectives: The aim of our study was to compare the efficacy of intermittent pneumatic compression on venous hemodynamics in individuals with different body mass indexes (BMIs).

Materials and Methods: The study included a total of 48 healthy volunteers. The participants were classified into three groups according to their BMIs as <24.9 kg/m² (group I), 25-29.9 kg/m² (group II), and >30 kg/m² (group III). The measurements of pulse, arterial blood pressure and oxygen saturation were made, and venous ultrasonography was performed by the investigator. The measurements were repeated at the 30th minute of intermittent pneumatic compression. Vena femoralis communis (common femoral vein) (VFC) vein flow dynamics were evaluated 1-1.5 cm proximal to the junction of the VFC and great saphenous vein.

Results: The increases observed in the peak systolic flow rates of both right and left VFC in groups I and II were found to be significantly higher compared to those observed in group III at the 30th minute of intermittent pneumatic compression application. (p<0.001, p=0.012, and p=0.049, respectively)

Conclusion: We demonstrated that intermittent pneumatic compression application increased the femoral venous flow; however, this effect changed among individuals with different BMIs. We believe that BMI should be considered as an independent risk factor in patients for whom venous thromboembolism prophylaxis has been planned, which is frequently encountered in emergency units, and that providing the same effect in individuals with different physical properties is important in planning the prophylaxis.

Key Words: Venous Thromboembolism, Pneumatic Compression, Femoral Vein, Ultrasonography

Öz

Amaç: Çalışmamız aralıklı pnömatik kompresyonun, farklı vücut kitle indeksine (VKİ) sahip bireylerde venöz hemodinamiye olan etkilerinin karşılaştırılmasını amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya sağlıklı gönüllülerden olmak üzere toplam 48 birey dahil edildi. Çalışmaya alınan gönüllüler, hesaplanan VKİ'leri <24,9 kg/m² olan (grup I), 25-29,9 kg/m² arasında olan (grup II) ve >30 kg/m² (grup III) olan olmak üzere üç gruba ayrıldı. Nabız, arteriyel kan basıncı ile oksijen saturasyonu ölçümleri ve venöz ultasonografi incelemeleri çalışmayı yürüten araştırmacı tarafından yapıldı. Aralıklı pnömatik kompresyon uygulamasının 30. dakikasında ölçümler tekrarlandı. Vena femoralis communis (ortak femoral ven) (VFC) çapı ve venöz akım dinamiği, VFC'nin büyük safen venle bileşkesinin 1-1,5 cm proksimalinden değerlendirildi.

Bulgular: Grup I ve grup II'de olan bireylerin, aralıklı pnömatik kompresyon uygulamasının 30. dakikasında, sağ ve sol VFC tepe sistolik akım hızlarının artışı, grup III'de olan bireylerin, sağ ve sol vena femoralis communis tepe sistolik akım hızlarının artışına oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla, p<0,001, p=0,012, p=0,049).

Sonuç: Aralıklı pnömatik kompresyon uygulamasının femoral venöz akışı artırdığını; ancak bu etkinin farklı VKİ'lere sahip bireyler arasında değiştiğini gösterdik. VKİ'nin, acil servislere sıklıkla karşılaşılan, venöz tromboembolizm profilaksisi planlanan hastalar için bağımsız bir risk

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Spc. Dr. Merve Ekşioğlu, MD,
Yeditepe University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, İstanbul, Turkey
Phone: +90 505 295 36 87 E-mail: mervekoyunoglu@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0108-9855

Received/Geliş Tarihi: 10.03.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 13.05.2020

©Copyright 2020 Ankara University Faculty of Medicine
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.
All content are under CC BY-NC-ND license.



faktörü olarak düşünülmesi gerektiğine ve farklı fiziksel özelliklere bireylerde aynı etkiyi sağlamanın önemli olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Venöz Tromboembolizm, Pnömatik Kompresyon, Femoral Ven, Ultrasonografi

Introduction

Pulmonary embolism and deep venous thrombosis (DVT) of the lower extremity are the most common form of venous thrombo-embolism (VTE). Despite the observation of rapid advances in emergency care and VTE prophylaxis in the last 50 years, VTE has still been closely related with high morbidity and mortality rates (1,2).

The Virchow triad, which is an important theory in the pathogenesis of VTE, suggests that VTE is observed as a result of decelerated blood flow, vascular endothelial injury and hypercoagulability. Most of the patients with venous thromboembolism have at least one of these factors that constitute the Virchow triad (3-5).

Intermittent pneumatic compression (IPC) devices include inflatable sleeves wrapped around the lower extremities and an electric operated air compressor. The sleeves may be inflated at one time or they may be inflated sequentially as first distally, then proximally to compress legs and increase venous flow. The efficacy of IPC is related to increased peak venous systolic flow rate and flow volume and it also stimulates release of intrinsic fibrinolytic factors while reducing stasis (6-9).

The effects of IPC applications on the venous hemodynamics of the lower extremity have been investigated in many studies (10-13). However, compared to the studies investigating the methods of pharmacological prophylaxis, studies on the aforementioned subject are limited and include smaller sample sizes. Its extent and the pressure to be exerted have not been yet standardized in individuals with varying physiological characteristics.

In studies comparing IPC devices to other methods of VTE prevention, the outcomes of effective prophylaxis observed in patients with different body mass index (BMIs) have not been mentioned. With this point of view, we aimed to investigate the efficacy of IPC devices used in VTE prophylaxis on healthy individuals with different BMIs.

Materials and Methods

Study Population

The study was conducted at the Emergency Department of the Ankara University School of Medicine. This was a cross-sectional, prospective study conducted from November 2014 to May 2015. Written informed assent and consent was obtained

from all participants. Approval for this study was granted by a Local Ethics Committee (date: 27.10.2014, decision no: 17-741-14). Ninety-six limbs in 48 healthy volunteers, without history of Diabetes Mellitus, arterial hypertension, cardiac failure, previous VTE and peripheral arterial disease were recruited for the study. Chronic Venous Failure Classification was used for volunteers with venous failure, and those with varicose veins larger than 3 mm (C2), edema around the feet (C3), venous disease-related pigmentation, stasis dermatitis, dermatosclerosis, white atrophy (C4a, b) or healed ulcers (C5) were excluded from the study (14). The other exclusion criteria was used of antithrombotic or anticoagulant medication and contraceptive treatment.

Study Design

Venous examination was performed by the investigator of the study using the LOGIQ Book XP (General Electric, Logiq XP) and linear probe (8 Mhz) proper for vascular examination, including properties of grey-scaled, colored, spectral, power Doppler ultrasonography (DUS). Prior to IPC device application, the participants were laid in the supine position with their bodies at 10o up; both vena femoralis communis (VFCs) were investigated using longitudinal and transverse sections in grey-scaled ultrasonography. The vein diameters, wall structures, inner surfaces, intraluminal echogenicities, wall irregularities and their qualities were defined. Venous flow patterns were examined comparatively between two extremities and investigated with regard to respiratory phasicity, cardiovascular pulsatility and symmetry using colored DUS. Meanwhile, the arterial blood pressure, heart rate, respiratory rate and oxygen saturation were also measured and recorded. The VFC diameter and venous flow dynamics were evaluated 1-1.5 cm proximal to the junction of VFC and great saphenous vein. The VFC diameter was measured in B-mode imaging and in the transverse plain, between the intimal luminal surfaces. The flow rate of VFC was examined in the longitudinal plain and Doppler spectra. Doppler examination was performed as the Doppler angle did not exceed 60°. The peak systolic rate and diameter of VFC were measured 3 times at 1-minute intervals. The highest measurement was defined as the peak VFC systolic flow. The cross sectional area of VFC was calculated using the formula: $[\pi \times \text{Diameter}^2 / 4]$. Measurements for the right and left VFCs were made separately.

Endpoints

The primary endpoints of this study were (a) measurement of femoral peak systolic velocity and (b) to compare the effects of sequential compression devices in healthy volunteers with different BMIs.

Statistical Analysis

In a one-way ANOVA study, sample sizes of 24, 14, and 10 are obtained from the three groups whose means are to be compared. The total sample of 48 subjects achieves 89% power to detect differences among the means versus the alternative of equal means using an F test with a 0.05000 significance level. The size of the variation in the means is represented by their standard deviation which is 0.08. The common standard deviation within a group is assumed to be 0.15.

The compliance of the measurable continuous variables to the normal distribution was tested using the Shapiro-Wilk test, and the homogeneity of the group variances was examined using the Levene test. The One-way variance analysis was used for the inter-group comparisons between the continuous variables that were compliant with the normal distribution when the number of groups was three or more, and the Kruskal-Wallis variance analysis was used in case the normal distribution was not provided. The Dunnett T3 test was used in the One-way variance analysis in order to investigate the group differing from the others when a difference was observed between the groups, and the multiple comparison test was used in the Kruskal-Wallis variance analysis. In the case where a normal distribution was not provided, the difference between the dependent groups was investigated using the Wilcoxon test in paired samples. The Spearman's correlation coefficient was used to investigate the direction and power of the relation between the non-normally distributed continuous variables and/or sequential variables. A p value lower than 0.05 was accepted as statistically significant.

Results

Study Volunteers Characteristics

The study population included 48 volunteers (26 males, 22 females) with an overall mean age of 28.4 ± 4.8 (median: 28, range: 23-46). The mean height among the participants was 1.68 ± 0.09 m (1.53-1.92), and the mean weight was 73 ± 19 (41-112) kg. The participants were classified into three groups as BMI < 24.9 kg/m² (group I), $25-29.9$ kg/m² (group II), and > 30 kg/m² (group III). Number of cases in group I, II and III were 24 (50%), 14 (29%) and 10 (21%), respectively.

Hemodynamic Changes in Study Volunteers

The mean pulse prior to IPC application decreased from 82 ± 11 /min. (56-110) to 79.5 ± 11 /min. (61-104) after 30 minutes of the procedure (Table 1). The mean pulse measured at the 30th minute of application was significantly decreased compared to that measured prior to the application ($p=0.004$) (Table 1). No significant difference was observed between pre- and post-application measurements of systolic blood pressure, diastolic blood pressure, finger-tip oxygen saturation, or calf and femoral circumferences ($p=N.S$).

Venous Examination Findings

Venous USG investigations revealed peak venous flow rates of 23.55 ± 4.29 (15.6-34.38) cm/sec, and 22.1 ± 4.17 (14.8-34.38) cm/sec in the right and the left VFCs, respectively. The peak venous flow rate of the right VFC was found to be significantly higher compared to that of left VFC in the resting position ($p<0.001$) (Table 2).

The mean VFC diameter was found to be 0.91 ± 0.13 (0.66-1.13) cm on the right and 0.92 ± 0.12 (0.66-1.15) on the left. The calculated mean cross-sectional area of VFC was 0.66 ± 0.19 (0.34-1) cm² on the right and 0.69 ± 0.18 (0.34-1.04) cm² on the left. The diameter and cross-sectional area of VFC during rest was statistically greater in the left VFC than the right VFC ($p<0.001$) (Table 2).

A statistically significant increase was observed in the mean peak VFC flow rate from 26.17 ± 3.4 cm/sec to 34.49 ± 4.4 cm/sec [mean= $32 \pm 13\%$ (8-55)] on the right, and from 24.66 ± 3.4 cm/sec to 32.37 ± 4 cm/sec [mean= $32 \pm 13\%$ (7-53)] on the left in group I following IPC application ($p<0.05$) (Table 3). In group II, a statistically significant increase was observed in the mean peak VFC flow rate from 22.33 ± 3.38 cm/sec to 28.53 ± 5.3 cm/sec [mean= $27 \pm 13\%$ (12-49)] on the right, and from 20.7 ± 3.4 cm/sec to 26.47 ± 5.15 cm/sec [mean= $28 \pm 17\%$ (5-61)] on the left, as well ($p<0.05$) (Table 3). Finally, in group III, a significant increase was observed in the mean peak VFC flow rate from 18.97 ± 2.3 cm/sec to 21.83 ± 2.55 cm/sec [mean= $15 \pm 4\%$ (9-22)]

Table 1: Comparison of pulse, systolic and diastolic blood pressures and the oxygen saturation measurements before and after IPC application

	IPCb	IPCc
Pulse (/min)	82.14	79.5*
Systolic BP (mmHg)	121.7	123.1
Diastolic BP (mmHg)	77.2	77.02
SatO ₂	97.3	97.5

IPCb: Before intermittent pneumatic compression, IPCc: After intermittent pneumatic compression, BP: Blood pressure

*The mean pulse measured after IPC application was significantly decreased ($p=0.004$)

Table 2: Comparison of diameters, cross-sectional areas and peak flow rates in the right and left VFCs

	Right VFCs	Left VFC
IPCb diameter (cm)	0.91	0.93**
IPCb cross-sectional area (cm ²)	0.66	0.69**
IPCb peak flow rate (cm/sec)	23.55*	22.10

IPCb: Before intermittent pneumatic compression, VFC: Vena femoralis communis

*($p<0.001$) peak venous flow rate of right VFC is significantly higher compared to left VFC.

**($p<0.001$) Diameter and cross-sectional area of VFC; significantly greater in left VFC compared to right VFC

on the right, and from 17.87 ± 1.9 cm/sec to 20.54 ± 1.9 cm/sec [mean= $15 \pm 3\%$ (9-19)] on the left (Table 3).

Comparison of the Effect of Body Mass Index on the Venous Hemodynamics

In the groups classified according to the BMIs of the participants, the effect of IPC on venous hemodynamics was compared; accordingly, a significant difference was observed in the change rates of the diameter, cross-sectional area and peak systolic flow rate of the right VFC ($p=0.006$, $p=0.011$, and $p=0.003$, respectively) (Table 3). Likewise, the effect of IPC on the venous hemodynamics was compared between the three groups, and a significant difference was observed in the change rates of the diameter and peak systolic flow rate of left VFC calculated using the Kruskal-Wallis variance analysis ($p=0.027$, and $p=0.005$, respectively) (Table 3).

The increases observed in the peak systolic flow rates of both right and left VFCs in groups I and II were found to be significantly higher compared to those observed in Group III at the 30th minute of IPC application ($p<0.001$, $p=0.012$, and $p=0.049$, respectively) (Table 3).

Discussion

We compared the effect of IPC on the venous hemodynamics of individuals with different BMIs. Since BMI correlated with the total fat content of overweight and obese individuals, we classified the participants who were healthy volunteers into three groups according to their BMIs. As stated in the methods section, we could classify the participants into three groups according to their BMIs owing to limited by the small number of volunteers for statistically significant results.

In our study, a maximum of 45 mmHg pressure was formed in the calf and femoral regions of the participants. Higher pressures have been used in studies using foot compression devices, and the reported peak venous flow rates have been controversial. In the study of Andrews et al. (15) investigating the effect of foot compression devices on venous flow rate and

volume of healthy individuals, it was reported that the peak flow rates of the femoral vein and popliteal vein were increased by 200-300% with foot compression, and it was possible to obtain a further increase in the peak flow rate by selecting higher pressures and lower frequencies. The effects of foot exercise and IPC on the femoral venous flow were compared in a study conducted in the general intensive care unit of a university hospital, and it was reported that the femoral venous peak flow rate was increased by 10-20% with IPC application to the foot, which was also provided by foot exercises (16). The differences observed in the rates of increases in the peak flow rate in different studies were related to different BMIs of the participants, use of different compression devices and different patient populations in these studies. In a study investigating the femoral venous flow changes in laparoscopic and open gastric by-pass surgeries of obese individuals via USG, the IPC devices were reported to increase the femoral venous flow which decreased during surgery, but were unable to elevate it to basal levels, and therefore it was concluded that IPC should be used in combination with other antithrombotic precautions in these patients (17). Calf and femoral circumference measurements, which are greater in the obese individuals, affected the increase in femoral venous flow rate. In our study, we demonstrated that the same rates of increase could not be statistically provided in individuals with different BMIs. Due to the increased risk of VTE in obese individuals, we believe that the efficacy of the mechanical thrombo prophylaxis method preferred should have been similar to or greater than those of non-obese individuals.

It is true that venous hemodynamics indicated mainly by peak venous velocity or venous volume flow is commonly accepted as a surrogate measure of clinical efficacy of IPC (6). In an effectiveness study comparing 5 IPC devices that were used in 1350 patients, the highest DVT incidence was observed not in the device group showing the least increase in peak velocity but in that showing the greatest increase (18). In a study comparing different types of pneumatic compression devices, no significant difference was observed in the DVT incidence according to the compression methods of the devices

Table 3: Changes in the diameter and flow rates of the right and left vena femoralis communis in groups classified according to the body mass indexes of the participants

IPCb	VFC diameter (cm)	VFC diameter (cm)		IPCb	VFC peak flow rate (cm/sec)		
		IPCa	Change rate (%)		IPCa	Change rate (%)	
Group I (BMI ≤ 24.99)	Right VFC	0.81	0.86	6	26.17	34.49	32
	Left VFC	0.83	0.89	7	24.66	32.37	32
Group II (25-29.99)	Right VFC	0.98	1.0	2	22.33	28.53	27
	Left VFC	1.0	1.04	3	20.72	26.47	28
Group III (BMI ≥ 30)	Right VFC	1.03	1.08	3	18.97	21.83	15*
	Left VFC	1.03	1.08	5	17.87	20.54	15*

IPCb: Before intermittent pneumatic compression, IPCa: After intermittent pneumatic compression, VFC: Vena femoralis communis, BMI: Body mass index

(*): The increases observed in the peak flow rates of both right and left VFCs in group III was found to be significantly lower compared to those observed in group I and II.

and the regions of compression (19). In intermittent pneumatic compression devices, the duration of compression varies to an important extent between the manufacturers (20). Typically, in the compression devices used in DVT prophylaxis, the duration of compression is short and the duration of decompression is 40 seconds or more in order to enable venous filling (21). The intermittent pneumatic compression devices used in our study provided 11 seconds of compression with a 45 mmHg peak pressure, and then 60 seconds of decompression.

Studies on healthy volunteers have demonstrated that IPC devices affected the hemodynamic parameters. In our study, we detected a significant change in the mean pulse of healthy volunteers with IPC application. In the study of Bickel et al. (22), echocardiographic examinations were performed on 20 healthy normotensive individuals, and it was reported that IPC increased the venous return while reducing the systemic vascular resistance, and as a result, increased the cardiac stroke volume without changing the heart rate. We did not use echocardiography, although it is pivotal to have a better understanding of the hemodynamic situation of each participant before, during, and after IPC treatment. In another study including 11 healthy volunteers, the thoracic bio-impedance method was used, and it was demonstrated that IPC devices reduced the cardiac output and the heart rate without causing an increase in cardiac stroke volume (23). The rate of error is high in cardiac output outcomes determined by the bio-impedance method, which is a non-invasive method performed by exposing the thorax to radiofrequency waves (24). We attributed these outcomes observed in these studies evaluating the hemodynamic effects of IPC in healthy volunteers to the different cardiac output measuring methods used. In the study of Bickel et al. (25) investigating the hemodynamic efficacy and safety of IPC application in patients with congestive cardiac failure, IPC was observed to increase the cardiac output (from 4.26 L/min to 4.83 L/min; $p=0.008$) and the stroke volume (from 56.1 mL to 63.5 mL; $p=0.029$) without affecting the heart rate. In order to clearly define the systemic effects of IPC, further studies should be conducted in unstable patient groups with cardiac output measuring methods. We attributed the increase observed in the femoral vein diameter during IPC application to the increased blood flow during the procedure. In a study investigating the effect of IPC on nitric oxide synthesis in the skeletal muscles of rats, an increase in the diameter of the arterioles and veins was observed, as well as in the microcirculation of the cremaster muscle (26). This increase was related to the vasodilatation and reduced systemic vascular resistance observed as a result of nitric oxide release from vascular endothelium secondary to the increased blood flow provided by IPC application. In studies testing nitric oxide inhibitors, this effect of IPC was shown to be blocked and thereby, the mechanism of action of IPC was confirmed (27).

Conclusion

We obtained two main results from this study; that peak blood flow velocity of VFCs measured at the 30th minute of IPC application increased significantly in all groups; group I and II showed a larger increase in peak blood velocity than did group III. We demonstrated that intermittent pneumatic compression application increased the femoral venous flow and this effect could prevent venous stasis; however, this effect changed between individuals with different BMIs, and that the same increase in the femoral vein flow rate could not be obtained between individuals.

Ethics

Ethics Committee Approval: Approval for this study was granted by the Ethical Committee of Ankara University School of Medicine, dated: 27.10.2014, number: 17-741-14.

Informed Consent: Informed written consent was obtained from all the participants.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: M.E., A.B.O., B.G., Ö.A.Ç, Concept: M.E., A.D., M.G.E., Design: M.E., A.D., M.G.E., Data Collection or Processing: M.E., A.B.O., B.G., Ö.A.C., Analysis or Interpretation: M.E., A.D., M.G.E., Literature Search: M.E., A.B.O., B.G., Writing: M.E., A.D., A.B.O.

Conflict of Interest: The authors declare that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

- Andersson T, Soderberg S. Incidence of acute pulmonary embolism, related comorbidities and survival; analysis of a Swedish national cohort. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17:155.
- Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, et al. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:53S-70S.
- Coleman DM, Obi A, Henke PK. Update in venous thromboembolism pathophysiology, diagnosis, and treatment for surgical patients. *Curr Probl Surg.* 2015;52:233-259.
- Virchow RLK. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin.* Frankfurt: Meidinger; 1862.
- Wolberg AS, Aleman MM, Leiderman K, et al. Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited. *Anesth Analg.* 2012;114:275-285.
- Labropoulos N, Cunningham J, Kang SS, et al. Optimising the performance of intermittent pneumatic compression devices. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000;19:593-597.
- Malone MD, Cisek PL, Comerota AJ, et al. High-pressure, rapid-inflation pneumatic compression improves venous hemodynamics in healthy

- volunteers and patients who are post-thrombotic. *J Vasc Surg.* 1999;29:593-539.
8. Kohro S, Yamakage M, Sato K, et al. Intermittent pneumatic foot compression can activate blood fibrinolysis without changes in blood coagulability and platelet activation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49:660-664.
 9. Sutkowska E, Wozniowski M, Gamian A, et al. Intermittent pneumatic compression in stable claudicants: effect on hemostasis and endothelial function. *Int Angiol.* 2009;28:373-379.
 10. Effect of intermittent pneumatic compression on disability, living circumstances, quality of life, and hospital costs after stroke: secondary analyses from CLOTS 3, a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2014;13:1186-1192.
 11. Chibbaro S, Cebula H, Todeschi J, et al. Evolution of Prophylaxis Protocols for Venous Thromboembolism in Neurosurgery: Results from a Prospective Comparative Study on Low-Molecular-Weight Heparin, Elastic Stockings, and Intermittent Pneumatic Compression Devices. *World Neurosurg.* 2018;109:e510-e516.
 12. Dennis M, Sandercock P, Graham C, et al. The Clots in Legs Or sTockings after Stroke (CLOTS) 3 trial: a randomised controlled trial to determine whether or not intermittent pneumatic compression reduces the risk of post-stroke deep vein thrombosis and to estimate its cost-effectiveness. *Health Technol Assess.* 2015;19:1-90.
 13. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, et al. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; CD005258.
 14. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs. A consensus statement. Ad Hoc Committee, American Venous Forum. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1997;38:437-441.
 15. Andrews B, Sommerville K, Austin S, et al. Effect of Foot Compression on the Velocity and Volume of Blood-Flow in the Deep Veins. *British Journal of Surgery.* 1993;80:198-200.
 16. Yamashita K, Yokoyama T, Kitaoka N, et al. Blood flow velocity of the femoral vein with foot exercise compared to pneumatic foot compression. *J Clin Anesth.* 2005;17:102-105.
 17. Nguyen NT, Cronan M, Braley S, et al. Duplex ultrasound assessment of femoral venous flow during laparoscopic and open gastric bypass. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques.* 2003;17:285-290.
 18. Proctor MC, Greenfield LJ, Wakefield TW, et al. A clinical comparison of pneumatic compression devices: the basis for selection. *J Vasc Surg.* 2001;34:459-463.
 19. Koo KH, Choi JS, Ahn JH, et al. Comparison of clinical and physiological efficacies of different intermittent sequential pneumatic compression devices in preventing deep vein thrombosis: a prospective randomized study. *Clin Orthop Surg.* 2014;6:468-475.
 20. Morris RJ. Intermittent pneumatic compression - systems and applications. *J Med Eng Technol.* 2008;32:179-188.
 21. Morris RJ, Griffiths H, Woodcock JP. Analysis of the operation of the SCD Response intermittent compression system. *J Med Eng Technol.* 2002;26:111-116.
 22. Bickel A, Shturman A, Grevtzev I, et al. The physiological impact of intermittent sequential pneumatic compression (ISPC) leg sleeves on cardiac activity. *Am J Surg.* 2011;202:16-22.
 23. Fanelli G, Zasa M, Baciarello M, et al. Systemic hemodynamic effects of sequential pneumatic compression of the lower limbs: a prospective study in healthy volunteers. *J Clin Anesth.* 2008;20:338-342.
 24. Albert NM, Hail MD, Li J, et al. Equivalence of the bioimpedance and thermodilution methods in measuring cardiac output in hospitalized patients with advanced, decompensated chronic heart failure. *Am J Crit Care.* 2004;13:469-479.
 25. Bickel A, Shturman A, Sergeiev M, et al. Hemodynamic effect and safety of intermittent sequential pneumatic compression leg sleeves in patients with congestive heart failure. *J Card Fail.* 2014;20:739-746.
 26. Chen LE, Liu K, Qi WN, et al. Role of nitric oxide in vasodilation in upstream muscle during intermittent pneumatic compression. *J Appl Physiol (1985).* 2002;92:559-566.
 27. Liu K, Chen LE, Seaber AV, et al. Intermittent pneumatic compression of legs increases microcirculation in distant skeletal muscle. *J Orthop Res.* 1999;17:88-95.

Myelodisplastik Sendromda Allojeneik Kök Hücre Nakli

Allogeneic Stem Cell Transplantation in Myelodysplastic Syndrome

® Pınar Ataca Atilla, ® Erden Atilla, ® Sinem Civriz Bozdağ, ® Selami Koçak Toprak, ® Meltem Kurt Yüksel, ® Pervin Topçuoğlu,
® Meral Beksaç, ® Önder Arslan, ® Osman İlhan, ® Muhit Özcan, ® Günhan Gürman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Miyelodisplastik sendrom (MDS) sitopeniler ile seyreden ve lösemi transformasyonun görüldüğü klonal bir hastalıktır. Allojeneik Kök Hücre Nakli (AKHN), MDS hastalarında küratif bir tedavidir. Fakat AKHN naklinin hangi hasta grubuna uygulanacağı, öncesinde verilecek tedaviler, nakil sırasında uygulanacak hazırlık rejimleri tartışılmalı konular arasındadır. Bu çalışmamızda ünitemizde tanı alan ve sonrasında AKHN yapılan MDS hastalarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 1992-2016 tarihleri arasında merkezimizde tanı alan ve sonrasında Kök Nakil Ünitemizde AKHN yapılmış 44 MDS hastası geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 44 hastanın 31'i erkek (%71), 13'ü kadındır (%29). Ortanca yaş 41 iken altı hasta (%14) 60 yaş üzerindedir. Sitogenetik analizi yapılabilmemiş 31 hastadan 22'si R-IPSS risk skorlamasına göre yüksek riskli, dokuz hasta ise orta risklidir. AKHN sonrasında 32 hastada (%73) tam yanıt gözlenirken; 10 hastada engraftman (%22) sağlanamamıştır. İki hasta (%5) tedaviye yanıtızsızdır. Tüm hastalarda mukozit ve 39 hastada diyare (%89) gelişmiştir. Mukozit, diyare ve engraftman kinetiklerinin tanı alt tipi, yaş (<60 yaş ile >60 yaş), R-IPSS, HCT-CI skoru, hazırlık rejiminin tipi ile ilişkisi gösterilememiştir. AKHN sonrası 1 yıllık genel sağkalım %73 iken 1 yıllık nüks olmaksızın sağkalım %71'dir. Tek değişkenli regresyon analizinde hastalık risk kategorisinin yüksek olması, miyeloablatif hazırlık rejimi kullanımı, akut GVHH gelişimi genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı azalmaya neden olmuştur. Çok değişkenli analizde ise genel sağkalımı etkileyen faktör tespit edilememiştir.

Sonuç: AKHN ile çalışmamıza dahil edilen MDS olgularında nakil ile ilişkili toksisite sıklıkla görülse bile uzun süreli ve sürdürülebilir yanıt oranlarına ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Allojeneik Kök Hücre Nakli, Myelodisplastik Sendrom, Nakil ile İlişkili Toksikite

Abstract

Objectives: Myelodysplastic syndrome (MDS) is a clonal disease that progresses with cytopenias and has leukemia transformation. Allogeneic Stem Cell Transplantation (ASCT) is a curative treatment in MDS patients. However, to which patient group the ASCT transplant will be applied, the treatments to be given before, and the conditioning regimens applied during the transplant are among the controversial topics. In this study, it was aimed to evaluate MDS patients who were diagnosed and underwent ASCT in our unit.

Materials and Methods: Forty-four MDS patients that were diagnosed at our center and underwent ASCT at Stem Cell Transplantation Unit between 1992 and 2016 were evaluated retrospectively.

Results: Of the 44 patients included in the study, 31 were male (71%) and 13 were female (29%). The median age was 41 years, six patients (14%) were over 60 years old. Twenty-two of 31 patients with cytogenetic analysis were at high risk according to R-IPSS and nine patients were at intermediate risk. While complete response was observed in 32 patients (73%) after ASCT, engraftment was not achieved in 10 patients (22%). Two patients (5%) were not responsive to treatment. Mucositis developed in all patients and diarrhea developed in 39 patients (89%). The relationship of mucositis, diarrhea and engraftment kinetics with age (<60 years vs >60 years), R-IPSS, HCT-CI score and the type of conditioning regimen was not shown. While 1-year overall survival was 73%, 1-year non-relapse mortality was 71%. In univariate regression analysis, high risk disease category, use of myeloablative conditioning regimen, acute graft versus host disease caused statistically significant decrease in overall survival. In the multivariate analysis, none of the factors affected the overall survival.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Öğr. Gör. Pınar Ataca Atilla,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 595 70 #993754395 E-posta: drpınarataca@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4407-5461
Geliş Tarihi/Received: 12.02.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 03.05.2020



Conclusion: Long term and sustainable response rates were achieved even if transplantation related toxicities were common in our cohort of MDS patients who underwent ASCT.

Key Words: Allogeneic Stem Cell Transplantation, Myelodysplastic Syndrome, Transplant Related Toxicity

Giriş

Miyelodisplastik sendrom (MDS), hematopoietik kök hücrelerden kaynaklanan inefektif hematopoiesis ile seyreden klonal bir hastalıktır. Kemik iliği displazisi akut miyeloid lösemiye dönüşebilir (1). MDS'nin sıklığı yaşla birlikte artar; ortalama tanı yaşı 65-71'dir (2). Hastaların prognozlarını belirlerken son 20 yıldır kemik iliği blast yüzdesi, sitopeniler ve karyotipi içeren bir skorlama sistemi olan International Prognostic Scoring System (IPSS) kullanılmaktadır (3). 2012 yılında yapılan revizyonla R-IPSS skorlama sistemiyle hastalar sağkalımlarına ve hastalıklarının akut miyeloid lösemiye (AML) dönüşme risklerine göre 5 risk grubuna ayrılmışlardır (2). Buna göre daha yüksek riskli hastalar R-IPSS skoru ≥ 4 olanlar olarak değerlendirilmiştir.

Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AKHN), MDS'de tek küratif tedavi seçeneğidir (4,5). Özellikle yüksek riskli MDS'de, AKHN hastalısız sağkalımı %40-50 hastada uzattığı gösterilmiştir (6). AKHN'nin optimal zamanı tam olarak tanımlanmamış olsa da nakil sırasında kemik iliğindeki blast oranının %10'dan fazla olması nüks sıklığını arttırdığı bilinmektedir. Bu nedenle böyle hastalara nakil öncesi sitoredüktif tedavi önerilmektedir. Düşük riskli MDS'de de AKHN tedavi seçenekleri arasındadır. Özellikle orta risk R-IPSS, bazı kötü prognoz göstergesi olan somatik mutasyonlar ve tedaviye dirençli sitopenilerde AKHN uygulanabilmektedir (7). Bu çalışmada, merkezimizde tanı alan ve AKHN yapılan MDS hastalarının nakil öncesi özellikleri ile nakil sonrası sağkalım, nüks sıklığı ve morbiditeleri açısından incelenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada 1992-2016 tarihleri arasında merkezimizde tanı alan ve sonrasında Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde AKHN yapılmış 44 MDS hastası geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Tüm hastaların nakil öncesi hastalık özelliklerine, tedavi yanıtına, nakil sırasında almış oldukları hazırlık rejimlerine, donör özelliklerine, kök hücre kaynaklarına, graft vs host hastalığı profilaksilerine, engraftman günlerine, AKHN yanıtına, gelişen toksisitelere ve sağkalım bilgilerine elektronik bilgisayar sistemi üzerinden ve hasta dosyalarından ulaşılmıştır. Hastaların MDS alt tipleri Dünya Sağlık Örgütü 2008 MDS sınıflamasına göre belirlenmiştir (8). Hastalar R-IPSS'ye göre sınıflandırılmıştır (2). Çalışmaya katılan tüm hasta ve vericilerden AKHN öncesi işlem için ve sonrasında verilerinin kullanımına yönelik onamları alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tüm sayısal veriler ortalama ve aralık olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi veya Fisher exact testi kullanılmıştır. Bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede tek ve çok değişkenli regresyon analizi kullanılmıştır. Sağkalımları belirlemede Kaplan-Meier eğrilerinden yararlanılmıştır. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya alınan 44 hastanın 31'i erkek (%71), 13'ü kadındır (%29). Ortalama yaş 41 (aralık, 17-66) iken altı hasta (%14) 60 yaş üzerindedir. Hastaların tanı anındaki MDS alt tip dağılımı şöyledir: On bir (%25) refrakter anemi (RA), altı (%14) halka (ring) sideroblastlı refrakter anemi (RARS), 13 (%30) çoklu dizide displazili refrakter sitoteni (RCMD), 10 (%22) artmış blast sayılı refrakter anemi-1 (RAEB-1), dört (%9) artmış blast sayılı refrakter anemi-2 (RAEB-2). Sitogenetik analizi yapılabilmemiş 31 hastadan 22'si R-IPSS risk skorlamasına göre yüksek riskli, dokuz hasta ise orta risklidir. R-IPSS skoruna göre yüksek riskli 22 hastanın dağılımları şöyledir: üç hasta RAEB-1, dört hasta RAEB-2, sekiz hasta RCMD, üç hasta RARS, dört hasta RA. Orta riskli olarak değerlendirilen dokuz hastadan üç hasta RAEB-1, dört hasta RCMD, bir hasta RARS ve bir hasta ise RA tanılıdır. Geri kalan 13 hastaya (6 RA, 5 RAEB-1, 2 RARS) sitogenetik analiz yapılamadığından R-IPSS skoru hesaplanamamıştır. Hastalarda AKHN kararı tedaviye dirençli sitopenileri nedeniyle alınmıştır (7). Yüksek riskli hastalara pre-transplant kemoterapi ve/veya hipometile edici ajan verilmiştir.

AKHN uygulanan hastaların Sorrow komorbidite skorları sırasıyla (HCT-CI); 30 hastada (%68) 0, 12 hastada (%27) 1, 2 hastada (%5) 2'dir. HLA antijeni tam uyumlu akraba vericilerden AKHN yapılan 35 hasta (%80) vardır. Akraba-dışı vericilerden nakil yapılan dokuz hastanın (%20) üçünün vericisi HLA antijeni tam uyumlu diğer altı hasta vericisinde ise 1 HLA antijeni uyumsuzdur. Hastaların 40'ında (%91) kök hücre kaynağı periferik kan; dördünde (%9) ise kemik iliğidir. Hastaların 36'sı (%82) AKHN öncesinde miyeloablatif hazırlık rejimi, geri kalan sekiz hasta (%18) ise indirgenmiş yoğunluklu hazırlık rejimi almışlardır. AKHN sırasındaki verilen ortalama CD34 sayısı $5,6 \times 10^6/\text{kg}$ 'dur. Hastalara graft versus host hastalığı (GVHH) profilaksisi için 37 hastaya (%84) siklosporin ve metotreksat; altı hastaya (%13) siklosporin ve mikofenolat mofetil; bir hastaya (%1) takrolimus ve mikofenolat mofetil verilmiştir. Hastalara ait demografik özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

AKHN sonrasında 32 hastada (%73) tam yanıt gözlenirken; 10 hastada engraftman (%22) sağlanamamıştır. İki hasta (%5) tedaviye yanıtızsızdır. Tüm hastalarda mukozit (beş hastada (%11) derece 1, sekiz hastada (%18) derece 2, dokuz hastada (%21) derece 3, 22 hastada (%50) derece 4) gelişmiş iken diyare 39 hastada tespit edilmiştir (10 hastada derece 1 (%23), dokuz hastada derece 2 (%21), 11 hastada derece 3 (%25), dokuz hastada derece 4 (%31). Engraftmanı olan 34 hastada (%78) nötrofil engraftman süresi ortalama 19 gün (aralık, 12-50), trombosit engraftman süresi ortalama 18 gündür (aralık; 8-64). Mukozit, diyare ve engraftman kinetiklerinin tanı alt tipi, yaş (<60 yaş ile >60 yaş), R-IPSS, HCT-CI skoru, hazırlık rejiminin tipi ile ilişkisi gösterilememiştir. Akut GVHH 19 hastada (%43) tespit edilmiştir. Kronik GVHH gelişen 19 hasta (%43) vardır. Hastaların 22'si (%50) AKHN sonrasında viral enfeksiyon geçirmişlerdir. Hastalarda AKHN sonrası gelişen komplikasyonlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Hastalara ait demografik özellikler

Özellik	Sıklık (n, %)
Cinsiyet	
Erkek	31 (%71)
Kadın	13 (%29)
MDS alt tipi	
Refrakter anemi	11 (%25)
Halka sideroblastlı refrakter anemi	6 (%14)
Çoklu dizide displazili refrakter sitopeni	13 (%30)
Artmış blast sayılı refrakter anemi-1	10 (%22)
Artmış blast sayılı refrakter anemi-2	4 (%9)
R-IPSS risk skoru	
Yüksek risk	22 (%50)
Orta risk	9 (%20)
Hesaplanamamış	13 (%30)
Sorror komorbidite skoru	
0	30 (%68)
1	12 (%27)
2	2 (%5)
Verici durumu	
HLA tam uyumlu akraba verici	35 (%80)
HLA tam uyumlu akraba dışı verici	3 (%6)
1 HLA antijeni uyumsuz akraba dışı verici	6 (%14)
Kök hücre kaynağı	
Periferik kan	40 (%91)
Kemik iliği	4 (%9)
Hazırlık rejimi	
Miyeloablative	36 (%82)
İndirgenmiş yoğunluklu	8 (%18)

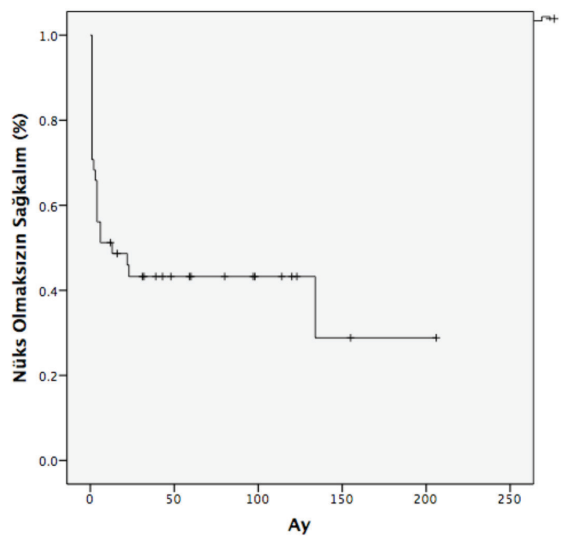
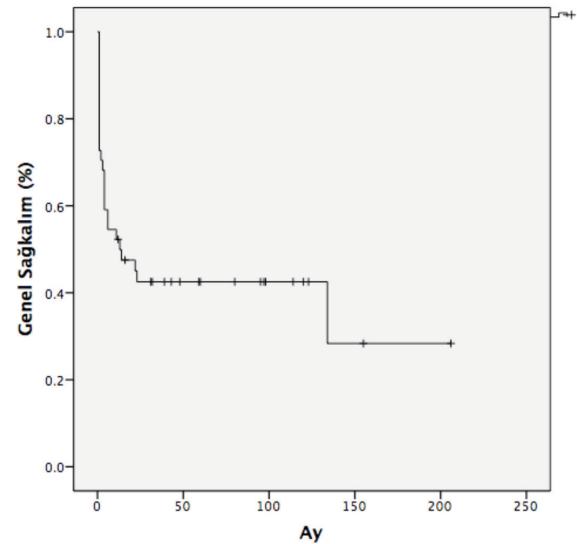
n: Sayı, MDS: Miyelodisplastik sendrom, HLA İnsan lökosit antijenleri, R-IPSS: Uluslararası Prognostik Skorumlama Sistemi

Hastaların tanı sonrası ortalama takip süreleri 58 aydır (aralık; 3-208 ay). Tanı anından AKHN yapılana kadar geçen süre ortalancası 19 aydır (2-96 ay). Hastaların üçünde (%7) AKHN sonrası ortalama 8. ayda (aralık; 2-10) nüks gelişmiş olup hastalar donör lenfosit infüzyonu almışlardır. Nüks eden hastaların

Tablo 2: Hastalarda gelişen toksisite ve komplikasyonlar

Nakil sonrasında gelişen toksisite ve komplikasyonlar	Sıklık (n, %)
Mukozit	44 (%100)
Diyare	39 (%89)
Akut graft versus host hastalığı	19 (%43)
Kronik graft versus host hastalığı	19 (%43)
Engraftman yetmezliği	10 (%23)
Viral enfeksiyonlar	22 (%50)

n: Sayı

**Şekil 1: Hastalarda aylara göre genel sağkalım ve nüks olmaksızın sağkalım yüzdeleri**

tamamı nüks sonrası ortanca 31 ay içinde (aralık; 1-89 ay) çeşitli enfeksiyonlar nedeniyle exitus olmuşlardır. AKHN sonrası 1 yıllık genel sağkalım %73 iken 1 yıllık nüks olmaksızın sağkalım %71'dir (Şekil 1). Tek değişkenli regresyon analizinde hastalık risk kategorisinin yüksek olması, miyeloablatif hazırlık rejimi kullanımı, akut GVHH gelişimi genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı azalmaya neden olmuştur (Tablo 3). Çok değişkenli analizde ise genel sağkalımı etkileyen faktör tespit edilememiştir.

Tablo 3: Genel sağkalımı etkileyen faktörlerin tek değişkenli analizi

Değişken	Risk oranı	%95 Güven aralığı	p değeri
Verici tipi			
Akrabadışı verici ile akraba verici	12,754	0,625-260,080	0,098
Yaş			
Yaş >60 ile Yaş<60	9,397	0,901-98,050	0,061
Cinsiyet			
Kadın ile erkek	0,204	0,030-1,373	0,102
Kök hücre kaynağı			
Periferik kan ile kemik iliği	0,092	0,002-3,4	0,195
Hazırlık rejimi			
Miyeloablatif ile düşük yoğunluklu	14,533	1,077-196,037	0,044
Risk skoru			
Yüksek R-IPSS ile orta R-IPSS	8,128	1,138-58,068	0,037
Sorror indeksi			
0 üstü ile 0	1,684	0,344-8,244	0,520
Akut Graft vs Host hastalığı			
Var ile yok	12,140	1,244-118,466	0,032
Kronik Graft vs Host hastalığı			
Var ile yok	2,361	0,069-80,623	0,633

R-IPSS: Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi

Tartışma

MDS, progresif sitopenilerle giden ve lösemik transformasyon gösteren klonal bir hematolojik hastalıktır. Tanı alan %80 hasta 65 yaş üzerindedir. AKHN, MDS'de tek küratif tedavi yöntemidir. Yapılan çalışmalarda IPSS skorlama sistemine göre orta-2 ve yüksek riskli MDS'de akut myeloid lösemi progresyonu ve kötü prognoz görüldüğünden AKHN'nin bu grupta sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (9). Fakat, MDS hastalarının yaş ortalamasının yüksek ve genelde komorbiditelerinin olması nedeniyle AKHN belirgin morbidite ve mortalite riski taşımaktadır. Sorror komorbidite skoru 4 ve üzerinde olan hastalarda genel sağkalım ve hastalısız sağkalım azalırken, nüks olmaksızın mortalite ve akut GVHH sıklığı artmaktadır

(10). Bu çalışmaya dahil olan hastaların median yaşı 41 ve 60 yaş üstü %14 olgu vardır. Tüm hastaların Sorror komorbidite skorları 4'ün altındadır. Literatürde daha önceden yapılmış çalışmalar ile karşılaştırıldığında bu çalışmada olgular daha genç ve komorbiditeleri azdır (6). Hastalar R-IPSS sistemine göre sınıflandırılmıştır. Fakat çalışmanın geriye dönük olması nedeniyle detaylı karyotip analizi sonucu olmayan hastaların risk kategorilendirilmesi yapılamamıştır. Sitogenetik analizleri yapılan tüm hastalar orta ve yüksek riskli R-IPSS skoruna sahiptir. Tek değişkenli analizde yüksek R-IPSS skorunun ve akut GVHH'nin sağkalımı azalttığı çalışmamızda gösterilmesine rağmen 60 yaş üstü olmak sağkalımı etkilememiştir. Çok değişkenli analizde ise olgu sayısının az olması nedeniyle sağkalım üzerine etkili faktör gösterilememiştir. Genel ve hastalısız sağkalımlar ve AKHN sonrası tedavi yanıtı önceki çalışmalara benzerdir (7).

AKHN sonrasında sağkalım üzerinde önemli bir etken de uygulanan hazırlık rejimidir. Yapılan bir Faz 3 çalışmada akut myeloid lösemi ve MDS hastalarında miyeloablatif ve düşük yoğunluklu hazırlık rejimleri karşılaştırılmış, düşük yoğunluklu hazırlık rejimiyle tedavi ilişkili mortalitede belirgin azalma gösterilmesine rağmen nüks riskinde artış görülmüştür (11). Özellikle genç veya fit hastalarda miyeloablatif hazırlık rejiminin kullanılması önerilmektedir (12). Çalışmamızda dahil edilen hastaların medyan yaşı göz önüne alındığında, literatüre paralel olarak çoğu hastaya miyeloablatif hazırlık rejiminin uygulandığı görülmektedir. Miyeloablatif hazırlık rejimi tek değişkenli analizde sağkalımı azaltmıştır. MDS ve sekonder AML'de 65 yaş üstü hastalara yapılan nakillerin 2000'li yıllarda %5'ten 2012'de %17'lere kadar yükseldiği gözlemlendiğinden düşük yoğunluklu hazırlık rejimleri düşük mortalite riskleri nedeniyle geriatrik hastalarda önemli bir tedavi seçeneğidir (13).

AKHN sonrasında nakil ile ilişkili komplikasyonlar; öncesinde uygulanan kemoterapi, hasta komorbiditeleri, hazırlık rejimleri ve kemik iliği rejenerasyonunun gecikmesi nedeniyle görülebilmektedir. Gastrointestinal sistem, AKHN komplikasyonlarından en fazla etkilenir. Özellikle mukozit ve diyare en sık gözlenen yan etkilerdendir. Miyeloablatif hazırlık rejimlerinin fazla immünoşüpresyon etkisiyle yüksek insidans ve derecede mukozit ve diyare yaptığı gösterilmiştir (14-16). Bu çalışmada mukozit, diyare ve engraftman kinetiklerinin tanı alt tipi, yaş (<60 yaş ile >60 yaş), R-IPSS, HCT-CI skoru, hazırlık rejiminin tipi ile ilişkisi gösterilememiştir. Bunun nedeni olgu sayısının yetersiz olması olabilir.

Yüksek riskli MDS'de AKHN öncesinde uygulanacak tedavi yaklaşımı tartışma konusudur. Bu konuda yapılmış randomize çalışma kısıtlı olsa bile konunun uzmanları pretransplant sitoredüktif tedavileri yüksek riskli ve kemik iliği blast sayısı \geq %10 olan hastalarda önermektedir (6). Bu şekilde nüks sıklığında, GVHH derecesi ve sıklığında azalma çalışmalarda gösterilmiştir. Bu yaklaşıma paralel olarak çalışmaya dahil edilen yüksek riskli hastalara transplant öncesi sitoredüktif tedavi verilmiştir. AKHN

öncesinde uygulanan kemoterapi ve günümüzde düşük toksisitesi nedeniyle tercih edilen hipometile edici ilaçlar (örneğin; azasitidin, desitabin vb.) sayesinde blast sayısı minimuma indirilerek yapılan AKHN sonrası sağkalımın arttığını gösteren çalışmalar yanında (17) hipometile edici ilaçların nakil öncesinde uygulamanın sağkalıma belirgin etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (18,19). Özellikle bazı çalışmalarda indüksiyon tedavisi alan hastalarda performanslarının düşmesi ve myeloablasyonun uzun sürmesi nedeniyle tedavi ilişkili mortalite %16'ya kadar yükseldiği gösterilmiştir (20). Yine aynı şekilde nakil öncesi köprü tedavisi olarak azasitidin alan geriatric hastaların %33'üne ölüm, hastalık progresyonu veya toksisite nedeniyle AKHN uygulanamamıştır (21).

Sonuç

Nakil ünitemizde AKHN yapılan genç ve yüksek riskli MDS olguların bulunduğu çalışmamızda genel ve nüks olmaksızın sağkalım ile yanıt oranları literatüre paraleldir. Hasta sayısı az olduğundan çok değişkenli analizlerde sağkalımı veya nakil sonrası mukozit, diyare ve engraftman kinetikleri etkileyen faktörler gösterilememiştir. MDS hastalarında AKHN nakli kararı vermeden önce iyi bir risk değerlendirilmesi yapılmalıdır. Nakil öncesi sitoredüktif tedavi kararı hastanın genel durumuna göre belirlenmelidir. Özellikle yüksek riskli olan hastalarda tedavi planı tüm morbiditeler ve mortalite riski göz önüne alınarak düzenlenmelidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma geriye dönük tarama olduğundan etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Çalışmaya katılan tüm hasta ve vericilerden AKHN öncesi işlem için ve sonrasında verilerinin kullanımına yönelik onamları alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: P.A.A., E.A., S.C.B., S.K.T., M.K.Y., P.T., M.B., Ö.A., O.İ., M.Ö., G.G., Konsept: P.A.A., E.A., G.G., Dizayn: P.A.A., E.A., Veri Toplama veya İşleme: P.A.A., E.A., Analiz veya Yorumlama: P.A.A., E.A., Literatür Arama: P.A.A., E.A., Yazan: P.A.A., E.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1872-1885.
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120:2454-2465.
- Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89:2079-2088.
- Chang C, Storer BE, Scott BL, et al. Hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia arising from myelodysplastic syndrome: similar outcomes in patients with de novo disease and disease following prior therapy or antecedent hematologic disorders. *Blood*. 2007;110:1379-1387.
- Flynn CM, Hirsch B, Defor T, et al. Reduced intensity compared with high dose conditioning for allotransplantation in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a comparative clinical analysis. *Am J Hematol*. 2007;82:867-872.
- de Witte T, Bowen D, Robin M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:1753-1762.
- Fenaux P, Platzbecker U, Ades L. How we manage adults with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. 2020;186:1016-1027.
- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114:937-951.
- Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*. 2004;104:579-585.
- Atalah E, Logan B, Chen M, et al. Comparison of Patient Age Groups in Transplantation for Myelodysplastic Syndrome: The Medicare Coverage with Evidence Development Study. *JAMA Oncol*. 2019;6:486-493.
- Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acutemyeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2017;35:1154-1161.
- Montoro J, Yerlikaya A, Ali A, et al. Improving Treatment for Myelodysplastic Syndromes Patients Current Treat Options in Oncol. 2018;19:66.
- Schetelig J, de Wreede LC, van Gelder M, et al. Late treatment-related mortality versus competing causes of death after allogeneic transplantation for myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2019;33:686-695.
- Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, et al. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol*. 2000;110:292-299.
- Robak K, Zambonelli J, Bilinski J, et al. Diarrhea after allogeneic stem cell transplantation: beyond graft-versus-host disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 29:495-502.
- Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, et al. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol*. 2000;110:292-299.
- Gerds AT, Gooley TA, Estey EH, et al. Pretransplantation therapy with azacitidine vs induction chemotherapy and posttransplantation outcome in patients with MDS. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18:1211-1218.
- Damaj G, Mohty M, Robin M, et al. Upfront allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity/nonmyeloablative conditioning for patients with myelodysplastic syndrome: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:1349-1355.
- Field T, Perkins J, Huang Y, et al. 5-Azacitidine for myelodysplasia before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:255-260.
- Nakai K, Kanda Y, Fukuhara S, et al. Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor for myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2005;19:396-401.
- Kroeger N, Sockel K, Wolschke C, et al. Prospective multicenter phase 3 study comparing 5-azacytidine (5-aza) induction followed by allogeneic stem cell transplantation versus continuous 5-aza according to donor availability in elderly MDS Patients (55-70 years) (VidazaAllo Study). *Blood*. 2018;132:208.

Akut Miyokart Enfarktüsünde Farklı Revaskülarizasyon Yöntemlerinin Sol Ventrikül Fonksiyonları ve Serum sST2 Düzeyleri ile İlişkisi

The Association Between Different Revascularization Methods and Left Ventricular Functions and Serum sST2 Levels in Patients with Acute Myocardial Infarction

Özge Çakmak Karaaslan¹, Serkan Ünlü², Murat Oğuz Özilhan¹, Salih Topal², Serkan Bulguroğlu¹, Atiye Çengel²

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Akut miyokart enfarktüsü (AME) ile başvuran hastalarda, farklı revaskülarizasyon yöntemlerinin çözülebilir ST2 (sST2) düzeyleri ve sol ventrikül sistol ile diyastol ekokardiyografik parametreleri üzerine olan etkilerini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya toplam 30 hasta dahil edildi. Çalışma popülasyonu iki gruba ayrıldı. AME ile başvuran primer perkütan girişim (PKG) uygulanan veya fibrinolitik uygulanan hastalar çalışma gruplarını oluşturdu. sST2 ve ekokardiyografi parametreler hastaların 3 aylık izlemi boyunca karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki grupta sST2 düzeyi arasında fark izlenmedi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) PKG yapılan grupta daha yüksek saptandı.

Sonuç: sST2 düzeyi AME hastalarında revaskülarizasyon yönteminden bağımsız olarak değişiklik göstermedi. PKG grubunda fibrinolitik grubuna kıyasla SVEF anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Anahtar Kelimeler: Akut Miyokart Enfarktüsü, Çözülebilir ST2, Revaskülarizasyon

Abstract

Objectives: We investigated the effects of different revascularization methods on soluble ST2 (sST2) levels and echocardiographic parameters of left ventricular systole and diastolic in patients admitted with acute myocardial infarction (AMI).

Materials and Methods: A total of 30 patients were included in the study. The study population was divided into two groups. Patients who underwent primary percutaneous intervention (PCI) or fibrinolytic therapy admitted with AMI were formed the study groups. sST2 and echocardiography parameters were compared during 3-month follow-up of patients.

Results: There was no difference between sST2 levels in both groups. Left ventricular ejection fraction (LVEF) was higher in the PCI group.

Conclusion: Consequently, the sST2 level did not change in AMI patients regardless of the revascularization method. LVEF was significantly higher in the PCI group compared to the fibrinolytic group.

Key Words: Acute Myocardial Infarction, Soluble ST2, Revascularization

Giriş

Koroner arter hastalığı (KAH), aterosklerozun neden olduğu; yaşamın erken dönemlerinde koroner arter yatağında yağlı çizgilenmeler ile başlayan daha sonra obstrüksiyon meydana gelen ve bazen trombus formasyonu ile karmaşık olan bir

süreçtir (1). KAH'de risk faktörleri: sigara, hipertansiyon (HT), Diyabetes Mellitus (DM), hiperlipidemi, erkek cinsiyet ve ailede erken yaşta aterosklerotik hastalık öyküsünün var olmasıdır.

Ventriküler yeniden şekillenme, miyokart hasarı sonucu ortaya çıkan, ventrikül boyutunda, şeklinde, fonksiyonlarında değişikliğe neden olan patolojik bir süreçtir (2). Miyokart

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Öğr. Gör. Özge Çakmak Karaaslan,
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 537 739 56 70 E-posta: ozgecakmak2323@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0173-4017

Geliş Tarihi/Received: 20.08.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 30.04.2020

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



enfarktüsü (ME) sonrası, enfarkt bölgesinde uygunsuz dilatasyon, incelme, skar doku oluşumu, normal bölgelerin kompanse etmek için hipertrofiye uğraması ve/veya dilatasyonu izlenmektedir (2). Sol ventrikül yeniden şekillenme sürecini etkileyen faktörler arasında son yıllarda ST2 (suppression of tumorigenesis) üzerinde de durulmaktadır. ST2 stres altındaki miyokarttan salınan enflamatuvar bir biyobelirteç olup bağlı ST2 (ST2L) ve çözülebilir ST2 (sST2) olmak üzere iki izoformu vardır (3). sST2, İnterlökin-33 (IL33) için bir tuzak reseptör olarak davranır ve ST2L/IL 33 bağlanmasını engeller. ST2L/IL 33 birlikteliği artmış mekanik gerilimi ve iskemi/reperfüzyon hasarı olan hücrelerde antihipertrofik, antifibrotik ve antiapoptotik bir etki gösterir. sST2 ise ST2L/IL 33 birlikteliğini engelleyerek bu protektif etkiyi inhibe eder (4,5). IL 33/ST2L bağlantısının kardiyak yeniden şekillenme üzerine olan olumlu etkilerini ortadan kaldırdığı sanılmaktadır (4).

Bu çalışmada, akut miyokard enfarktüsü (AME) ile başvuran ve fibrinolitik tedavi veya Primer perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan hastalarda ventriküler yeniden şekillenme sürecini ekokardiyografik parametreler ile değerlendirip; revaskülarizasyon yönteminin sST2 düzeyleri ve bu parametreler üzerine olan etkilerini incelendi.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Eylül 2017- Eylül 2018 arasında, ileriye dönük gözlemsel olarak planlandı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütüldü. Gazi Üniversitesi Etik Kurulu'ndan ve Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz kurumundan onay alıp, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklendi (karar no: 529, proje no: 01/2018 10).

Çalışmaya 18-70 yaş arası, AME tanısı alan ardışık seçilen 30 hasta alınmıştır. Ön duvar ME geçirip primer PKG yapılan ardışık seçilen 15 hasta ve hastane başvurusu sonrası fibrinolitik tedavi alıp daha sonra PKG yapılan ardışık seçilen 15 hasta, çalışmamızın iki kolunu oluşturdu.

PKG grubu hastalarının koroner anjiyografileri femoral arterden girilerek, standart Judkins tekniği ile yapıldı. Koroner anjiyografi cihazı olarak GE-Innova IGS 520 kullanıldı. Tüm hastaların koroner anjiyogramları çalışma gruplarından haberi olmayan deneyimli iki girişimsel kardiyolog tarafından ayrı ayrı değerlendirildi. Fibrinolitik tedavi, ilk tıbbi temastan sonraki 120 dakika içinde deneyimli bir ekip tarafından birincil PKG uygulanamıyorsa, kontrendikasyonu olmayan hastalarda belirtiler ortaya çıktıktan sonraki 12 saat içinde önerilir (6). Hastane kabul zamanından itibaren 120 dakika içerisinde PKG uygulanamayacak hastaların onamı alınarak fibrinolitik tedavi başlandı. Bunu, kurtarıcı PKG ya da rutin anjiyografi takip etti. Avrupa Kardiyoloji Derneği, 2017 ST Eleve Miyokart Enfarktüsü Kılavuzu rehberliğinde tüm hastalara fibrin spesifik

ajan olarak alteplaz uygulandı (6). 60-90 dakikada ST-segment yüksekliğinde >%50 azalma, tipik reperfüzyon aritmisini, göğüs ağrısının kaybolması başarılı fibrinolitik kriterleri olarak kabul edildi (6). Önceki çalışmalara dayanarak, koroner anjiyografi başarılı lizis sonrası 3-24 saatlik bir zaman aralığında yapıldı. Beş hastada başarısız fibrinolitik izlendi, kurtarıcı PKG uygulandı (7-9).

Hastaların yeniden şekillenme düzeyleri ekokardiyografi tetkiki ile değerlendirildi. Hastalara hastaneye başvuru anından itibaren ilk 24 saat içerisinde, taburculuk sonrası 1. ay ve 3. ay olmak üzere üç defa kontrol ekokardiyografi yapıldı. Sistolik ve diyastolik fonksiyonların sınıflandırılması için Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti Kılavuzu baz alındı (10). Ekokardiyografik sistolik fonksiyonların değerlendirmesi; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) apikal 4-boşluk ve parasternal kısa eksen pozisyonunda arka arkaya eş kalp siklusu süresince klasik iki boyutlu ve modifiye Simpson kuralına dayanan metotla sistol ve diyastol sonu volüm ölçümleri üçer kez tekrarlanıp ortalamaları alındıktan sonra her bir siklus için elde edilen EF ortalamaları kaydedildi. Ekokardiyografik diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi; Apikal 4 boşluk görüntüsünden mitral inflow hızları pulsed wave (PW) doppler ile mitral yaprakçık uçlarına yerleştirilen 1-3 mm'lik örnek hacim ile velosite kayıtları alındı. Pik erken doluş (E dalgası) ve geç diyastolik doluş (A dalgası) velositeleri, E/A oranı, erken doluşun deselerasyon zamanı (DZ) kaydedildi. Sol ventrikül çıkım yoluna konulan continuous wave (CW) doppler ile izovolümetrik gevşeme zamanı (IVGZ) kaydedildi. Mitral anülüsün longitudinal velositeleri apikal dört boşluk görüntüsünde mitral anulusun septal ve lateral kısmına 2-5 mm örnek hacim yerleştirilerek ölçüldü. Kalbin hareket planı ile ultrason huzmesi arasında açılanmanın minimal (<20°) olmasına dikkat edildi. Kayıtlar en az üç kardiyak siklusta 50-100 mm/sn hızında ve uygun frame rate ile alındı. Temel ölçümler olan erken diyastolik (e'), geç diyastolik (a') velositeler global sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesi için mitral anülüsün septal ve lateral tarafından doku Doppler ölçümlerinin ortalaması alındı. Ayrıca özellikle diyastolik disfonksiyon evre 1 ve 2 ayrımı için valsava manevrası uygun hastalara yaptırıldı.

AME tanı kriteri: Kardiyak biyobelirteçlerde (tercihen troponin), en az bir değer üst referans sınırının 99. persantilini aşacak şekilde yükselme ve/veya düşüş saptanması ile eşlik eden iskemi belirtileri, yeni iskemik ekokardiyografi (EKG) değişikliği, EKG'de patolojik Q dalgalarının gelişmesi, yeni canlı miyokart kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme ile kanıtlanması kriterlerinden en az birinin bulunması olarak tanımlandı (11).

Periferik venöz kan örnekleri AME ile başvuran tüm hastalardan ilk 24 saat içerisinde reperfüzyon sonrası alınarak 1. gün, taburculuk sonrası poliklinik kontrollerinde 1. ay ve

3. ay olacak şekilde alındı. Örnekler hematolojik testler için etilendiamin tetraasetik asitli tüplerde, biyokimyasal analizler için kuru tüplerde toplandı. Tam kan sayımı ölçümleri otomatik hematoloji analizörü (XE-1200, Sysmex, Kobe, Japonya), biyokimyasal analizler moleküler analizör (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) ile gerçekleştirildi. sST2 düzeyi ELISA yöntemi ile değerlendirildi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri daha önceden KAH tanısı olması, bilinen kalp yetmezliği tanısı olması, klinik olarak anlamlı aritmi (ventriküler taşikardi ve/veya ventriküler fibrilasyon yada hemodinamik bozukluk yaratan supraventriküler aritmiler, bradiaritmisi) ile başvurusu olması, aktif enfeksiyon, malignite, otoimmün hastalık, aktif hepatit, böbrek fonksiyon bozukluğu (Kreatinin >1,5 mg/dL), kronik karaciğer hastalığı, hipotiroidi, hipertiroidi, gebelik, yakın zamanda doğum öyküsünün olması, bilinen bağ dokusu hastalığı, otoimmün hastalıklar ve hematolojik hastalık varlığı olarak belirlendi.

Ayrıca gönüllülerin çalışmaya alındıktan sonra çalışmaya katılmaktan vazgeçmeleri de dışlama kriterlerinden biri olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler, Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) SPSS yazılım sürümü 22.0 ile analiz edildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde frekans, oran, ortalama, ortanca, en düşük, en yüksek ve standart sapma değerleri kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Sayısal verilerin analizinde Independent Student's t-testi ve normal dağılım göstermeyen sayısal verilerin analizinde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde, ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyonu araştırmak için Spearman korelasyon katsayısı uygulanmıştır. Veriler uygun şekilde n (%), ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edilir. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların kişisel özellikleri, demografik verileri ve laboratuvar parametreleri Tablo 1'de görülmektedir. Yaş, DM, HT, hiperlipidemi açısından PKG grubu ile fibrinolitik grubu arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (hepsi için $p > 0,05$).

Kreatinin, PKG grubunda anlamlı düzeyde yüksekti ($p = 0,026$). Sodyum, total kolesterol, C-reaktif protein, PKG grubunda fibrinolitik tedavi alan gruba göre daha düşük saptandı (sırasıyla; $p = 0,015$, $p = 0,021$, $p < 0,001$). PKG grubu ile fibrinolitik tedavi grubu laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında; açlık kan şekeri, aspartat amino transferaz, alanin amino transferaz, düşük dansiteli lipoprotein, yüksek dansiteli lipoprotein, trigliserid,

kan üre nitrojeni, hemoglobin, trombosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, lökosit sayısı açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (hepsi için; $p > 0,05$).

sST2, PKG grubunda fibrinolitik grubuna kıyasla 1. gün ve 1. ayda daha yüksek düzeyde seyredip 3. ayda benzer değerlerde izlense de bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,359$, $p = 0,138$, $p = 0,727$).

PKG grubunda 3 aylık takiplerde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) fibrinolitik grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla; $p < 0,01$, $p = 0,018$, $p = 0,031$). İki grupta belirgin sol ventrikül diastolik disfonksiyon bulguları izlenmemekle birlikte, IVGZ PKG grubunda fibrinolitik grubuna kıyasla 1.gün uzun olmasına rağmen takiplerde kısaldığı izlendi (sırasıyla; $p = 0,11$, $p = 0,036$, $p = 0,023$) (Tablo 2).

Tablo 1: Primer perkütan koroner girişim ve trombolitik tedavi grupları hastalarının bazal klinik ve laboratuvar özellikleri

	PKG grubu (n=15)	Fibrinolitik grubu (n=15)	p değeri
Yaş	61,8 \pm 3,1	62,7 \pm 3,2	0,728
Cinsiyet, erkek, n (%)	13 (%86,6)	13 (%86,6)	0,408
HT, n (%)	13 (%86,6)	9 (%60)	0,241
DM, n (%)	8 (%53,3)	9 (%60)	0,893
HPL, n (%)	7 (%46,6)	10 (%66,6)	0,229
BUN (mg/dL)	17,4 \pm 1,4	16,8 \pm 1,8	0,913
CR (mg/dL)	0,9 \pm 0,04	0,8 \pm 0,04	0,026
Sodyum (mmol/L)	138,2 \pm 0,7	138,5 \pm 0,6	0,015
Potasyum (mmol/L)	4,2 \pm 0,09	4,2 \pm 0,09	0,809
AST (u/L)	25,7 \pm 2,0	25,0 \pm 3,7	0,104
ALT (u/L)	21,3 \pm 2,0	22,6 \pm 2,9	0,659
LDL (mg/dL)	94,3 \pm 10,8	158,2 \pm 14,1	0,005
HDL (mg/dL)	39,9 \pm 2,8	39,5 \pm 1,5	0,528
TG (mg/dL)	155,0 \pm 24,2	183,7 \pm 27,3	0,696
TK (mg/dL)	169,4 \pm 11,9	225,3 \pm 16,0	0,021
Hb (g/dL)	13,6 \pm 0,4	13,7 \pm 0,5	0,661
PLT ($\times 10^3$ /uL)	254,2 \pm 21,5	241,3 \pm 21,4	0,977
WBC ($\times 10^3$ /uL)	8,5 \pm 0,8	8,1 \pm 0,5	0,909
Nötrofil ($\times 10^3$ /uL)	5,3 \pm 0,5	4,7 \pm 0,2	0,873
Lenfosit ($\times 10^3$ /uL)	2,2 \pm 0,1	2,4 \pm 0,3	0,840
CRP (mg/L)	5,2 \pm 1,3	29,3 \pm 11,2	<0,001
AKŞ (mg/dL)	125,3 \pm 8,9	132,7 \pm 12,1	0,728
sST2 (ng/L), 1. gün	10,7 \pm 1,7	9,3 \pm 1,2	0,359
sST2 (ng/L), 1. ay	10,2 \pm 1,5	8,9 \pm 1,3	0,138
sST2 (ng/L), 3. ay	9,4 \pm 1,2	9,3 \pm 1,3	0,727

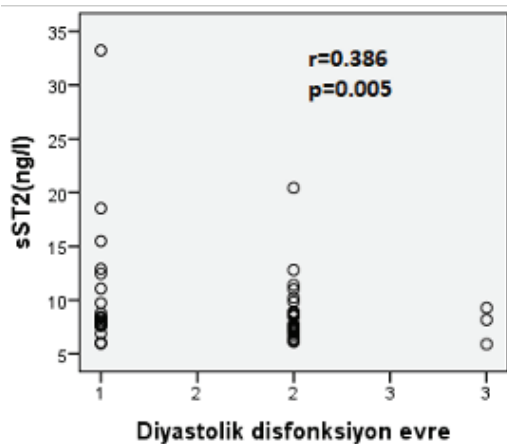
PKG: Perkütan koroner girişim, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, HPL: Hiperlipidemi, BUN: Kan üre nitrojen, CR: Kreatinin, AST: Aspartat amino transferaz, ALT: Alanin amino transferaz, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid, TK: Total kolesterol, Hb: Hemoglobin, PLT: Platelet, WBC: Lökosit, CRP: C-reaktif protein, AKŞ: Açlık kan şekeri, n: Sayı, sST2: Somatostatin reseptör alt tipi 2

sST2 düzeyinin diyastolik disfonksiyon evresi ile zayıf korelasyon ($r=0,386$, $p=0,005$), SVEF değeri ile orta düzeyde korelasyonu ($r=-0,044$, $p=0,777$) olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 1-2).

Tablo 2: PKG ve Fibrinolitik grupları 3 aylık takip Ekokardiyografi parametreleri

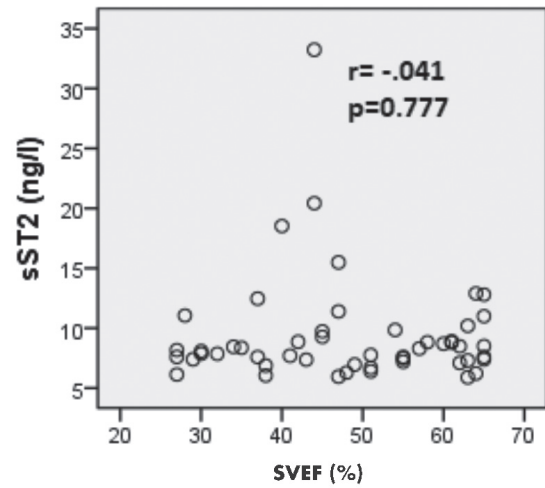
	PKG grubu (n=15)	Fibrinolitik grubu (n=15)	p değeri
SVEF, %			
1. gün	44,3±1,6	36,1±2,3	<0,001
1. ay	46,2±1,7	37,9±2,15	0,018
3. ay	47,4±1,9	38,5±2,2	0,031
E/A			
1. gün	1,0±0,09	1,0±0,10	0,233
1. ay	1,0±0,12	0,9±0,10	0,816
3. ay	1,0±0,10	1,1±0,20	0,906
E/e'			
1. gün	10,1±0,5	10,5±0,9	0,009
1. ay	8,8±0,5	10,9±0,8	0,124
3. ay	9,3±0,6	11,1±0,8	0,340
DZ			
1. gün	197,5±8,4	201,5±8,6	0,273
1. ay	200,2±6,8	207,5±8,9	0,334
3. ay	196,8±7,7	209,4±8,2	0,213
IVGZ			
1. gün	100,5±4,2	99,3±7,3	0,011
1. ay	94,0±4,0	108,3±5,8	0,036
3. ay	88,1±2,9	106,7±7,4	0,023

PKG: Perkütan Koroner Girişim, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, DZ: Deselerasyon zamanı, IVGZ: İzovolumetrik gevşeme zamanı, E: Mitral dolum akımlarını oluşturan erken diyastol pik akım hızı, e': Erken diyastol hareket hızı, A: Geç diyastolik pik akım hızı



Şekil 1: Çalışma popülasyonu sST2 düzeyi ile sol ventrikül diyastolik disfonksiyon evresi arasında ilişki

sST2: Çözülebilir ST2



Şekil 2: Çalışma popülasyonu sST2 düzeyi ile SVEF arasında ilişki
sST2: Çözülebilir ST2, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

Tartışma

Bu çalışmada, primer PKG veya fibrinolitik tedavi uygulanan AME hastalarında 3 aylık takibinde sST2 ve ekokardiyografi parametreleri değerlendirildi. Bu çalışmada ile revaskülarizasyon stratejisinin proenflamatuvar bir sitokin olan sST2 düzeylerine ve sol ventrikül yeniden şekillenme sürecine olan katkısı araştırıldı. Çalışma sonuçlarında; her 2 revaskülarizasyon yöntemi uygulanan hasta grupları arasında 1.gün, 1.ay ve 3.ay sST2 düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Buna karşılık beklendiği şekilde primer PKG uygulanan grupta sol ventrikül sistolik fonksiyonları anlamlı olarak daha iyi korunmuştu. Dolayısı ile bu çalışmada; primer PKG'nin sol ventrikül fonksiyonları üzerine 1. gün, 1. ay ve 3. ayda gözlenen olumlu etkisi sST2 düzeylerinden bağımsızdı.

Literatürdeki benzer çalışmalara bakıldığı zaman genellikle sST2 düzeylerindeki artışın ME sonrası miyokartiyal fibrozisi gelişimini arttırdığı ve sol ventrikül yeniden şekillenme sürecini olumsuz etkilediği bildirilmektedir (12-14). Yine bazı çalışmalarda kronik ve KAH olanlar karşılaştırılmış ve akut koroner sendromlarda sST2 düzeylerinin kronik olanlara göre daha fazla arttığı bildirilmiştir (15). Aksine, sST2 nin her zaman olumsuz, IL33'ün her zaman kardiyoprotektif olduğu hipotezini desteklemeyen çalışmalar da vardır. Örneğin Abston ve ark. (16) IL33'ün enflamatuvar sitokin salınımını artırarak kardiyak fonksiyonları bozduğunu deneysel olarak göstermişlerdir. Yine sST2 nin KAH'nin anjiyografik ciddiyeti ile korele olmadığı gösterilmiştir (15). Bizim çalışmamızda, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında iyileşme arttıkça sST2 düzeyinde azalma izlendi. İstatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmayan bu bulgu diğer çalışmaları desteklemektedir.

Çalışmada yeniden şekillenme süreci ekokardiyografik ölçümlerle değerlendirilmiştir fakat yeniden şekillenme sürecinin değerlendirilmesinde kardiyak manyetik rezonans (MR) görüntülemenin en iyi tetkiklerden biri olduğu gösterilmiştir (17). Weir ve ark. (18) çalışmasında yeniden şekillenme süreci kardiyak MR ile değerlendirilmiş ve sST2 seviyesi ile ilişkisi incelenmiştir. sST2 seviyesi ile SVEF ve enfarkt volüm indeksi arasında ters korelasyon olduğu fakat sol ventrikül end sistolik volüm indeksi (LVESVI), sol ventrikül end-diastolik indeksi (LVEDVI), Sol ventrikül kütle indeksi ile ilişki olmadığı gösterilmiştir. Çalışma popülasyonunun 24. hafta kontrolünde SVEF de iyileşme, enfarkt alanında azalma saptanmıştır ve sST2 seviyesi ilk ölçülen bazal değere kıyasla azaldığı izlenmiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da PKG ve fibrinolitik gruplarında 3 aylık izlemde SVEF değerinde iyileşme görüldü, PKG grubunda sST2 seviyesi 1. güne kıyasla azalmıştır. Anterior/ anterolateral, inferior/inferolateral, lateral enfarkt gibi enfarkt alanında farklılık olması ile ST2 arasında ilişki gösterilememiş fakat enfarkt bölgesindeki tutulumun boyutu ile sST2 arası ilişki izlenmiştir. Her ne kadar sST2, yüksek duyarlılıklı troponinT ve NT-pro BNP birlikte değerlendirilmesi uzun ve kısa dönemde ölüm riski için bağımsız prognostik bilgi sağladığı gösterilmiş olsa da, artan biyobelirteçlerin kullanımı daha fazla yanlış tanıya ilaveten büyük mali yüke sebep olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (19).

Bu çelişki sonuçlar da altta yatan risk faktörlerinin de rolü olabilir. Örneğin diyabetiklerde sST2 düzeylerinin istenmeyen kardiyak olayları öngörmede diyabetik olmayanlardan daha belirleyici olduğu gösterilmiştir (20). Çalışmamızda hasta sayımızın az olması nedeni ile böyle bir değerlendirme yapılamamıştır. Yine cinsiyetin sST2 düzeylerini etkileyebileceği, kadınlarda düzeyin daha düşük olduğu bildirilse de bu çalışmada kadın hasta sayısı zaten az olduğundan sonuçları etkileme olasılığı çok düşüktür.

sST2 düzeylerinin genetik özelliklerden de etkilendiği bilinmektedir. ST2 geni 2q12 kromozomu üzerinde lokalize olup *IL 1* gen ailesinin bir parçasıdır. Bu genin 4 izoformu tanımlanmış olup bu genlerin farklı ekspresyonlarının ST2 nin insan immün hücreindeki nihai fonksiyonlarını etkileyebileceği gösterilmiştir (21). sST2'nin bir biyobelirteç ve prognostik faktör olarak değerlendirilmesi sürecinde genetik varyasyonların da çok önemli olduğuna dikkati çekmiştir.

Bu çalışma bildiğimiz kadarı ile AME sonrasında reperfüzyon yönteminin sST2 düzeylerine olan etkisini araştıran ilk çalışmadır. Sonuçta her ne kadar istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da 1. gün ve 1. ay sST2 düzeyleri primer PKG grubunda fibrinolitik grubuna göre daha yüksek bulunmuş, 3. ayda düzeyler her iki grupta da neredeyse eşitlenmiştir. Primer PKG grubunda sol ventrikül fonksiyonları daha iyi korunduğu halde sST2 düzeylerinin daha yüksek olması açıklanmaya muhtaç bir veridir.

sST2'nin reperfüze olan miyokartta daha erken zirveye ulaşım düşen kardiyak enzimler gibi, daha iyi miyokart kanlanmasının bir göstergesi olabileceği de akla gelen bir teoridir. Daha önceki çalışmalarda, sST2 tedavisinin reperfüzyon hasarını azalttığı gösterilmiş olup, bu durumda PKG grubunda yüksek sST2 düzeylerinin erken reperfüzyonun göstergesi olabileceğini düşündürdü (22,23).

Bu çalışmaların sonucunda; sST2 nin iskemi/reperfüzyon hasarında koruyucu bir rolü olabileceği de göz ardı edilmemesi gereken bir görüştür. Bu görüşün daha çok sayıda hasta içeren çalışmalarda irdelenmesi yararlı olacağı kanısındayız.

Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışma süresince hasta sayısının az olması, başvuru anındaki sST2 düzeylerinin ve IL 33 ve ST2L düzeylerinin bilinmemesi ile fibrinolitik tedavi verilen beş hastaya daha sonra kurtarıcı PKG yapılması başlıca kısıtlılıkları oluşturmaktadır.

Fibrinolitik tedavi, primer PKG'ye randomize edilmemiş olup çalışma ardışık başvurusu olan hastaları alacak şekilde gözlemsel olarak tasarlandı. Bu nedenle çalışmanın istatistiksel güç analizi yapılamamıştır.

Sonuç

Sonuç olarak, sST2 düzeyleri akut miyokart enfarktüsü hastalarında revaskularizasyon yönteminden bağımsız olarak 3 aylık takip süresince değişiklik göstermedi. Primer PKG grubunda fibrinolitik grubuna kıyasla SVEF anlamlı olarak daha iyi bulundu.

Primer PKG ve fibrinolitik tedavi alan gruplar arasında diastolik fonksiyonlar açısından fark yoktu.

Bizim çalışmamızda sST2'nin beklendiği şekilde sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun bir belirleyicisi olmaması; hasta sayımızın yetersizliğine, genetik özelliklere bağlı olabilir veya sST2 nin reperfüzyon /iskemi hasarında koruyucu bir rolü olması ile de ilgili olabilir.

Bu sonuçların daha çok sayıda hasta içeren çalışmalarla incelenmesi; sST2'nin AME sonrası nasıl rol oynadığının açıklanmasında yararlı olacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (karar no: 529).

Hasta Onayı: Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.Ç.K., Konsept: Ö.Ç.K., A.Ç., Dizayn: Ö.Ç.K., S.Ü., S.T., A.Ç., Veri Toplama veya İşleme: Ö.Ç.K.,

M.O.Ö., S.B., Analiz veya Yorumlama: Ö.Ç.K., S.Ü., A.Ç., Literatür Arama: Ö.Ç.K., A.Ç., Yazan: Ö.Ç.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. (proje no: 01/2018 10).

Kaynaklar

1. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006;113:e85-151.
2. Glasser SP. The time course of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 1997;80:506-507.
3. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990;81:1161-1172.
4. Januzzi JL, Jr. ST2 as a cardiovascular risk biomarker: from the bench to the bedside. *Journal of cardiovascular translational research*. 2013;6:493-500.
5. Ahmad T, Fiuzat M, Felker GM, et al. Novel biomarkers in chronic heart failure. *Nature reviews Cardiology*. 2012;9:347-359.
6. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2018;39:119-177.
7. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2009;360:2705-2718.
8. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet (London, England)*. 2008;371:559-568.
9. Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, et al. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll of Cardiol*. 2010;55:102-110.
10. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2003;16:1091-1110.
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138:e618-e651.
12. Scherthaner C, Lichtenauer M, Wernly B, et al. Multibiomarker analysis in patients with acute myocardial infarction. *Eur j Clin Invest*. 2017;47:638-648.
13. Manzano-Fernandez S, Mueller T, Pascual-Figal D, et al. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2011;107:259-267.
14. Ky B, French B, McCloskey K, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circulation Heart failure*. 2011;4:180-187.
15. Dieplinger B, Egger M, Haltmayer M, et al. Increased soluble ST2 predicts long-term mortality in patients with stable coronary artery disease: results from the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. *Clinical chemistry*. 2014;60:530-540.
16. Abston ED, Barin JG, Cihakova D, et al. IL-33 independently induces eosinophilic pericarditis and cardiac dilation: ST2 improves cardiac function. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5:366-375.
17. Fertin M, Dubois E, Belliard A, et al. Usefulness of circulating biomarkers for the prediction of left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2012;110:277-283.
18. Weir RA, Miller AM, Murphy GE, et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:243-250.
19. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernandez S, Boronat M, et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *European journal of heart failure*. 2011;13:718-725.
20. Jha D, Goenka L, Ramamoorthy T, et al. Prognostic role of soluble ST2 in acute coronary syndrome with diabetes. *Eur j Clin Invest*. 2018;48:e12994.
21. Ho JE, Chen WY, Chen MH, et al. Common genetic variation at the IL1RL1 locus regulates IL-33/ST2 signaling. *J Clin Invest*. 2013;123:4208-4218.
22. Yin H, Huang BJ, Yang H, et al. Pretreatment with soluble ST2 reduces warm hepatic ischemia/reperfusion injury. *Biochemical and biophysical research communications*. 2006;351:940-946.
23. Fagundes CT, Amaral FA, Souza AL, et al. ST2, an IL-1R family member, attenuates inflammation and lethality after intestinal ischemia and reperfusion. *Journal of leukocyte biology*. 2007;81:492-499.

Increased Galectin-3 Levels Predicts Ventricular Arrhythmic Events Following ST-elevation Myocardial Infarction

Artmış Galektin-3 Düzeyleri, ST Elevasyonlu Miyokart Enfarktüsünü Takiben Gelişen Ventriküler Aritmik Olayları Öngörür

İsmail Bolat¹, Hamdi Pusuroğlu²

¹Fethiye State Hospital, Clinic of Cardiology, Muğla, Turkey

²Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Surgery Centre, İstanbul, Turkey

Abstract

Objectives: We aimed to determine the association between Galectin-3 (Gal-3) levels and microvolt T-wave alternans (MTWA) and frequent premature ventricular complexes (PVCs) in single-vessel patients with left ventricular ejection fraction (EF) (LVEF) >35%, who presented with ST-elevated myocardial infarction (MI) (STEMI) and were treated with primary percutaneous coronary intervention (pPCI).

Materials and Methods: A total of 81 patients were included in this cross-sectional study. Blood samples for Gal-3 levels were obtained from all patients at the time of admission. The patients were separated into low and high Gal-3 (\leq and >1.93 ng/dL, respectively) groups. Low-Gal-3 and high-Gal-3 groups were compared with respect to both MTWA and PVC positivity and their association with Gal-3 levels were examined.

Results: When compared to the low-Gal-3 group, left atrial volume (LAV) was higher in the high-Gal-3 patients (55.7 ± 18.0 vs 40.6 ± 13.7 mL, $p < 0.001$). Multivariate analyses revealed that age, LAV and Gal-3 levels were significant independent predictors of PVC positivity ($p = 0.005$, $p = 0.04$, $p = 0.002$, respectively); and Gal-3 was a significant independent predictor of MTWA positivity ($p = 0.002$).

Conclusion: Gal-3 was associated with PVC and MTWA positivity, and was a predictor of arrhythmic events in single-vessel STEMI patients with LVEF >35%.

Key Words: Galectin-3, Microvolt T-wave Alternans, Premature Ventricular Complexes, ST-elevated Myocardial Infarction

Öz

Amaç: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) (LVEF) $>35\%$ ve tek damar tıkanıklığı olan ve primer perkütan koroner girişim (pPCI) ile tedavi edilen ST segment elevasyonlu miyokart enfarktüsü (MI) (STEMI) hastalarında, Galektin-3 (Gal-3) düzeyleri ile mikrovolt T dalga alternans (MTWA) ve sık prematüre ventriküler kompleksler (PVC) arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel çalışmaya toplam 81 hasta dahil edildi. Başvuru anında tüm hastalardan Gal-3 düzeyleri için kan örnekleri alındı. Hastalar düşük ve yüksek Gal-3 (sırasıyla \leq ve $> 1,93$ ng/dL) gruplarına ayrıldı. Düşük Gal-3 ve yüksek Gal-3 grupları hem MTWA hem de PVC pozitifliği açısından karşılaştırılmış ve Gal-3 düzeyleri ile ilişkisi incelenmiştir.

Bulgular: Düşük Gal-3 grubu ile karşılaştırıldığında, yüksek Gal-3 hastalarında sol atriyal hacim (LAV) daha yüksekti ($55,7 \pm 18,0$ 'a karşı $40,6 \pm 13,7$ mL, $p < 0,001$). Çok değişkenli analizler yaş, LAV ve Gal-3 düzeylerinin PVC pozitifliğinin anlamlı bağımsız prediktörleri olduğunu (sırasıyla $p = 0,005$, $p = 0,04$, $p = 0,002$); ve Gal-3'ün, MTWA pozitifliğinin anlamlı bir bağımsız prediktörü olduğunu gösterdi ($p = 0,002$).

Sonuç: Gal-3, PVC ve MTWA pozitifliği ile ilişkiliydi ve LVEF $>35\%$ olan tek damarlı STE-MI hastalarında aritmik olayların bir prediktörü idi.

Anahtar Kelimeler: Galectin-3, Mikrovolt T Dalgası Değişim Testi, Ventriküler Erken Atımlar, ST-yükselmeli Miyokart Enfarktüsü

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Spc. Dr. İsmail Bolat,

Fethiye State Hospital, Clinic of Cardiology, Muğla, Turkey

Phone: +90 507 245 01 46 E-mail: drismail_bolat@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1376-6841

Received/Geliş Tarihi: 09.01.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 10.06.2020

©Copyright 2020 Ankara University Faculty of Medicine

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.

All content are under CC BY-NC-ND license.



Introduction

Despite the recent advances patients with ST-elevation myocardial infarction (MI) (STEMI) are still at significant early and late stage risk for cardiovascular adverse events (1,2). Although modern reperfusion therapies have been developed, adverse left ventricular remodeling (aLVR) is still common and a predictor of arrhythmic events following STEMI (3). Implantable cardioverter defibrillator (ICD) is recommended for the primary prevention of sudden cardiac death in patients with heart failure only if their left ventricular ejection fraction (EF) (LVEF) is <35%, and this practice is known to reduce cardiac mortality (4). However, many studies report that a significant proportion of cardiac arrests occurring outside the hospital is accompanied by EF >35% (5).

Microvolt T-wave alternans (MTWA) is defined by fluctuations of T-wave amplitude and morphology in the electrocardiography (ECG) trace. Positive MTWA is shown to be a significant and strong predictor of mortality due to arrhythmic events and all causes among ischemic cardiomyopathy patients (6). Premature ventricular complexes (PVCs) are common findings following MI; and patients with post-MI >10 PVCs/h upon Holter monitoring are at high risk of sudden cardiac death (7).

Galectin-3 (Gal-3) is a new biomarker with a regulatory role in fibrogenesis, tissue repair and inflammation (8). Myocardial fibrosis and aLVR are associated with increased levels of Gal-3 and arrhythmic event development. Increased levels of Gal-3 among hypertensive patients are reported to be associated with ambulatory ECG-based MTWA positivity (9).

Although guidelines recommend ICD as the primary prevention in patients with LVEF <35% following MI, no clear recommendation is present on how to prevent development of arrhythmic events and sudden cardiac deaths among patients with LVEF >35%. The aim of our study was to determine if Gal-3 levels are associated with MTWA positivity and frequent PVCs, known to predict arrhythmic events, among single-vessel patients with LVEF >35%, presented at the hospital with acute STEMI for the first time and underwent pPCI.

Materials and Methods

Study Population

The single-vessel acute STEMI patients successfully treated with pPCI from March 2019 through November 2019 were included in this prospective study. STEMI was defined according to current guidelines (10) and 141 STEMI patients were initially identified. Patients with a LVEF ≤35%, patients with severe valvular diseases, co-existing cancers, connective tissue diseases and cirrhosis were excluded. Patients who were not suitable or

indicated for PCI and/or who did not have Gal-3 data at time of admission were also excluded. Consequently, the final study population consisted of 81 patients. In our study, Gal-3 median level was determined as 1.93 ng/dL. The patients grouped based on Gal-3 median level: low- (n=40) and high-Gal-3 (n=41) (≤ and >1.93 ng/dL, respectively) groups (11).

The study was approved by the Muğla University Ethics Committee (decision no: 02/07/2019-E24474).

Patients and Laboratory Measurements

Data about patient demographics, comorbidities, clinical and physical examination findings were recorded at the time of admission. Blood was sampled for routine biochemistry at the time of admission and within 48 h after pPCI for Gal-3 levels. Serum Gal-3 level was measured in duplicate, using a commercially available immunosorbent assay (Human Gal-3 platinum ELISA BMS279/BMS279/4TEN). The intra-observer variability in the measurements of Gal-3 was also assessed and all of the mean intra-assay coefficients of variance were found to be less than 7.5%.

At 24 h to 72 h after revascularization, a transthoracic echocardiography was performed using a Vivid S5 probe 3S-RS (GE Healthcare). All patients treated according to the current STEMI guidelines (10) and angiographic data were recorded.

Ambulatory ECG-based MTWA

The analyses of MTWA were carried out from 12-channel records of the ambulatory Holter monitoring (DMS 300-7 Holter Reader; DSM, Stateline, Nevada, USA). The recordings were obtained for 24 hours in all patients and control participants. Before automatic analysis of tapes using the Holter program (CardioScan12.0 DM software; DSM), we performed the measurements of TWA at maximum heart rates less than 120 beats/min. MARS PC Software (SPSS INC., Chicago, Illinois, USA) was used to identify the possible TWA periods according to the modified moving average algorithm. Data were edited manually when it was observed to be unsuitable due to noise or artifacts. The highest TWA value observed in either one of the channels was considered the maximum TWA value. TWA greater than or equal to 65 microV was considered positive in this study.

Premature Ventricular Complexes (PVCs)

More than 10 PVCs per hour during a 24-hour rhythm Holter examinations in ischemic heart patients was considered positive as it was reported to be associated with increased arrhythmic events.

Statistical Analysis

Statistical analyses were carried out using SPSS software version 20 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Chi-square (χ^2), Student's t-test, and Mann-Whitney U tests were used where

appropriate. We evaluated the levels of possible factors (age, male, hyperlipidemia, Diabetes Mellitus, hypertension, anterior MI, LVEF, peak troponin level, LAV, and Gal-3 class) by univariable analyses, and factor found to be significant predictors were evaluated by multivariable logistic regression to determine independent predictors of TWA and PVCs.

Results

This study includes 81 consecutive patients with LVEF >35%, who presented at our emergency polyclinic with STEMI and had a single vessel stent placement via pPCI. Of 81 patients with STEMI, 39 had left anterior descending artery obstructive coronary artery disease, 28 had right coronary artery disease, and 14 had left circumflex artery disease. A total of 12 bare-metal stents and 70 drug-eluting stents were used to treat obstructive coronary artery lesions. TIMI grade flow 3 could be established in all patients.

The mean age of low-Gal-3 patients was 51.7±11.3 years and 90% of the participants were males, whereas the corresponding values were 50.5±12.3 years and 80.5% within in high-Gal-3 group (Table 1). No statistically significant difference was observed between the low- and high-Gal-3 groups with respect to diabetes, hypertension and hyperlipidemia history, and blood

Table 1: Baseline characteristics of study population

	Low Galectin-3 level (n=40)	High Galectin-3 level (n=41)	p
Age, years	51.7±11.3	50.5±12.3	0.653
Male, n (%)	36 (90.0%)	33 (80.5%)	0.228
Smoking, n (%)	16 (40.0%)	25 (61.0%)	0.059
Diabetes Mellitus, n (%)	5 (12.5%)	4 (9.8%)	0.694
Hypertension, n (%)	9 (22.5%)	12 (29.3%)	0.487
Hyperlipidemia, n (%)	5 (12.5%)	4 (9.8%)	0.694
Family history, n (%)	7 (17.5%)	9 (22.0%)	0.615
Anterior MI, n (%)	15 (37.5)	22 (53.7)	0.144
LVEF (%)	52.9±6.6	53.8±7.9	0.601
HDL, mg/dL	39.5±10.9	40.6±10.4	0.638
LDL, mg/dL	118.2±35.7	124.1±33.9	0.479
Triglycerid, mg/dL	186.0±161.2	136.4±89.7	0.089
Glucose, mg/dL	150.8±76.2	135.4±41.7	0.268
Creatinine, mg/dL	0.87±0.19	0.89±0.2	0.694
Hematocrit, %	43.4±6.6	44.4±5.1	0.422
Peak CK-MB, mg/dL	78.3±88.5	114.0±126.2	0.138
Peak troponin, ng/dL	7.78±9.94	8.5±9.4	0.751
Left atrial volume, mL	40.6±13.7	55.7±18.0	<0.001

HDL: High-density lipoprotein, LDL: Low-density lipoprotein, LVEF: Left ventricular ejection fraction, MI: Myocardial infarction, CK-MB: Creatine kinase-myocardial band, n: Number

levels of creatinine, hematocrit and cardiac enzymes. As the only statistically significant difference between two Gal-3 groups was that LAV was higher in high-Gal-3 patients (55.7±18 vs 40.6±13.7 mL, p<0.001).

Table 2: Multivariable Logistic Regression analysis for T-wave and Premature Ventricular Complexes positivity

	Univariable analysis CI 95%	p	Multivariable analysis OR (CI 95%)*	p
First model¶				
Age, years	1.006-1.100	0.026	1.083 (1.023-1.140)	
Male, yes	0.410-10.457	0.384	-	
Hyperlipidemia, yes	0.087-14.437	0.929	-	
Diabetes Mellitus, yes	0.021-3.065	0.283	-	0.005
Hypertension, yes	0.249-4.807	0.906	-	
Anterior MI	0.113-1.923	0.291	-	
LVEF, %	0.912-1.045	0.492	-	
Peak troponin, ng/dL	0.902-1.039	0.373	-	
Left atrial volume, mL	1.017-1.085	0.003	1.042 (1.002-1.083)	0.040
Galectin class	2.825-40.156	<0.001	10.576 (2.295-48.726)	
Second Model†				
Age, years	0.937- 1.019	0.282	-	
Male, yes	0.914-1.010	0.118	-	
Hyperlipidemia, yes	0.063-3.153	0.419	-	
Diabetes Mellitus, yes	0.466-22.745	0.234	-	0.002
Hypertension, yes	0.128-1.944	0.316	-	
Anterior MI	0.430-4.441	0.587	-	
LVEF, %	1.000-1.150	0.051	1.071 (0.995-1.153)	
Peak troponin, ng/dL	0.965-1.087	0.435	-	0.066
Left atrial volume, mL	0.971-1.045	0.689	-	
Galectin class	2.177-20.420	0.001	6.734 (2.149-21.101)	0.002

LVEF: Left ventricular ejection fraction, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval, MI: Myocardial infarction
 ¶ The first model was constructed to determine PVC presence independent predictors. Nagelkerke R square of the first model was 44.1%.
 † The second model was constructed to determine independent predictors of MTWA positivity. Nagelkerke R square of the second model was 26.4%.
 * Odds ratios for continuous variables defined as per unit increase. Important p values are shown as bold.

Predictors of PVCs

Univariable logistic regression analysis showed significant relationships between the presence of PVCs and LAV, age, and high Gal-3 group were detected ($p=0.003$, $p=0.026$, $p<0.001$, respectively) (Table 2).

Multivariable logistic regression revealed that age, increased LAV and high Gal-3 group were significant and independent factors in predicting PVC positivity [Odds ratio (OR) (95% confidence interval (CI)): 1.083 (1.023-1.140), $p=0.005$; OR (95%CI): 1.042 (1.002-1.083), $p=0.04$; OR (95%CI): 10.576 (2.295-48.726), $p=0.002$, respectively] (Table 2). The strongest predictor among these was high Gal-3 group (Table 2).

Predictors of MTWA

The univariable logistic regression model for MTWA positivity yielded that LVEF and high Gal-3 group were the statistically significant independent variables ($p=0.05$, $p=0.001$, respectively); while only high Gal-3 was a significant predictor of MTWA positivity [OR (95%CI): 6.734 (2.149-21.101), $p=0.002$] on multivariable logistic regression (Table 2).

Galectin-3 and Arrhythmic Events

The predictive value of Gal-3 levels on arrhythmic events is presented in Figure 1. Among the MTWA positive patients, the T-wave positive cases were 12.5% in low- and 48.4% in high-Gal-3 subgroups ($p<0.001$) (Figure 1). Regarding PVC positivity, 7.5% low-Gal-3 patients were PVC positive, while it was 46.3% in high-Gal-3 group ($p<0.001$) (Figure 1). Furthermore, in a receiver-operating characteristic curve analysis, Gal-3 cut-off ≥ 3.44 ng/dL had AUC of 0.867 for distinguishing MTWA positivity with a 81.8% sensitivity and 83.0% specificity (Figure 2).

Discussion

This study showed that Gal-3 levels of STEMI patients are independently related to PVC and MTWA positivity that can

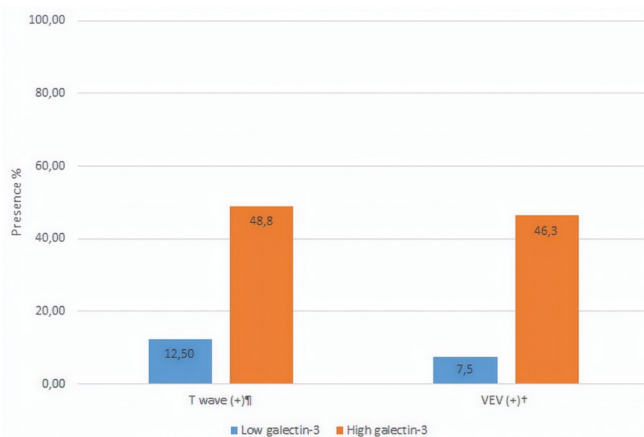


Figure 1: The effect of Galectin-3 level on sudden cardiac death markers. † $p<0.001$, † $p<0.001$

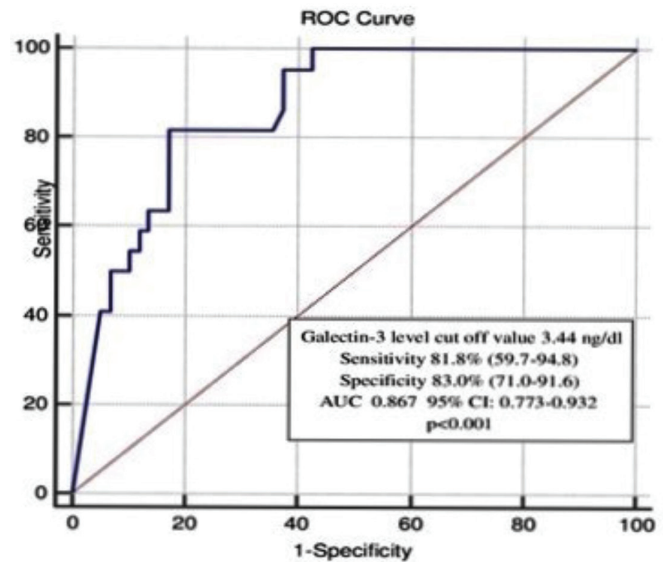


Figure 2: ROC curve showing the distinguishing of the Galectin-3 level for the MTWA positivity

ROC: Receiver operating characteristic curve, MTWA: Microvolt T-wave alternans, AUC: Area under curve, CI: Confidence interval

predict arrhythmic mortalities. LAV is observed to be higher in high-Gal-3 group compared to the low-Gal-3 patients. Independent predictors for ECG-based MTWA positivity were found to be age, LAV, and Gal-3, of which, Gal-3 was the strongest. The only independent predictor of PVC positivity was also Gal-3.

In STEMI cases, heart failure and arrhythmic events are the most significant causes of mortality, and aLVR has a significant role in this process (12). aLVR occurs rapidly after STEMI and progressive post-infarction re-modelling is the most significant predictor of poor clinical outcomes (12-14). Fibrotic tissue in the heart forms a substrate for ventricular arrhythmias which leads to formation of ventricular tachycardia/ventricular fibrillation (15-17).

Many studies have demonstrated that myocardial fibrosis, detected by late gadolinium enhancement (LGE) in cardiovascular magnetic resonance (CMR), is strongly associated with ventricular arrhythmia/arrhythmic events (18-21). A large meta-analysis study has shown that detection of ventricular fibrosis via LGE-CMR is a strong predictor of ventricular arrhythmia/arrhythmic events among both ischemic and non-ischemic cardiomyopathy patients, especially for those with LVEF $\leq 30\%$ (20). Another study reported that the presence of midwall LGE showing myocardial fibrosis in CMR, in patients with dilated cardiomyopathy with LVEF $\geq 40\%$, was associated with increased risk of sudden cardiac death and that this patient group may benefit from ICD implantation (21).

Ambulatory ECG-based MTWA reflects a temporal dispersion in intra-cardiac repolarization that may contribute to re-entrant

arrhythmias. Although MTWA is often used as a predictor of arrhythmia development and sudden death in patients with low LVEF, some studies also reported that it was a predictor of sudden cardiac death and total mortality in patients with preserved LVEF as well (22,23). In a study with 1037 normal LVEF patients who were recommended an exercise stress test on the basis of clinical assessments, MTWA was determined to be a predictor of mortality (24).

Post-MI PVCs which often develop through infarct scar, are common among patients with LV dysfunction (25). In patients with structural heart disease, PVC increases the risk of mortality and patients with >10 PVCs per hour are considered to have a marker for increased risk of sudden cardiac death (10).

Gal-3 has a central role in development of fibrosis in heart and kidneys and tissue re-modelling (26,27). In recent studies, Gal-3 is reported as a potent prognostic marker for major adverse cardiovascular events in heart failure patients (28,29). Moreover, de Boer et al. (30) reported that Gal-3 is an independent predictor of cardiovascular mortality in the general population. In another study, patients with obstructive sleep apnea syndrome were shown to present with a significant association between Gal-3 levels and coronary atherosclerosis (31).

Increased levels of Gal-3 are shown to be predictive of atrial fibrillation (AF) development in patients with both preserved and impaired left ventricular function (32,11). The largest of these studies, ARIC study also found that increased Gal-3 levels were associated with increased AF risk (33). In another study, high Gal-3 levels were associated with new-onset AF at higher rates among patients treated for the first time with MI and treated with pPCI (34). A study in hypertensive patients also reported that elevated levels of Gal-3 were associated with MTWA positivity (35).

The role of Gal-3 has been assessed in relation to post-MI outcomes (33-36). In patients with anterior STEMI treated with pPCI, high Gal-3 levels in early acute phase (within 48 hours) were found to be associated with 6-month aLVR (36) and was also reported to be a strong independent predictor of long-term outcomes (37).

We demonstrated here that increased levels of Gal-3 were associated with both PVCs and MTWA positivity, known predictors of arrhythmic events. The association was thought to be due to the relationship of aLVR and myocardial fibrosis with Gal-3 levels following STEMI. LAV values were higher in the high-Gal-3 group. Following cardiac ischemia, re-modelling and left atrium enlargement process, led by the profibrotic mediator Gal-3 in the left atrium as well as in the left ventricle, eventually play a role in the development of heart failure. This mechanism may explain the relationship between high Gal-3 level and LAV

observed in our study. The relationship between increased Gal-3 levels and increased LAV was not explored directly in this study but it can explain the relationship between Gal-3 levels and AF, observed in prior studies.

Study Limitations

There are some limitations of this study. First of all, the single-center, non-randomized nature of the study may have led to subject selection bias. Second, the post-STEMI serial changes in the Gal-3 levels circulating in the blood were not evaluated, resulting in an inability to identify the best time for peak value measurement of Gal-3 following STEMI. Third, CMR imaging that is a good indicator of myocardial fibrosis was not performed in our patients. Fourth, we included single-vessel patients and patients with EF >35%, which makes the results unsuitable for generalization to all STEMI patients. Finally, the most important limitation of our study is that we did not follow the patients for a long period of time, and therefore could not observe the development of arrhythmic events and sudden cardiac death.

Conclusion

Gal-3 levels at the time of admission of patients presenting with STEMI and treated via pPCI are significantly related to PVC and MTWA positivity that are predictors of arrhythmic events. This relationship can be used for risk classifications in this patient group.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was approved by Muğla Sıtkı Koçman University Rectorate Building, Dean's Office of Faculty of Medicine Clinical Researches Ethics Committee (no: 72855364-050.01.04-E.24474).

Informed Consent: Informed consent was obtained from the patients.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: İ.B., H.P., Concept: İ.B., Design: İ.B., H.P., Data Collection or Processing: İ.B., H.P., Analysis or Interpretation: İ.B., Literature Search: İ.B., H.P., Writing: İ.B.

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

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support

References

1. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med.* 2011;124:40-47.

2. Jerberg T, Johanson P, Held C, et al. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2011;305:1677-1684.
3. Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, et al. Left ventricular remodelling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation*. 2002;106:2351-2357.
4. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2015;36:2793-2867.
5. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1161-1166.
6. Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, et al. Prognostic utility of microvolt T-wave alternans in risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1820-1827.
7. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation*. 1993;87:312-322.
8. Dumic J, Dabelic S, Flogel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1760:616-635.
9. Pusuroglu H, Akgul O, Erturk M, et al. Assessment of relationship between galectin-3 and ambulatory ECG-based microvolt T-wave alternans in sustained systodiastolic hypertension patients. *Blood Press Monit*. 2016;21:265-270.
10. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119-177.
11. Szadkowska I, Wlazel RN, Migala M, et al. The association between galectin-3 and clinical parameters in patients with first acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary angioplasty. *Cardiol J*. 2013;20,6:577-582.
12. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodelling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodelling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodelling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:569-582.
13. Altara R, Manca M, Sabra R, et al. Temporal cardiac remodelling post-myocardial infarction. Dynamics and prognostic implications in personalized medicine. *Heart Fail Rev*. 2015;21:25-47.
14. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation*. 2005;111:2837-2849.
15. Bello D, Fieno DS, Kim RJ, et al. Infarct morphology identifies patients with substrate for sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1104-1108.
16. Wu TJ, Ong JJ, Hwang C, et al. Characteristics of wave fronts during ventricular fibrillation in human hearts with dilated cardiomyopathy: role of increased fibrosis in the generation of reentry. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:187-196.
17. Bogun FM, Desjardins B, Good E, et al. Delayed-enhanced magnetic resonance imaging in nonischemic cardiomyopathy: utility for identifying the ventricular arrhythmia substrate. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1138-1145.
18. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmias susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. 2007;115:2006-2014.
19. Perez-David E, Arenal A, Rubio-Guivernau JL, et al. Noninvasive identification of ventricular tachycardia-related conduction channel using contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with chronic myocardial infarction: comparison of signal intensity scar mapping and endocardial voltage mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:184-194.
20. Disertori M, Rigoni M, Pace N, et al. Myocardial fibrosis assessment by LGE is a powerful predictor of ventricular tachyarrhythmias in ischemic and nonischemic LV dysfunction: a meta-analysis. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2016;9:1056-1058.
21. Halliday BP, Gulati A, Ali A, et al. Association between midwall late gadolinium enhancement and sudden cardiac death in patients with dilated cardiomyopathy and mild and moderate left ventricular systolic dysfunction. *Circulation*. 2017;135:2106-2115.
22. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Eng J Med*. 1994;330:235-241.
23. Hohnloser SH, Ikeda T, Bloomfield DM, et al. T-wave alternans negative coronary patients with low ejection and benefit from defibrillator implantation. *Lancet*. 2003;362:125-126.
24. Nieminen T, Lehtimäki T, Viik J, et al. T wave alternans predicts mortality in a population undergoing a clinically indicated exercise test. *Eur Heart J*. 2007;28:2332-2337.
25. Bogun F, Crawford T, Chalfoun N, et al. Relationship of frequent postinfarction premature ventricular complexes to the reentry circuit of scar-related ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2008;3:367-374.
26. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004;110:3121-3128.
27. Liu YH, D'Ambrosio M, Liao TD, et al. N-acetyl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodelling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;296:H404-H412.
28. Lok DJ, van Der Meer P, de la Porte PW, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-Hf study. *Clin Res Cardiol*. 2010;99:323-328.
29. de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection. *Ann Med*. 2011;43:60-68.
30. de Boer RA, van Velduisen DJ, Gansevoort RT, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med*. 2012;272:55-64.
31. Pusuroglu H, Somuncu U, Bolat I, et al. Galectin-3 is associated with coronary plaque burden and obstructive sleep apnoea syndrome severity. *Kardiol Pol*. 2017;75:351-359.
32. Fashanu OE, Norby FL, Aguilar D, et al. Galectin-3 and incidence of atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2017;192:19-25.
33. Perea RJ, Morales-Ruiz M, Ortiz-Perez JT, et al. Utility of galectin-3 in predicting post-infarct remodelling after acute myocardial infarction based on extracellular volume fraction mapping. *Int J Cardiol*. 2016;223:458-464.
34. Weir RA, Petrie CJ, Murphy CA, et al. Galectin-3 and cardiac function in survivors of acute myocardial infarction. *Cir Heart Fail*. 2013;6:492-498.
35. Van Der Velde AR, Lexis CP, Meijers WC, et al. Galectin-3 and sST2 in prediction of left ventricular ejection fraction after myocardial infarction. *Clin Chim Acta*. 2016;452:50-57.
36. Di Tano G, Ceretta G, De Maria R, et al. Galectin-3 predicts left ventricular remodelling after anterior-wall myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2017;103:71-77.
37. Di Tano G, Caretta G, De Maria R, et al. Galectin-3 and outcomes after anterior-wall myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Biomark Med*. 2018;12:21-26.

Hepatosteatoz Tanısı ile Çocuk Gastroenteroloji Kliniğinde Değerlendirilen Obez Hastalarda Gastrointestinal ve Hepatolojik Sorunların Değerlendirilmesi

Evaluation of Gastrointestinal and Hepatological Problems in Obese Patients Evaluated in the Pediatric Gastroenterology Clinic with the Diagnosis of Hepatosteatoz

İD Suna Selbuz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Obezitenin doğrudan neden olduğu alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) veya reflü özofajiti ve safra kesesi taşları gibi önemli bir risk faktörü olduğu birçok gastrointestinal (GI) ve hepatolojik hastalık vardır. Bu çalışmada; çocuk gastroenteroloji kliniğine başvuran, obezite ve hepatosteatozu olan çocuk hastalarda GI hastalıkların sıklığının araştırılması ve hepatosteatoz ve/veya transaminaz yüksekliği olan hastalarda kronik karaciğer hastalığı etiyojisine yönelik yapılan tanılarda tetkiklerin verimliliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma; Ocak - Aralık 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği'nde, obezite [vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 95] ve hepatosteatoz tanılı hastalarla değerlendirilen 201 çocuk hastaya ait tıbbi verilerin geriye yönelik olarak taranmasıyla gerçekleştirilen bir çalışmadır.

Bulgular: Yaş ortalaması $12,9 \pm 3,4$ yıl olan 201 [%55,2'si (n=111) erkek] hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların VKİ ortalaması 29,8, VKİ standart sapma skoru 2,69'du. Hastaların 23'ünün (%11,4) gastro özofajial reflü hastalığı, 23'ünün (%11,4) kabızlık, 13'ünün (%6,5) fonksiyonel karın ağrısı ve/veya huzursuz bağırsak sendromu ve 13'ünün (%6,5) ise gastrit ile uyumlu yakınmaları vardı. Hepatosteatozu ve transaminaz yüksekliği olan hastalardan birine otoimmün hepatit bir diğerine de alfa-1 antitripsin eksikliği tanısı koyuldu.

Sonuç: Sonuç olarak dünyada ve ülkemizde giderek artan sıklıkta görülen obezite ve obeziteye bağlı morbiditeler çocukluk yaş grubundan itibaren önemli bir sağlık sorunudur. Obez hastalarda GI hastalıklar oldukça sık görülmektedir. Obez hastaların takiplerinde tedavi edilebilir diğer karaciğer hastalıkları nedenleri de değerlendirilmelidir. Bu hastalarda multidisipliner obezite yönetimi açısından çocuk gastroenteroloji takibi mutlaka gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Yağlı Karaciğer Hastalığı, Çocukluk Dönemi

Abstract

Objectives: There are many gastrointestinal (GI) and hepatic diseases for which obesity is the direct cause (eg, nonalcoholic fatty liver disease) or is a significant risk factor, such as reflux esophagitis and gallstones. In our study; we aimed to investigate the incidence of GI diseases in pediatric patients with obesity and hepatosteatoz and to evaluate the efficacy of diagnostic investigations for etiology in patients with hepatosteatoz and/or elevated transaminases.

Materials and Methods: This study was retrospectively conducted in 201 pediatric patients who were diagnosed with obesity [body mass index (BMI) $\geq 95\%$] and hepatosteatoz between January and December 2018.

Results: A total of 201 [55.2% (n=111) male] patients with a mean age of 12.9 ± 3.4 years were included in the study. The mean BMI of the patients was 29.8 and the BMI standard deviation score was 2.69. Twenty-three (11.4%) of the patients had gastro esophageal reflux disease, 23 (11.4%) had constipation and 13 (6.5%) had functional abdominal pain and/or irritable bowel syndrome and 13 (6.5%) had symptoms compatible with gastritis. One of the patients with hepatosteatoz and elevated transaminases was diagnosed with autoimmune hepatitis and the other was diagnosed with alpha-1 antitrypsin deficiency.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Öğr. Gör. Suna Selbuz,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 507 007 37 04 E-posta: kaymaksuna@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3609-6177

Geliş Tarihi/Received: 23.02.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 13.04.2020

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Conclusion: Consequently, obesity and obesity-related morbidities, which are increasing in the world and in our country, are an important health problem since childhood. GI diseases are quite common in obese patients. Other treatable causes of liver diseases should be evaluated in the follow-up of obese patients. In these patients, pediatric gastroenterology follow-up is absolutely necessary for multidisciplinary obesity management.

Key Words: Obesity, Fatty Liver Disease, Childhood

Giriş

Obezite, vücutta sağlık için risk oluşturacak düzeyde anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (1). Çocuklarda klinik olarak obezite yaşa ve cinsiyete göre vücut kitle indeksi (VKİ) persentilinin %95 ve/veya üstünde olması olarak tanımlanır (2). Günümüzde obezitenin çocukluk yaş grubunda görülme sıklığı geçmiş yıllara göre artmıştır (3-6). Obezite, hipertansiyon, dislipidemi, insülin rezistansı ve ağır psikolojik strese yol açması nedeni ile önemli bir önlenebilir morbidite nedenidir (1). Obezite, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), reflü özofajiti ve safra kesesi taşları gibi birçok gastrointestinal (Gi) ve hepatolojik hastalık için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır (7).

Bu çalışmada; çocuk gastroenteroloji kliniğine başvuran, obezite ve hepatosteatozu olan çocuk hastalarda Gi hastalıkların sıklığını araştırmak ve hepatosteatoz ve/veya transaminaz yüksekliği olan hastalarda kronik karaciğer hastalığı etiyolojisine yönelik yapılan tanısal tetkiklerin verimliliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, Ocak - Aralık 2018 tarihleri arasında obezite ve hepatosteatoz tanılarıyla Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği'nde değerlendirilen 201 çocuk hastanın tıbbi verilerinin geriye yönelik tarandığı bir çalışmadır. Veriler, çocuk hastanemizin elektronik tıbbi kayıt sisteminin (Ak-sağlık) veri tabanından toplandı. Hastaları tanımlamak için K76.0 (Yağlı karaciğer, başka yerde sınıflanmamış) ve E66.9 (Obezite) ICD-10 kodları kullanıldı. Hepatosteatoz tanısı ultrasonografi ile konmuştu. Yaşa göre 3-18 yaş arası, VKİ persentili \geq 95 olan çocuklar çalışmaya alındı. Elektronik kayıt sisteminde tıbbi kayıtları eksik olan, alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği yapabilecek alkol kullanma öyküsü, toplam bilirubin \geq 1,2 mg/dL veya direkt bilirubin \geq 0,3 mg/dL olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların: yakınması, yaş, cinsiyet, boy (cm), ağırlık (kg), VKİ (kg/m²), VKİ yaşa göre yüzdesi, standart sapma skoru, fizik muayene bulguları, laboratuvar testleri, üst Gi endoskopisi ve biyopsi sonuçları, karaciğer biyopsisi patoloji sonuçları kaydedildi. Laboratuvar testlerinden, tam kan sayımı, biyokimyasal panel

(kan şekeri seviyesi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, lipit profili ve elektrolitler), tiroit fonksiyonları, ferritin, çölyak tarama testleri, serum immünoglobülin G (IgG) düzeyi, antinükleer antikor (ANA), anti-karaciğer böbrek mikrozomal antikor (LKM-1), anti-düz kas antikor, alfa-1 antitripsin düzeyi, alfa-1 antitripsin fenotipi, seruloplazmin, serum bakır seviyesi, lizozomal asit lipaz (LAL) düzeyi, hepatit A antikor, hepatit B yüzey antijeni veya anti-hepatit C antikor sonuçları değerlendirildi. ALT >40 U/L yüksek kabul edildi. Açlık serum trigliserid düzeyinin 0-9 yaş arası çocuklar için \geq 100 mg/dL, 10 ila 18 yaş arası çocuklar için \geq 130 mg/dL olması hipertrigliseridemi; total kolesterol düzeyinin \geq 200 mg/dL olması total kolesterol yüksekliği ve LDL kolesterolünün \geq 130 mg/dL olması LDL kolesterol yüksekliği olarak tanımlandı (8). Çölyak hastalığı serum immünoglobülinA (IgA) ve doku transglutaminaz IgA (IgA-tTG) testleri ile tarandı. Pubertal değerlendirme Tanner evrelemesine göre yapıldı (9,10).

Çalışmamızda gastroözofajial reflü hastalığı (GÖRH) tanısı reflü semptomlarına (günlük hayatı etkileyen sık sık kusma, karın ağrısı, disfaji gibi) dayanarak, kabızlık ve fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların tanısı Roma IV kriterlerine göre kondu (11,12). Wilson hastalığını taramak için 24 saatlik idrara bakır düzeyi ve seruloplazmin düzeyine, serum alfa-1 antitripsin eksikliği taramak için, serum alfa-1 antitripsin düzeyine ve serum alfa-1 antitripsin düzeyi düşük olan hastalarda alfa-1 antitripsin fenotip tayini yapıldı.

Araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na başvurularak etik kurul onayı alındı (etik kurul tarihi: 31.01.2020 ve no: 929-E.323). Çalışma protokolü, Helsinki Bildirgesine uygun olarak gerçekleştirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS Statistics for Windows yazılım sürümü 18,0 (SPSS Inc. Chicago, IL, ABD) ile yapıldı. Çalışma verileri tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra, gruplar arası istatistik karşılaştırmada Kruskal-Wallis, Pearson ki-kare, Mann-Whitney U testleri kullanıldı. P değerleri 0,05'in altında, anlamlı olarak değerlendirildi.

Bulgular

Yaş ortalaması 12,9 \pm 3,4 yıl (en küçüğü 3,8 en büyüğü 18 yaşında) olan 201 [111'i (%55,2) erkek] hasta çalışmaya dahil

edildi. Hastaların %25,9'unda (n=52) insülin direnci, %5'inde (n=10) hipotiroidi, %5'inde (n=10) hipertansiyon, %6,5'inde (n=13) polikistik over sendromu, %1'inde (n=2) otizm tanısı vardı (Tablo 1). Hastaların 41'inin (%20,4) ailesinde karaciğer hastalığı öyküsü ve 32'sinin (%15,9) ailesinde karaciğerde yağlanması mevcuttu.

Hastaların VKİ ortalaması $29,8 \pm 5,7$, VKİ standart sapma skoru $2,69 \pm 0,74$ idi. Hastaların %25,9'u (n=52) pre-pubertal, %27,4'ü (n=55) pubertal, %46,8'i (n=94) post-pubertaldi. Fizik muayenede %39,3'ünde (n=79) akantozis nigricans, %36,8'inde (n=74) stria, %23,4'ünde (n=47) hepatomegali, %1'inde (n=2) splenomegali saptandı.

Hastaların 23'ünün (%11,4) GÖRH, 23'ünün (%11,4) kabızlık, 13'ünün (%6,5) fonksiyonel karın ağrısı ve/veya huzursuz bağırsak sendromu ve 11'inin (%5,5) gastrit ile uyumlu yakınmaları vardı (Tablo 2). Reflü yakınmaları olan hastaların 12'sine endoskopi yapıldı ve sekiz hastada özofajit izlendi. Gastrit yakınmaları olan beş hastanın midesinde ve/veya bulbusunda ülser ya da erozyonlar izlendi. Bu hastaların üçünün mide mukozası Helikobakter pilori gastriti, birinin alkalen reflü gastriti, birinin de gastritle uyumlu saptandı. Dispeptik yakınmaları olan üç hastanın mide mukozası eritemli ve ödemliydi ve midesinde bol miktarda safra izlendi ve bu hastaların biyopsi sonuçları da patolojik olarak da alkalen reflü gastriti ile uyumlu bulundu. Alkalen reflü gastriti (n=4) olan hastaların birinin özofagusunun alt ucunda ve birinin de midesinde erozyonlar izlendi. Toplam beş hastada *H. pilori* gastriti saptandı. Toplam on beş hastaya endoskopi yapıldı.

Tüm hastaların böbrek fonksiyon testleri normaldi ve hastaların hiçbirinde elektrolit bozukluğu saptanmadı. Hastaların %17,9'unda (35/195) total kolesterol, %14,9'unda (29/195) LDL, %31,3'ünde (61/195) trigliserid yüksekliği saptandı.

Hastaların %38,8'inde (n=78) ALT yüksekliği saptandı, diyet ve egzersiz ile bu hastaların 50'sinde (%64,1) ALT değeri normale geldiği görüldü. Değişik derecelerde hepatosteatozu olan hastaların hiçbirinde safra taşı saptanmadı (Tablo 1).

Hepatosteatoz ve/veya ALT yüksekliği etiolojisine yönelik yapılan tetkiklerden ferritin (n=103), hepatit B (n=174), hepatit C (n=174), Epstein-Barr virüsü ve Sitomegalovirüs serolojisi (n=22), kreatinin fosfokinaz (n=88), çölyak serolojisinde (n=35) tanıya götürecek anormal sonuca rastlanmadı. Dislipidemi, ALT yüksekliği ve hepatosteatozu olan 13 hastadan LAL düzeyi gönderildi, hiçbirinde eksiklik saptanmadı. Otoimmün hepatit açısından bakılan IgG ve/veya otoantikörlerinde (n=104), 2 hastanın yaşına göre IgG değeri yüksek, 1 hastanında ANA düzeyi zayıf pozitif (1/20) saptandı, Ig G değeri yüksek olan hastaların her ikisinin de otoantikörleri negatifti. Transaminaz ve Ig G yüksekliği olan hastalardan birinin kontrolde bakılan IgG ve transaminaz değerleri normale dönerken, diğer hastaya

karaciğer biyopsisi yapıldı ve karaciğer histopatolojisi de otoimmün hepatit ile uyumlu bulundu (Tablo 2).

Seruloplazmin (n=115), 24 saatlik idrar bakır ve göz danişımı (n=22) yapılan hastalardan birinde seruloplazmin düzeyi düşük ve 24 saatlik idrar bakır düzeyi yüksek (118 mg/dL) saptandı, ancak hasta takipten çıktığı için kesin tanı konamadı. İki hastanın seruloplazmin değeri normal ancak 24 saatlik idrar bakır düzeyi 40-100 mg/dL aralığında saptandı ancak kontrolde 24 saatlik idrar bakır değerleri ve göz bulguları normal saptanan bu hastalarda Wilson Hastalığı tanısından uzaklaşıldı.

Alfa-1 antitripsin (n=99) düzeyine bakılan hastalardan üçünün (3/99) serum alfa-1 antitripsin düzeyi düşük bulundu, alfa-1 antitripsin düzeyi düşük saptanan hastalarda fenotipik inceleme yapıldı. Fenotipik inceleme yapılan hastaların birinde PiZZ fenotipi saptandı ve hastaya alfa-1 antitripsin eksikliği tanısı kondu. Diğer iki hastanın fenotipi normaldi (PiMM fenotipi).

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri (n=201)

Karakteristik	Sayı (n)	%
Cinsiyet		
Erkek	111	55,2
Kız	90	44,8
Ergenlik durumu		
Pre-pubertal	52	25,9
Pubertal	55	27,4
Post-pubertal	94	46,7
İnsülin direnci	52	25,9
Hipertansiyon	10	5
Hipotiroidi	10	5
Diğer (Polikistik over sendromu, otizm gibi)	15	7,5
Hepatosteatoz derecesi		
1 derece	128	63,7
2. derece	68	33,8
3. derece	5	2,5

n: Sayı

Tablo 2: Obez çocuklarda saptanan gastrointestinal/hepatolojik sorunlar

Sorun	n	%
Gastroözofajial reflü hastalığı	23	11,4
Kabızlık	23	11,4
Fonksiyonel karın ağrısı ve/veya huzursuz bağırsak sendromu	13	6,5
Gastrit	11	5,5
Otoimmün hepatit	1	0,5
Alfa-1 antripsin eksikliği	1	0,5
Non alkolik steatohepatit	1	0,5

n: Sayı

Altı aydan uzun süredir ALT değeri 80 mg/dL değerinin üzerinde seyreden ve karaciğer biyopsisi yapılan bir hastanın karaciğer biyopsisinde inkomplet siroz, evre 5 fibrozis ve non alkolik steatohepatit saptandı.

Tartışma

Çalışmamızda hepatosteatozu olan obez çocuklarda Gi sorunların görülme sıklığının belirlenmesi amaçlandı. Hastaların yaklaşık yarısında en az bir tane Gi hastalığı vardı. En sık görülen Gi hastalığı GÖRH (%11,4) idi. Çocuklarda GÖRH sık görülmektedir, prevelansı yaşa ve ülkeye göre değişmektedir (13). Obezite, GÖRH için önemli bir risk faktördür. Obezitenin, alt özofagus sfinkterinde artan geçici gevşemeler ve daha yüksek intragastrik basınç ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14,15). Obez çocuklarda GÖRH prevelansının normal kilolu çocuklara göre daha fazla olduğu ve bu hastalarda GÖRH prevelansının %2-13,2 arasında olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (16-19). Pashankar ve ark. (19) GÖRH sıklığını obez çocuklarda %13,2, obez olmayan çocuklarda %2 saptadılar. Bizim çalışmamızda da benzer olarak hastaların %11,4'ünde GÖRH vardı.

Obezitenin fonksiyonel Gi bozukluklarla ilişkili olduğunu gösteren yeni veriler bulunmaktadır (20,21). Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar her yaşta çocuklarda sık görülen, yapısal ve biyokimyasal anormalliklerle açıklanamayan bir dizi kronik veya tekrarlayan Gi semptomları içerir (22). Birkaç yıl önce yayınlanan ve 450 çocukta yapılan bir çalışmada obez ve fazla kilolu çocukların normal kilolu çocuklara göre daha yüksek fonksiyonel gastrointestinal bozukluk prevelansına sahip olduğu gösterilmiştir (23). Tambucci ve ark. (24) yaptığı çalışmada obez veya fazla kilolu çocuklarda fonksiyonel kabızlık prevelansı %19, fonksiyonel karın ağrısı ve huzursuz bağırsak sendromu prevelansı da %13 olarak saptadılar. Fishman ve ark. (25) obez çocuklarda yaptıkları bir anket çalışmasında hastaların %23'ünün kabızlık ve %15'inin de enkoprezis saptadılar. Bizim çalışmamızda da hastaların yaklaşık %12'sinde fonksiyonel kabızlık, %6,5 fonksiyonel karın ağrısı ve %4,5'inde huzursuz barsak sendromu vardı.

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, karaciğerde aşırı yağ birikiminden kaynaklanan kronik bir karaciğer hastalığıdır ve obezite ile yakından ilişkilidir (26). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada NAYKH prevelansının 1980'lerin sonlarından günümüze 2,7 kat arttığı gösterilmiştir (27). Artan obezite prevelansına bağlı olarak NAYKH Amerika Birleşik Devletleri'nde çocuklarda en yaygın karaciğer hastalığı haline gelmiştir (26). NAYKH ilerleyici fibroze ve son dönem karaciğer hastalığına yol açabilir hatta son on yıl içinde, yetişkinlerde karaciğer nakli için önde gelen endikasyonlardan biri haline gelmiştir (28). Diğer kronik karaciğer hastalıklarına benzer şekilde, NAYKH da genellikle asemptomatiktir, bu nedenle

obez bireylerde NAYKH için tarama önerilmektedir böylece geri dönüşümsüz, son aşama karaciğer hastalığına ilerlemeden tespit edilebilir (26). Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının etkili tedavisi yöntemleri mevcuttur (yaşam tarzı değişikliği yoluyla kilo yönetimi). Uygulaması zor olsa da yaşam tarzı müdahalesi, özellikle fibrozisin gelişmesinden önce erken başlatılırsa, NAYKH ve hatta non-alkolik steatohepatiti tersine çevirmede etkili olabilir (26). En yeni Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Çalışma Grubu (NASPGHAN) kılavuzları NAYKH taramasında serum ALT düzeyini en iyi tarama aracı olarak önermekte, steatozun saptanmasındaki düşük duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle taramada karaciğer ultrasonografisini önermemektedir (26). Üç ay ya da daha uzun süre yüksek ALT seviyeleri olan – cinsiyete özgü normalin üst sınırının iki katından fazla (kızlar için 22 U/L ve erkekler için 26 U/L) – hastaların NAYKH veya diğer kronik karaciğer nedenleri için değerlendirilmesi önerilmektedir (26). Ancak, diğer kronik karaciğer hastalığı nedenlerini değerlendirmek için kullanılan kapsamlı testlerin verimi bilinmemektedir (29). Çalışmamızda hepatosteatoz etiyojisine yönelik yapılan tetkiklerde sadece iki hastaya NAYKH dışında bir hastalık tanısı kondu. Hiçbir hastaya karın ultrasonografisi ile hepatosteatoz dışında bir hastalık tanısı konmadı. Rudolph ve ark. (29) 120 obez ve ALT yüksekliği olan hastaların etiyojik tetkiklerini değerlendirdikleri bir çalışmada da sadece bir hastaya NAYKH dışında bir tanı, muskülerdistrofi tanısı, koymuşlardı.

Sonuç

Dünyada ve ülkemizde giderek artan sıklıkta görülen obezite ve obeziteye bağlı morbiditeler çocukluk yaş grubundan itibaren önemli bir sağlık sorunudur. Obez hastalarda Gi hastalıklar oldukça sık görülmektedir. Obez hastaların takiplerinde tedavi edilebilir diğer gastrointestinal ve karaciğer hastalıkları da değerlendirilmelidir. Bu hastalarda multidisipliner obezite yönetimi açısından çocuk Gi takibi mutlaka gereklidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na başvurularak etik kurul onayı alındı (tarihi: 31.01.2020 ve no: 929-E.323).

Hasta Onayı: Retrospektif bir çalışma olduğu için gerek görülmedi.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what/en/ (Erişim tarihi: 05/12/2019).

2. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric Obesity Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:709-757.
3. Ogden CL, Carroll MD, Fryar CD, et al. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2011–2014. *NCHS Data Brief.* 2015;219:1-8.
4. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002. *JAMA.* 2004;291:2847-2850.
5. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, et al. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011–2012. *JAMA.* 2014;311:806-814.
6. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, et al. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999–2000. *JAMA.* 2002;288:1728-1732.
7. Nam SY. Obesity-Related Digestive Diseases and Their Pathophysiology. *Gut Liver.* 2017;11:323-434.
8. Zachariah JP, Johnson PK. Pediatric lipid management: an earlier approach. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43:981-992.
9. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970;45:13-23.
10. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969;44:291-303.
11. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:516-554.
12. Jeffrey S, Hyams, Carlo Di Lorenzo, et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child / Adolescent. *Gastroenterology* 2016;150:1456-1468.
13. Okimoto E, Ishimura N, Morito Y, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in children, adults, and elderly in the same community. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30:1140-1146.
14. Anand G, Katz PO. Gastroesophageal reflux disease and obesity. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39:39-46.
15. Leung AK, Hon KL. Gastroesophageal reflux in children: an updated review. *Drugs Context.* 2019;8:21-25.
16. Martigne L, Delaage PH, Thomas-Delecourt F, et al. Prevalence and management of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: a nation wide cross-sectional observational study. *Eur J Pediatr.* 2012;171:1767-1773.
17. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. *Pediatric Practice Research Group. Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2000;154:150-154.
18. Koebnick C, Getahun D, Smith N, et al. Extreme childhood obesity is associated with increased risk for gastroesophageal reflux disease in a large population-based study. *Int J Pediatr Obes.* 2011;6:257-263.
19. Pashankar DS, Corbin Z, Shah SK, et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in obese children evaluated in an academic medical center. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:410-413.
20. Ho W, Spiegel BM. The relationship between obesity and functional gastrointestinal disorders: causation, association, or neither? *Gastroenterol Hepatol.* 2008;4:572-578.
21. Phatak UP, Pashankar DS. Obesity and gastrointestinal disorders in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60:441-445.
22. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology.* 2006;130:1527-1537.
23. Phatak UP, Pashankar DS. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in obese and overweight children. *Int J Obes.* 2014;38:1324-1327.
24. Tambucci R, Quitadamo P, Ambrosi M, et al. Association Between Obesity/Overweight and Functional Gastrointestinal Disorders in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68:517-520.
25. Fishman L, Lenders C, Fortunato C, et al. Increased prevalence of constipation and fecal soiling in a population of obese children. *J Pediatr.* 2004;145:253-254.
26. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of non alcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the expert committee on NAFLD (ECON) and the North American society of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:319-334.
27. Welsh JA, Karpen S, Vos MB. Increasing prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *J Pediatr.* 2013;162:496.
28. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Non alcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 2015;148:547-555.
29. Rudolph B, Rivas Y, Kulak S, et al. Yield of diagnostic tests in obese children with an elevated alanine aminotransferase. *Acta Paediatr.* 2015;104:557-563.

Intratorasik Yerleşimli Schwannoma Patolojik Tanılı Hastaların Analizi, Tek Merkez Deneyimi

Analysis of Patients with Intrathoracic Placement Schwannoma Pathological Diagnosis, Single Center Experience

© Bülent Mustafa Yenigün

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Nörilemmoma schwann hücrelerinden köken alan, nörojenik tümörler içerisinde en sık görülen alt gruptur. Sıklıkla 3.-5. dekadlarda saptanır. Genellikle posterior mediasten yerleşimlidir. Cerrahi olarak rezekt edildiğinde nüks görülme oranları çok düşüktür. Bu çalışmada kliniğimizde rezekt edilen bu tip tümörlerin analizi yapıp, literatür eşliğinde değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Ocak 2008 - Ocak 2018 tarihleri arasında rezekt edilen schwannoma tanısı alan 25 hasta retrospektif olarak incelendi. Preoperatif tüm hastalar toraks bilgisayarlı tomografi ile değerlendirildi. Spinal kanala invazyon şüphesi olma durumunda magnetik rezonans görüntüleme sistemi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan tüm hastaların 14'ü (%56) erkek, 11'i (%44) kadın idi. Yaş ortalaması: $47 \pm 12,6$ (31-66) idi. Hastaların genelinde baskın semptom sırt ağrısı idi. Lezyonların sıklıkla paravertebral sulkusta yerleşim gösterdiği saptandı. Schwannoma kitlelerinin %56'sı sağ, %44'ü sol hemitoraksta izlendi. Rezeksiyon için 18 hastaya kas koruyucu torakotomi, altı hastaya video yardımcı torakoskopik cerrahi, bir hastaya medyan sternotomi prosedürü uygulandı.

Sonuç: Nöral hücrelerden köken alan nörojenik tümörlerin en sık görülen tipi Schwann hücrelerinden köken alan nörilemmoma'lardır. Genellikle posterior mediasten yerleşimlidir. Oran olarak %40-60 arası asemptomatik seyrederek. Bizim hastalarımızda semptomlu hastaların oranı daha yüksekti. Schwannomalarda rezeksiyon uygulanan hastalarda nüks olma ihtimali çok düşüktür.

Anahtar Kelimeler: Nörojenik Tümör, Göğüs Cerrahisi, Rezeksiyon

Abstract

Objectives: The origin of neurilemmoma is Schwann cells and it is the most frequent subgroup of neurogenic tumors. It is often detected in the 3rd-5th decades. The region is located in the posterior mediastinum. Recurrence rates are very low when surgically resected. In this study, this type of tumor resected in our clinic was analyzed and evaluated with the literature.

Materials and Methods: Twenty-five patients diagnosed with Schwannoma resected between January 2008 and January 2018 in Ankara University Faculty of Medicine, Department of Thoracic Surgery were retrospectively reviewed. All preoperative patients were evaluated by thoracic computed tomography. In case of suspicion of invasion into the spinal canal, magnetic resonance imaging was used.

Results: Of all the patients included in the study, 14 (56%) were male and 11 (44%) were female. The mean age was 47 ± 12.6 (31-66) years. The main symptom in the patients was back pain. It was determined that the lesions were frequently located in the paravertebral sulcus. 56% of Schwannoma masses were observed in the right and 44% in the left hemithorax. For resection, 18 patients underwent muscle sparing thoracotomy, six patients underwent video-assisted thoracoscopic surgery, and one patient underwent a median sternotomy procedure.

Conclusion: The most common type of neurogenic tumors originating from neural cells is neurilemmomas originating from Schwann cells. It is generally located in the posterior mediastinum. They are asymptomatic between the rates of 40% and 60%. In our patients, the rate of symptomatic patients was higher. Recurrence is very low in patients undergoing resection in Schwannoma.

Key Words: Neurogenic Tumor, Thoracic Surgery, Resection

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Bülent Mustafa Yenigün,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 508 21 25 E-posta: drbulent18@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6543-5441
Geliş Tarihi/Received: 27.05.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 29.05.2020



©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.

Giriş

Nörojenik tümörler, nöral hücrelerden kaynaklanırlar. Bu tümörlerin büyük çoğunluğu, %90-95 oranlarda posterior mediastende, paravertebral kanallarda yerleşirler. Vücudumuzda tüm sinir yapılarının olduğu lokalizasyonlarda, bağlantılı olarak saptanırlar. Ancak daha nadir olarak da intraparakimal akciğer dokusu, trakeobronşial sistem içerisinde ve toraks duvarında da izlenebilirler. Bu yapılar içerisinde de sinir dokuları olduğundan dolayı çok nadir olarak saptanabilirler. Her iki hemitorakta paravertebral alanda görülme olasılıkları eşittir. (1,2). Erişkin primer mediasten tümörlerinin %11-21'ini, çocuk yaş gruplarında ise %35-46'sını nörojenik tümörler oluşturur (3,4). Nörojenik tümörler içerisinde en sık görülen alt tip nörolemmoma için ise Schwann hücrelerinden köken aldığından, Schwannoma adı da kullanılır. Bu yazımızda kliniğimizde rezeke edilen Schwannoma olguları literatürler eşliğinde gözden geçirilmiş, insidansı değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2008-2018 yılları arasında intratorasik yerleşimli schwannoma tanısı alan 25 hasta retrospektif olarak taranarak incelendi. Tüm hastaların solunum rezervleri, arteriyel kan gazı ve solunum fonksiyon testi ile preoperatif değerlendirildi. Tüm hastalar radyolojik olarak posteroanterior akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografi ile değerlendirildi, spinal kanal invazyon şüphesi olan hastalara manyetik rezonans görüntüleme (MRG) uygulandı. Malign patolojilerin ayırıcı tanısını yapmak için PET BT ile değerlendirme yapıldı. Lezyonların yerleşim yerlerine göre kas koruyucu torakotomi (KKT), video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS), median sternotomi prosedürleri tercih edildi.

Çalışma geriye dönük analiz olduğundan dolayı etik kurul onayı alınmamıştır.

Bulgular

Kliniğimizde 2008-2018 tarihleri arasında rezeke edilen, Schwannoma tanılı hastalar retrospektif olarak incelendi. Yirmi beş hastanın %56'sı erkek (n=14), %44'ü kadın (n=11) idi. Yaş ortalaması 47±12,6 (31-66), lezyonların patolojik boyutlarının ortalaması 51,44 mm (25-125 mm) ve çoğunluğu paravertebral sulkus yerleşimli idi. Saptanan kitlelerin 14'ü (%56) sağ hemitoraks, 11'i (%44) sol hemitoraks tarafındaydı. Hastaların çoğunluğunda semptom sırt ağrısı idi (Tablo 1). Tüm hastaların 18'ine KKT, altısına VATS, bir hastaya median sternotomi ile girişim uygulanarak kitleler rezeke edildi. Tüm hastalar postoperatif 1 gün yoğun bakımda kaldı. Tüm hastaların postoperatif hastanede kalış süresi ortalama 4,44 gün (2-10

Tablo 1: Demografik Veriler

Cinsiyet	n, %
Erkek	14 (%56)
Kadın	11 (%44)
Yaş ortalaması	47 (31-66)
Kitle boyut ortalaması	51,44 (2-125 mm)
Semptomlar	Sırt ağrısı (11)
	Öksürük (4)
	Dispne (2)
	Asemptomatik(6)
	Paravertebral (20)
Lokalizasyon	Toraks Duvarı (2)
	Paraaortik (2)
	Anterior mediasten(1)

gün). Komplikasyon olarak bir hastada beyin omurilik sıvısı (BOS) sıvı miktarı nedeni ile tekrar operasyona alındı.

Tartışma

Schwannomalar sinir kılıfından köken alan en sık görülen nörojenik tümörlerdir. Bu grupta nörolemmoma, melanotik schwannoma, nörofibroma, granüler hücreli tümör, nörosarkoma bulunur (5,6). Yaş grubu olarak en sık ikinci ve dördüncü dekadlarda görülürler. Erişkin gruptaki hastaların sinir kılıfından kaynaklanan nörojenik tümörlerinin tamamına yakını benignittir. Sadece %1-2'lik grup malign olarak seyredebilir. Bu grup tümöral lezyonların %95'i nörolemmoma (Schwannoma) veya nörofibromadır. Malign seyirli nörojenik tümör alt tipi ise nörojenik sarkom'dur (7,8). Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasına bakıldığında, yaş grubu literatür istatistikleri ile paraleldir. Ayrıca patolojik olarak değerlendirildiğinde ise benign Schwannoma grubundaydılar.

Sıklıkla asemptomatiklerdir. Semptomlar yerleşim yerindeki etkilerine bağlı olarak görülebilir. İnterkostal sinirlerin invazyonuna bağlı veya kemiğin infiltrasyonları sonucu plöritik ağrı hissedilebilir. Süperior stellat ganglion tutulumuna bağlı olarak Horner sendromuna neden olabilirler. İntratrakeal yerleşimli olması halinde stridor ile seyreden nefes darlığı, özofagusu bası sonucu ile ciddi yutma güçlüğü kliniği ile kendini gösterebilirler. Spinal kanala invazyonu sonucunda spinal kordun kompresyonu ile plejik durum gelişebilir. Nervus vagus veya frenik sinirde gelişen bir schwannom olgusu nadirdir. Sol seyirli vagal sinirin en sık arkus aorta altında tutulumuna bağlı olarak olguların %20'inde ses kısıklığı ile presente olabilir. (9-11). Çalışmada değerlendirilen hastalarımızın en sık semptomu sırt ağrısı idi. Bu ağrının sebebinin hem plöretik ağrı hem de paravertebral ve toraks duvarına yerleşen tümörlerin kemik doku erozyonuna bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmadaki hastaların dispne sebebi ise tümörlerin neden olduğu ağrı ve

paraaortik yerleşimli iki hastanın tümörünün frenik sinire bası yapmasına bağlı sol hemitorakstaki küçülmeye bağlı olabilir.

Sıklıkla üst mediyasten, paravertebral sulkus bölgesine yerleşirler. Atipik yerleşimli birçok olgu sunumu bulunmaktadır. İntratorasik yerleşimli nadir olgular arasında endobronşial, paraözofageal vagus kaynaklı tümörler, brakial pleksus tutulumunun bulunduğu olgular bulunabilirler (12-15). Kliniğimizde opere edilen hastaların çoğu paravertebral, toraks duvarı yerleşimliydi. Hastalarımızın tümör orjinleri n. vagus, interkostal sinir kökenli olabilir.

Schwannomalar benign natürde tümörler olmalarına rağmen birtakım komplikasyonlara neden olabilirler. Sıklıkla dev torasik yerleşimli olanlar trakeya bası yapması nedeni ile ciddi dispneye, özofagusa basısı sonucu yutma güçlüklerine neden olabilir. Frenik sinire basısı sonucu Horner sendromu görülen, tek taraflı hipotermi ve hiperhidrozis olguları bildirilmiştir. Massif plevral effüzyon, perikardiyal tamponada neden olan yavaş gelişimli sıvı birikimleri hayatı tehdit edebilir (16-19). Hastalarımızı semptomlarına göre komplike olma durumlarını gözden geçirdiğimizde bizim bahse değer komplike olgumuz olmadı. Sadece basit semptomların izlendiği hastaların, izlemlerinde varolan şikayetlerinin ortadan kalktığı görüldü.

Cerrahi prosedür olarak klasik kas koruyucu posterolateral torakotominin yerini günümüzde VATS almaktadır. Minimal invaziv girişimle tüm lezyonların komplet rezeksiyonu sağlanabilmektedir. VATS ile rezeksiyon uygulanan hastalarda ameliyat süresi, hastanın yoğun bakımda kalış süresi, daha az kanama oranları, erken taburculuk süresi, postoperatif ağrı düzeylerinin daha az olması avantaj sağlamaktadır. Rekürrens oranları arasında da belirgin fark saptanmamıştır. Komplet rezeksiyonun sağlanabildiği VATS yöntemi ile operasyon süresi ise açık torakotomi ile daha azdır. Buna bağlı olarak anesteziye maruziyet süresi de aynı oranda azalmaktadır. Çalışmalar göstermektedir ki; spinal arter tutulumu şüphesi olanlar, torasik inlette yerleşim gösterenler, >6 cm büyük tümörlerde, spinal kanal yayılımı olan tümörlerde açık cerrahi önerilmektedir. Operasyon sırasında spinal kanala invaze tümörlerde diseksiyona dikkat edilmeli özellikle dura kaçaklarının önlenmesi açısından önemlidir. Toraks içi negatif basınç olması nedeni ile plevral drenajın fazla olması ve spontan iyileşme beklenemez (20-24). Araştırmamıza dahil edilen hastaların 18'ine KKT uygulanırken altı hastaya VATS ile girişim uygulayarak rezeksiyon yapıldı. KKT oranının VATS'a göre fazla olmasının sebebi çalışmaya dahil olan yılların 2008'den bu yana olmasına bağlıdır. Önceki yıllarda rezeksiyon için uygulanan yöntem KKT iken son yıllarda kliniğimizde de VATS tercih edilmektedir. Mediasten yerleşimli bir hastanın tümörüne ulaşma kolaylığı ve boyutunun büyük olması nedeni ile sternotomi prosedürü tercih edilmiştir. Bu cerrahi yöntemler uygulanırken bir hastamızda dura kaçağı nedeni ile BOS sızıntısı komplikasyonu ile karşılaşılmıştır. Bu

hastada re-torakotomi uygulanarak beyin cerrahisi mikrocerrahi yöntemi yardımı ile kaçak onarılmış hasta şifa ile taburcu edilmiştir. Spinal kanal invazyonu düşündüğümüz hastalar için MRG değerlendirilmesi ve sonrasında beyin cerrahi konsültasyonu ile ortak cerrahi girişimler multidisipliner konsey kararı ile verilmiştir.

Sonuç

Sonuç olarak, komplet rezeksiyonla rekürrens oranları çok düşük olan benign natürlü Schwannomlu hastaların cerrahi tedavisi kaçınılmazdır. Ancak yerleşim yeri ve boyutuna bağlı olarak istenmeyen kötü sonuçlara neden olabilmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma geriye dönük analiz olduğundan dolayı etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Çalışma geriye dönük analiz olduğundan dolayı hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Ida CM, Scheithauer BW, Yapıcıer Ö, et al. Primary schwannoma of the bone: A clinicopathologic and radiologic study of 17 cases. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:989-997.
2. Kurtkaya-Yapıcıer Ö, Scheithauer BW, Woodruff JM, et al. Schwannoma with rhabdomyoblastic differentiation: A unique variant of Malignant Triton Tumor. 2003;27:848-853.
3. Meis-Kindblom JM, Enzinger FM. Plexiform malignant peripheral nerve sheath tumor of infancy and childhood. *Am J Surg Pathol.* 1994;18:479-485.
4. Miettinen M, Shekitka KM, Sobin LH. Schwannomas in the Colon and Rectum. A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 20 Cases. 2001;25:846-855.
5. Topçu S, Alper A, Gülhan E, et al. Neurogenic tumours of the mediastinum: a report of 60 cases. *Can Respir J.* 2000;7:261-265.
6. Yamaguchi M, Yoshino I, Fukuyama S, et al. Surgical treatment of neurogenic tumors of the chest. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;10:148-151.
7. Strollo DC, Rosado-de-Christenson ML, Jett JR. Primary mediastinal tumors: part II. Tumors of the middle and posterior mediastinum. *Chest.* 1997;112:1344-1357.
8. Endo S, Murayama F, Otani S, et al. Alternative surgical approaches for apical neurinomas: a thoracoscopic approach. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:295-298.
9. Ohtsuka T, Nomori H, Naruke T, et al. Intrapulmonary schwannoma. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;53:154-156.
10. Lin YF, Hsi SC, Chang JL, et al. Intrapulmonary psammomatous melanotic schwannoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:25-27.
11. Rammos KS, Foroulis CN, Zaramboukas TK, et al. Schwannoma of the vagus nerve, a rare middle mediastinal neurogenic tumor: case report. *J Cardiothorac Surg.* 2009;4:68.
12. Stouffer CW, Allan RW, Shillingford MS, et al. Endobronchial schwannoma presenting with bronchial obstruction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;10:133-134.

13. Kasahara K, Fukuoka K, Konishi M, et al. Two cases of endobronchial neurilemmoma and review of the literature in Japan. *Intern Med.* 2003;42:1215-1218.
14. Heitmiller RF, Labs JD, Lipsett PA. Vagal schwannoma. *Ann Thorac Surg* 1990;50:811-813.
15. Ayub S, Shakoor MT, Hasan S, et al. Mediastinal mass diagnosed as a benign schwannoma. *Singapore Med J.* 2011;52:e167-e169.
16. AndersenDB, Kamp S, Madelung A, et al. Unilateral hyperhidrosis and hypothermia: symptoms of an intrathoracic tumour. *British Journal of Dermatology.* 2015;74:1147-1148.
17. Kato M, Shioata S, Shiga K, et al. Benign Giant Mediastinal Schwannoma Presenting as Cardiac Tamponade in a Woman: A Case Report. *J Med Case Rep.* 2011;14:5:61.
18. Kitamura Y, Sakakura N, Uchida T, et al. Neurinoma Arising From Brachial Plexus With Intrathoracic Extension Resected Through the Second Intercostal Space. *Kyobu Geka.* 2010;63:1133-1135.
19. Gossot D, Izquierdo RR, Girard P, Stern JB, Magdeleinat P. Thoracoscopic resection of bulky intrathoracic benign lesions. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32:848-851.
20. Kan P, Schmidt MH. Minimally invasive thoracoscopic resection of paraspinal neurogenic tumors: technical case report. *Neurosurgery.* 2008;63:54.
21. Yamaguchi M, Yoshino I, Kameyama T, et al. Thoracoscopic surgery combined with a supraclavicular approach for removing a cervico-mediastinal neurogenic tumor: a case report. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;12:194-196.
22. Endo S, Murayama F, Otani S, et al. Alternative surgical approaches for apical neurinomas: a thoracoscopic approach. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:295-298.
23. Landreneau RJ, Dowling RD, Ferson PF. Thoracoscopic resection of a posterior mediastinal neurogenic tumor. *Chest.* 1992;102:1288-1290.
24. Sakumoto N, Inafuku S, Shimoji H, et al. Videothoracoscopic surgery for thoracic neurogenic tumors: a 7-year experience. *Surg Today.* 2000;30:974-977.

Tek Akciğer Ventilasyonu Uygulanan Hastalarda Sevofluran ve Propofolün Pulmoner Oksidatif Stres Üzerine Etkisi

The Effect of Sevoflurane and Propofol on Pulmonary Oxidative Stress in Patients Undergoing Single Lung Ventilation

© Onat Bermede¹, © Bülent Mustafa Yenigün², © Sacide Demiralp¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Akciğer rezeksiyonu sırasında opere edilen akciğerin kollabe edilip daha sonra reekspansiyon edilmesi ile iskemi-reperfüzyon hasarı için ideal ortam oluşturulur. Bu operasyonlar esnasında kullanılan anestetik ajanlar oksidatif stres üzerinde belirleyici olabilirler. Bu çalışmada tek akciğer ventilasyonu (TAV) ile lobektomi yapılan hastalarda propofol ile sevofluranın oksidatif stres bakımından karşılaştırılması planlandı.

Gereç ve Yöntem: Akciğer kanseri nedeniyle elektif lobektomi planlanan 28 hasta çalışmaya dahil edildi. Grup P'de (propofol) anestezi idamesi 5-10 mg kg⁻¹ st⁻¹ propofol ve 0.1-0.2 µg kg⁻¹ dk⁻¹ remifentanil infüzyonu ile sağlanırken, grup S'de (sevofluran) %1-3 sevofluran kullanıldı. Başlangıçta, TAV sonlandırılmadan önce pulmoner venden ve periferik venden, TAV sonrası 20. dakika venöz kan örnekleri alındı.

Bulgular: Her iki grupta plazma malondialdehit değerlerinde bazal değere göre artış tespit edildi (p<0,001). Gruplar arası bazal ve TAV sonu pulmoner ven malondialdehit değeri açısından fark saptanmadı. TAV sonu periferik ven malondialdehit değeri grup S'de anlamlı olarak daha düşükken p=0,008, reoksijenizasyon sonrası 20. dk periferik ven malondialdehit değeri grup P'de daha düşük olarak ölçüldü (p=0,021).

Sonuç: Akciğer kanserli hastaların uygulanan anestetik yöntemle oksidatif stresten daha az etkilenmeleri sağlanabilir. Propofol ve remifentanil kullanılarak uygulanan total intravenöz anestezi toraks cerrahisinde sevofluran kadar güvenli ve etkili bir genel anestezi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: İskemi Reperfüzyon Hasarı, Oksidatif Stres, Malondialdehit, Propofol, Sevofluran

Abstract

Objectives: Collapsing and re-expanding the operated lung during lung resection create the ideal condition for ischemia-reperfusion injury. Anesthetic agents used during these operations may be determinative on oxidative stress. In this study, we aimed to compare propofol with sevoflurane in terms of oxidative stress in patients undergoing lobectomy with single lung ventilation (SLV).

Materials and Methods: Twenty-eight patients undergoing elective lobectomy for lung cancer were included in the study. Anesthesia was maintained with 5-10 mg kg⁻¹ st⁻¹ propofol and 0.1-0.2 µg kg⁻¹ min⁻¹ remifentanil infusion in group P (propofol), while 1-3% sevoflurane was used in group S (sevoflurane). Peripheral venous blood at baseline, pulmonary venous and peripheral venous blood before SLV lung ventilation was terminated and peripheral venous blood samples 20 minutes after SLV were obtained.

Results: In both groups, plasma malondialdehyde levels increased compared to baseline (p<0.001). There was no significant difference between the groups in terms of baseline and pulmonary vein malondialdehyde after SLV. Peripheral venous malondialdehyde level after SLV was significantly lower in group S p=0.008, whereas peripheral venous malondialdehyde value at 20 minutes after reoxygenation was lower in group P (p=0.021).

Conclusion: Due to the anesthetic method, patients with lung cancer may be less affected by oxidative stress. Total intravenous anesthesia using propofol and remifentanil is as safe and effective as sevoflurane in thoracic surgery.

Key Words: Ischemia Reperfusion Injury, Oxidative Stress, Malondialdehyde, Propofol, Sevoflurane

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Onat Bermede,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 505 637 44 04 E-posta: onatbermede@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8598-6264
Geliş Tarihi/Received: 20.12.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 01.06.2020



©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.

Giriş

Akciğere yönelik operasyonlar sırasında görüş alanını genişletmek ve cerrahi manipülasyonu kolaylaştırmak amacıyla anestezik bir yöntem olarak tek akciğer ventilasyonu (TAV) sıklıkla uygulanmaktadır (1).

Akciğer rezeksiyonu sırasında opere edilen akciğerin kollabe edilip daha sonra reekspanse edilmesi iskemi-reperfüzyon hasarı için ideal ortamı oluşturur (2). İskemi ile enerji depolarının boşalması ve toksik metabolitlerin birikmesi hücre ölümüne yol açmaktadır. Ancak iskemik dokunun reperfüzyonu dokuda paradoksal olarak, iskemi ile oluşan hasardan daha ciddi bir hasar oluşturmaktadır (3). Reperfüzyon hasarı serbest radikaller, endotelial faktörler ve nötrofiller arası etkileşmelerin neden olduğu yapısal bir hasardır. Ayrıca torakotomi sırasında diğer akciğere yüksek konsantrasyonda oksijen verilmesi de toksik düzeyde oksijen radikali oluşmasına yol açar (4).

Bu operasyonlar esnasında kullanılan anestezik ajanlar oksidatif stres üzerinde belirleyici olabilirler. Sevofluranın antioksidan özelliklere sahip olduğu belirtilmiştir. Propofol, kimyasal yapısı nedeniyle, serbest radikallerin atılmasında, proteinlerdeki disülfid bağlarının azaltılmasında ve lipid peroksidasyonunun inhibe edilmesinde rol oynamaktadır (5).

Bu çalışmada, TAV ile lobektomi yapılan hastalarda antioksidan özelliği iyi bilinen propofolün infüzyonu ile inhalasyon anesteziklerinden antioksidan özelliklere sahip olduğu düşünülen sevofluranın oksidatif stres bakımından karşılaştırılması planlandı.

Gereç ve Yöntem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Ameliyathaneleri'nde 2010 yılı Ocak ve Ağustos tarihleri arasında akciğer kanseri nedeniyle elektif lobektomi planlanan, ASA I-II grubu, 18-65 yaş arası, onamları alınan 28 hasta çalışmaya dahil edildi. Daha önce kemoterapi veya radyoterapi almış, bilinen pnömotoraks, plevral efüzyon, ek malignitesi olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastalar kapalı zarf usulü randomize edilerek grup P (propofol) ve grup S (sevofluran) olarak ikiye ayrıldı.

Premedikasyon için 0,02 mg kg⁻¹ i.v. midazolam yapılan hastalarda, rutin monitörizasyon sonrası anestezik indüksiyonu grup P'de 2-4 mg kg⁻¹ propofol; 0,5 µg kg⁻¹ remifentanil ile, grup S'de 5-7 mg kg⁻¹ tiopental sodyum, 0,5 µg kg⁻¹ remifentanil ile sağlandı. Her iki grupta 0,5 mg kg⁻¹ rokuronyum bromür (Esmeron®, MSD) ile yeterli kas gevşemesi sağlandıktan sonra, lobektominin yerine göre sağ veya sol, uygun boyuttaki çift lümenli tüp ile entübasyon gerçekleştirildi. Anestezik idamesi, grup P'de 5-10 mg kg⁻¹ st⁻¹ propofol ve 0,1-0,2 µg kg⁻¹ dk⁻¹

remifentanil infüzyonu ile sağlanırken, grup S'de %1-3 sevofluran minimum alveolar konsantrasyon 1 olacak şekilde kullanıldı. Her iki gruba TAV'ye kadar %50 O₂ ve %50 N₂O, sonrasında %100 O₂ uygulandı. Mekanik ventilasyon, koruyucu mekanik ventilasyon strateji doğrultusunda 6-8 mL kg⁻¹ tidal hacim olacak şekilde hacim kontrollü mod ile sağlandı. Cerrahi bitiminde ekstübasyon öncesi, hasta spontan soluduktan sonra 0,5 mg atropin ve 0,04 mg neostigmin ile kas gevşetici antagonize edildi. Operasyon sonunda intravenöz tramadol ile hasta kontrollü analjezi planlandı. Hasta derlenmesi sözel uyarılara yeterli cevap alınması ile değerlendirildikten sonra hastalar göğüs cerrahisi yoğun bakım ünitesine alındı.

Hastaların demografik verileri, intraoperatif hemodinamik parametreleri (sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, kalp hızı), periferik oksijen satürasyonu kaydedildi.

Anestezik indüksiyonundan hemen önce bazal, TAV sonlandırılmadan hemen önce cerrahi ekip tarafından pulmoner venden ve eş zamanlı olarak periferik venden, TAV sonlandırıldıktan 20 dakika sonra yine periferik venden kan örnekleri alındı. Örnekler 15 dakika santrifüj edildikten sonra serumlar ayrılarak analize kadar -80 °C'de saklandı. Serum malondialdehit (MDA) ölçümleri, tiobarbitürik asit ile MDA'nin reaksiyona girmesi sonucu açığa çıkan rengin spektrofotometrik olarak ölçülmesine dayanan, çift ısınma yöntemiyle yapıldı. Serum MDA seviyeleri nmol ml⁻¹ cinsinden hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Her iki grupta TAV, anestezik ve cerrahi süreleri ile intraoperatif hemodinamik verilere ait varyansların homojen olup olmadıkları Levene testi ile analiz edilerek, gruplar arasındaki karşılaştırma bağımsız örneklerde t-test (student's t test) yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Hastaların bazal, TAV sonundaki pulmoner ve periferik ven ile reoksijenasyonun 20. dakikasına ait malondialdehit düzeyleri ortalama ± standart sapma cinsinden sunuldu. Gruplar arasındaki karşılaştırma Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Araştırmanın tüm istatistiksel analizleri için SPSS 15.0 (Statistical Programme for Social Sciences, Chicago, IL, ABD) istatistik programı kullanıldı ve değerlendirmelerde p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

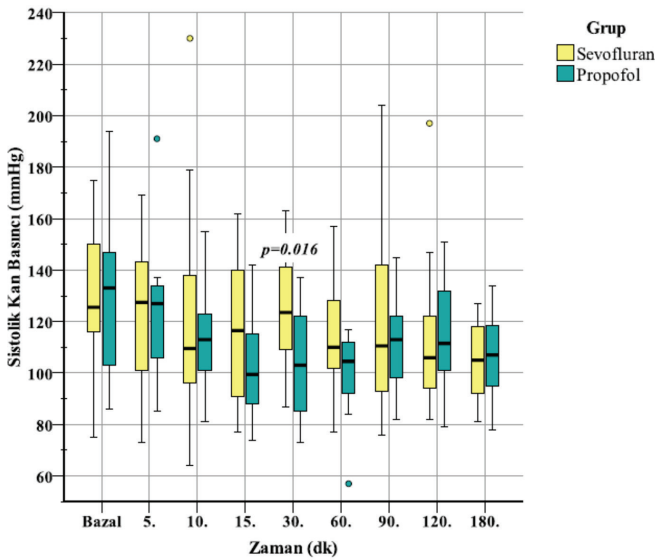
Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 28 hastanın demografik verileri Tablo 1'de sunulmuştur. Her iki grup arasında cinsiyet, yaş, kilo, boy, yandaş hastalık açısından herhangi bir fark saptanmadı (p>0,05). Grup P'de kan basıncı değerleri daha düşük seyrederken; bu ölçümler, 30. dk sistolik kan basıncı, 60. dk diyastolik kan basıncı ve yine 30. dk ortalama arter basıncı düşüklüğü dışında istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil

1-3). Aynı zamanda intraoperatif dönemde periferik oksijen saturasyonlarında da herhangi bir farklılık saptanmadı.

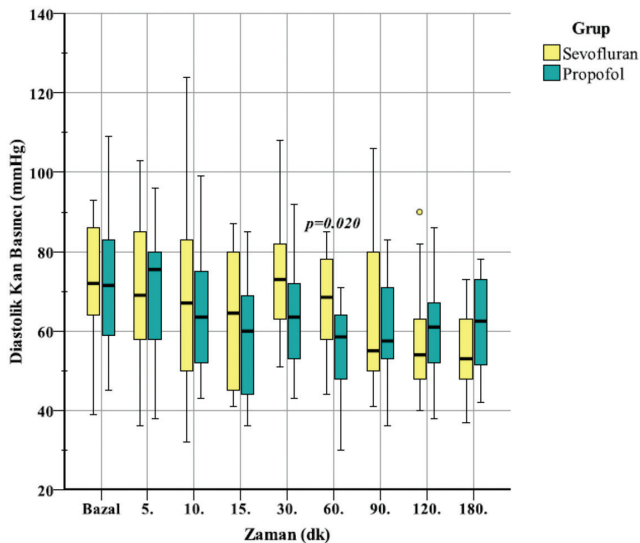
Tablo 1: Grupların demografik özellikleri (Ortalama \pm Standart Sapma)

	Grup S (Sevofluran)	Grup P (Propofol)
Yaş (yıl)	59 \pm 9	56 \pm 7
Kilo (kg)	77 \pm 12	74 \pm 9
Boy (cm)	170 \pm 9	170 \pm 5
ASA I (n)	5	5
ASA II (n)	9	9
TAV süresi (dk)	107 \pm 17	112 \pm 10
Operasyon süresi (dk)	184 \pm 25	197 \pm 20

ASA: American Society of Anesthesiology; TAV: Tek akciğer ventilasyonu, n: Hasta sayısı

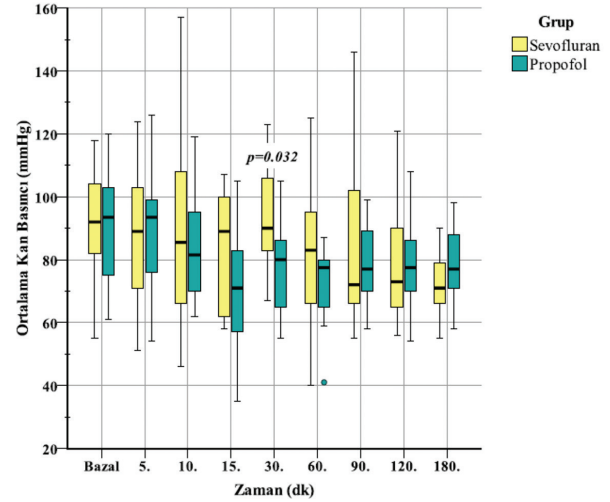


Şekil 1: Grupların ölçüm aralıklarında sistolik kan basıncı değişiklikleri



Şekil 2: Grupların ölçüm aralıklarında diyastolik kan basıncı değişiklikleri

Grup içi değerlendirmelerde MDA değerlerinde, her iki grupta da bazal değere göre artış tespit edildi ($p < 0,001$). Gruplar arası bazal ve TAV sonu pulmoner ven MDA değeri açısından fark saptanmadı. TAV sonu periferik ven MDA değeri grup S'de anlamlı olarak daha düşükken ($p = 0,08$), reoksijenizasyon sonrası 20. dk periferik ven MDA değeri grup P'de daha düşük olarak ölçüldü ($p = 0,021$) (Tablo 2) (Şekil 4).

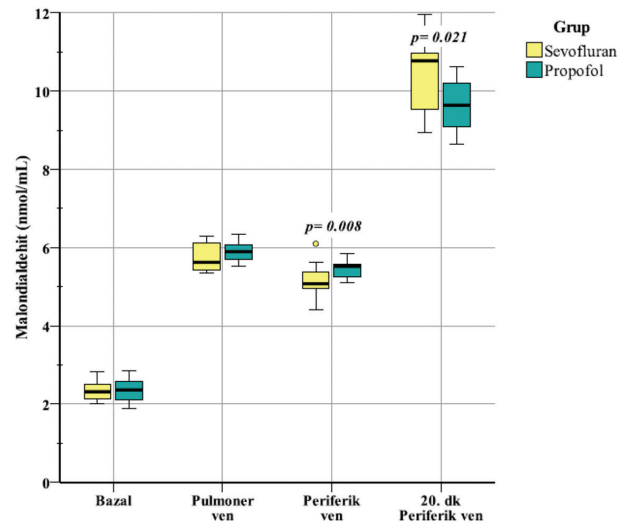


Şekil 3: Grupların ölçüm aralıklarında ortalama kan basıncı değişiklikleri

Tablo 2: Serum MDA değerleri (nmol/mL)

	Grup S (sevofluran)	Grup P (propofol)	p değeri
Bazal	2,32 \pm 0,24	2,36 \pm 0,29	>0,05
TAV sonu pulmoner ven	5,74 \pm 0,35	5,89 \pm 0,25	>0,05
TAV sonu periferik ven	5,14 \pm 0,40	5,45 \pm 0,23	0,008
Reoksijenizasyon periferik ven	10,46 \pm 0,99	9,61 \pm 0,61	0,021

MDA: Malondialdehit, TAV: Tek akciğer ventilasyonu



Şekil 4: Grupların ölçüm aralıklarında serum malondialdehit değerleri

Tartışma

Mevcut hastalıkları nedeniyle oksidatif stres oranlarının artmış ve antioksidan kapasitelerinin azalmış olduğu bilinen akciğer kanserli hastalarda, lobektomi amacıyla TAV'nin ve seçilecek anestezi yönteminin oksidatif stres üzerine olası etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada, plazma malondialdehit seviyelerinde bazal değerlerine göre bir artış tespit edilmiştir.

Akciğer rezeksiyonu yapılan hastalarda hem sistemik hem de akciğerlerde oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir. Cerrahinin şekli ve primer hastalık oksidatif stres üzerinde belirleyici etkiye sahiptir. Tümör varlığının sistemik ve lokal enflamasyona yol açtığı ve kanserli dokunun reaktif oksijen molekülü (ROM) ve lipid peroksidasyon ürünleri açısından kaynak oluşturduğu gösterilmiştir (6). Akciğer kanserli hastalarda, travma hastalarına göre daha yüksek oranda oksidatif stresin ortaya çıkmasının yanında; lobektomi yapılan hastalarda, pnömonektomi yapılanlardan daha yüksek oranda oksidatif stres saptanmıştır. Lases ve ark. (7) lobektomi yapılan hastalarla, pnömenektomi yapılan hastaları karşılaştırdıkları bir çalışmada, ekshale edilen H₂O₂ konsantrasyonları ve idrar MDA seviyelerinin lobektomi grubunda daha yüksek olduğunu göstermiştir (7). Pnömenektomi yapılanlara oranla bu yüksek seviyede oksidatif stres, lobektominin daha manipülasyon gerektiren bir cerrahi işlem olmasına ve bırakılan lobun pnömonektomi sonrası boş kalan kaviteye göre oksidatif strese daha yatkın olmasına bağlanmıştır.

ROM oluşumu ve oksidatif hasarın başta Akut Solunum Sıkıntısı sendromu (ARDS) olmak üzere bazı akciğer hastalıklarının başlangıç döneminde ve ilerlemesinde rol oynadığı hem klinik hem de hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (8). ARDS'li hastaların plazmalarında yüksek oranda lipid peroksidasyon ve protein oksidasyon ürünü ile artmış ksantin oksidaz seviyeleri tespit edilmiştir (9). Ayrıca ARDS'li hastalarda ek prooksidan etki olasılığı açısından hidroksil radikali oluşumunda katalizör olan demirin kullanımında da artış tespit edilmiştir (10). Oksidatif stres yönüne bozulan bu denge TAV'ye bağlı artmış oksidatif stresin oluşturacağı hasarın da temelinde yatmaktadır.

Akciğer ameliyatlarında cerrahi görüşü artırmak, işlemleri kolaylaştırmak için TAV oldukça sık uygulanan bir yöntemdir. Bu mevcut fizyolojiyi zorlayan yöntemin pek çok sistem üzerinde etkisi gösterilmiştir. TAV'nun oksidatif stres üzerine olan etkisi sınırlı sayıda çalışmada incelenmiştir. Bu konudaki ilk çalışma Misthos ve ark. (6) tarafından 2005 yılında yayınlanmıştır. Araştırmacılar opere edilen küçük hücreli olmayan akciğer kanserli ve minör göğüs travması olan 212 hastayı reekspansiyon-reperfüzyon hasarı açısından prospektif olarak incelemişlerdir. Hastalar TAV yapılan ve yapılmayanlar, ayrıca

lobektomi ve pnömonektomi yapılanlar olarak gruplandırılmış, tüm bu hastalar da minör göğüs travması olan hastalarla karşılaştırılmıştır. TAV akciğer ventilasyonu ile lobektomi yapılan tüm hasta gruplarında, diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere oksidatif stresin göstergesi olan malondialdehid plazma seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Yine istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere TAV'nin süresi ile oksidatif stresin büyüklüğü birbirleriyle ilişkili çıkmıştır. Sonuç olarak, akciğer reekspansiyonunun ciddi derecede oksidatif stresi proveke ettiğini, oksidatif stresin büyüklüğünün TAV süresi ile ilişkili olduğunu, akciğer kanserli hasta grubunun normal popülasyona göre daha fazla serbest oksijen radikali ürettiğini ve tümör rezeksiyonu ile organizmadan büyük bir oksidatif stres kaynağının uzaklaştığını bildirmişlerdir.

Chen ve ark. (11), video asiste torakoskopik cerrahi geçiren hastalarda TAV'den iki akciğer ventilasyonuna dönülmesinin masif süper oksit oluşumuna neden olduğunu, antioksidan mekanizmalarla ve akciğerdeki ekstra vasküler akciğer sıvısında ve intratorasik kan akımında oluşan değişikliklerle buna karşı koyulmaya çalışıldığını, kanser ve travma hastaları gibi yetersiz antioksidan kapasitesi olan hasta grubunda ciddi oksidatif hasar oluşturabileceğini söylemişlerdir.

Aynı araştırmacılar daha sonra, torasik cerrahi geçiren hastalarda izofluran ve propofol olmak üzere anestezi ajanları karşılaştırdıkları başka bir çalışmada, her iki grupta da oksidatif strete artış tespit etmişler ancak bunun propofol grubunda daha az olduğunu ve kısıtlı antioksidan kapasitesi olan hasta grubunda propofol kullanımının daha yararlı olabileceğini bildirmişlerdir (12). Tüm bu çalışmalarda TAV'nin oksidatif strese yol açmasında esas mekanizma olarak iskemi-reperfüzyon hasarı öne sürülmüştür.

Bizim çalışmamızda da hastalar, uygulanacak anestezi yöntemine göre iki gruba ayrılıp, TAV ile lobektomi yapılan iki hasta grubunda da oksidatif stresin zamanla arttığı gösterilmiştir. Bazal MDA seviyeleri arasında anlamlı fark olmayan bu iki grupta grup içi diğer tüm örnekler bazale göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Akciğer rezeksiyonu ve TAV sonrası oksidatif stres artışından sorumlu tutulan mekanizma iskemi-reperfüzyon hasarıdır. Bu hasar sonucu oluşan oksidatif stresin kardiyovasküler komplikasyonlarla beraberliği de gösterilmiştir ve akciğer hasarına yol açan bir dizi olayın tetikleyicisi olduğu da bilinmektedir (13). Bütün bu bilgilere rağmen bu oksidatif stresi ve buna bağlı akciğer hasarı ya da sistemik komplikasyonları azaltmaya yönelik çalışma sayısı oldukça azdır. Bizim çalışmamızda propofol ve remifentanil ile total intravenöz anestezi yapılan grup ile sevofluran ile genel anestezi uygulanan gruptaki pulmoner ve periferik venöz kan örneklerinde oksidatif stres farklılıkları araştırıldı. Gruplar arasında bazal MDA ve TAV sonrası pulmoner ven MDA değerleri açısından istatistiksel

olarak anlamlı fark yok iken, sevofluran grubunda propofol grubuna göre TAV sonrası periferik venden yapılan ölçümlerde serum MDA düzeylerinin daha düşük; propofol grubunda ise reoksijenizasyon sonrası 20. dakikadaki periferik venden yapılan ölçümlerde serum MDA düzeylerinin sevofluran grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Propofol ile yapılan çok sayıda *in vivo* ve *in vitro* çalışmada oksidatif stresi azaltıcı antioksidan özellikleri ortaya konmuştur. Propofolün antioksidan özelliklerinin yapısal olarak α tokoferol, butilat hidroksitoluen ve butilat hidroksianizole benzemesine bağlı olabileceği öne sürülmüştür (14). Sevofluran ve propofolün oksidatif stres üzerine etkileri açısından yapılan çalışmalarda propofolün antioksidan etkileri ile birlikte sevofluran ve diğer inhalasyon anesteziplerinin oksidatif stresi artırıcı etkileri de dikkati çekmektedir. Sevoflurana bağlı oluşabilecek oksidatif strete temel mekanizmanın alveolar makrofajların proenflamatuvar sitokin salınımını artırmalarına bağlanmıştır. Bu olay mekanik ventilasyon altında volatil anestezi ajanlarının inhalasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Volatil anesteziplerin kullanılması ile ratlarda çeşitli sitokinlerin arttığı gösterilmiştir (7). Ancak volatil anesteziplerden sevofluranın oksidatif stres üzerine artırıcı etkilerinin olmadığı, hatta MDA düzeylerindeki artışı diğer volatil ajanlarla kıyaslandığında baskılandığına dair çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmada propofol ve sevofluran kullanımının oksidatif stres üzerinde farklı zaman dilimlerinde birbirlerine göre daha iyi sonuçlar ortaya çıkardığı gösterilmiştir. Sevofluran grubunda TAV sonunda, propofol grubunda ise reoksijenizasyon sonrası dönemde oksidatif stres açısından daha olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Reoksijenizasyon sonrası oluşan fark, tüm TAV uygulanacak hastalarda ama özellikle antioksidan kapasitesi sınırlı olan kanserli hastalarda propofolü sevoflurana göre daha kullanışlı hale getirmektedir. Sevofluranda TAV sonu elde edilen düşük oksidatif stres düzeyi, uzun dönemdeki etkilerinin araştırılmasına öncülük etmelidir. Volatil anesteziplerin kendi içlerinde ve propofole karşı TAV'nin oksidatif strese etkilerinin araştırıldığı ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

TAV akciğer ventilasyonu, iskemi-reperfüzyon-rekspansiyon hasarı temelinde oksidatif stres oluşturmaktadır. Oluşan oksidatif stresin akciğer hasarı yaptığı, organizmada pek çok olayın tetikleyicisi olduğu ve klinik etkiler bakımından kardiyovasküler komplikasyonlarla da ilişkili olduğu bilinmektedir. TAV yapılan hastalarda seçilen anestezi yöntemden bağımsız olarak oksidatif stres zamanla artmaktadır. Propofol ve remifentanil kullanılarak uygulanan total intravenöz anestezi toraks cerrahisinde sevofluran kadar güvenli ve etkili bir genel anestezi yöntemi değildir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Araştırmanın 2010 yılı Ocak-Haziran ayları arasında yapıldığı ve o dönemde etik kurul izni almak zorunluluğu olmadığı için etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: O.B., B.M.Y., **Konsept:** O.B., S.D., **Dizayn:** O.B., S.D., **Veri Toplama veya İşleme:** O.B., B.M.Y., **Analiz veya Yorumlama:** O.B., S.D., **Literatür Arama:** O.B., B.M.Y., **Yazan:** O.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Benumof JL. Conventional and differential lung management of one-lung ventilation. *Anesthesia for Thoracic Surgery*. 1995;406-432.
2. Kutlu CA, Williams EA, Evans TW, et al. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:376-380.
3. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am*. 1992;72:65-83.
4. Gothard J. Lung injury after thoracic surgery and one-lung ventilation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19:5-10.
5. Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, et al. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. *Anaesth Analg*. 2001;93:981-985.
6. Misthos P, Katsaragakis S, Milingos N, et al. Postresectional pulmonary oxidative stress in lung cancer patients. The role of one-lung ventilation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27:379-383.
7. Lases EC, Duurkens VA, Gerritsen WB, et al. Oxidative stress after lung resection therapy: A pilot study. *Chest*. 2000;117:999-1003.
8. Pittet JF, Mackersie RC, Martin TR, et al. Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1187-1205.
9. Quinlan GJ, Evans TW, Gutteridge JM. Oxidative damage to plasma proteins in adult respiratory distress syndrome. *Free Radic Res*. 1994;20:289-298.
10. Gutteridge JM, Mumby S, Quinlan GJ, et al. Pro-oxidant iron is present in human pulmonary epithelial lining fluid: implications for oxidative stress in the lung. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;220:1024-1027.
11. Cheng YJ, Chan KC, Chien CT, et al. Oxidative stress during 1-lung ventilation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132:513-518.
12. Huang CH, Wang YP, Wu PY, et al. Propofol infusion shortens and attenuates oxidative stress during one lung ventilation. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2008;46:160-165.
13. Cochrane CG, Spragg R, Revak SD. Pathogenesis of the adult respiratory distress syndrome. Evidence of oxidant activity in bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Invest*. 1983;71:754-761.
14. Tsuchiya M, Asada A, Maeda K, et al. Propofol versus midazolam regarding their antioxidant activities. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:26-31.

Overin Seröz Adenokarsinomları ve Seröz Borderline Tümörlerinde RAS/RAF/MEK/MAPK Yolağındaki Moleküler Değişikliklerin Araştırılması

Investigation of Molecular Changes in RAS/RAF/MEK/MAPK Pathway in Serous Adenocarcinomas and Serous Borderline Tumors of Ovary

© Cevriye Cansız Ersöz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Overin yüksek dereceli seröz adenokarsinomları, seröz borderline tümörleri ve benign lezyonlarında RAS/RAF/MEK/MAPK yolağında değişik basamaklarda olduğu bildirilen moleküller; MAP Kinaz (p38), c-Fos, c-Jun ve c-Myc'in immunohistokimyasal olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: On iki seröz borderline tümör, 41 yüksek dereceli seröz karsinom ve seröz papiller kistadenofibrom, seröz kistadenomlardan oluşan 19 olgu ile birlikte, toplam 72 olgu üzerinde p38, c-Myc, c-Jun ve c-Fos immunohistokimyasal boyamaları yapılmıştır.

Bulgular: c-Fos ile bordeline ve benign lezyonlarda olguların tamamında yaygın ve şiddetli boyanma izlenirken, seröz adenokarsinomların yalnızca 16'sında fokal ve hafif boyanma izlenmiştir ($p<0,05$). c-Myc ile seröz adenokarsinomların hiçbirinde nükleer boyanma izlenmezken, borderline tümörlerden dördünde hafif ve fokal boyanma saptanmış, benign tümörlerin ise 16 tanesinde farklı oranlarda boyanma görülmüştür. Nükleer boyanma yaygınlık ve şiddetinde her üç grupta arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). c-Jun ile borderline tümörlerin dördünde, seröz adenokarsinomların yedisinde ve benign tümör grubundaki sekiz olguda nükleer boyanma saptanmış, bu boyanmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. p38 ile borderline tümörlerin tamamında, benign tümörlerin 18'inde orta şiddette boyanma izlenirken, seröz adenokarsinomların sekizinde hafif boyanma izlenmiştir. Benign tümörler ve borderline tümörler ile seröz adenokarsinomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş ($p<0,05$); benign tümörler ve seröz borderline tümörler arasında fark izlenmemiştir.

Sonuç: Borderline seröz tümörlerde; p38, c-Myc ve c-Fos'un nükleer ekspresyonu, RAS/RAF/MEK/MAPK yolunun aktivasyonunu kanıtlayacak şekilde seröz adenokarsinomlardan istatistiksel olarak farklıdır. Pratik yaşamda, bu tümörlerin seröz adenokarsinomdan ayırlamayacağı durumlarda kullanılabilir gibi görünse de; bu çalışmaya dahil edemeyeceğimiz; düşük dereceli seröz adenokarsinomlardaki boyama paterni bilinmemektedir. Bu nedenle, büyük olgu serilerinde düşük dereceli seröz adenokarsinomların ve borderline tümörlerin benzer ekspresyon paternleri gösterip göstermediği araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Over, Seröz Tümörler, RAS/RAF/MEK/MAPK Yolağı

Abstract

Objectives: To investigate MAP Kinase (p38), c-Fos, c-Jun and c-Myc; in RAS/RAF/MEK/MAPK pathway by immunohistochemically in high grade serous adenocarcinomas, serous borderline tumors and benign lesions of the ovary.

Materials and Methods: Twelve serous borderline tumors, 41 high-grade serous carcinomas and 19 cases of serous papillary cystadenofibromas, serous cystadenomas; p38, c-Myc, c-Jun and c-Fos immunohistochemical staining were performed.

Results: In borderline and benign lesions, diffuse and severe staining was observed in all cases with c-Fos, whereas focal and mild staining was observed in only 16 of the serous adenocarcinomas ($p<0.05$). While nuclear staining was not observed in any of the serous adenocarcinomas with c-Myc, mild and focal staining was detected in four of the borderline tumors and 16 of the benign tumors. There was a statistically significant difference in nuclear staining between the three groups ($p<0.05$). Nuclear staining was detected in four borderline tumors, in seven serous adenocarcinomas and in eight cases in the benign tumor group with c-Jun. These stainings were not statistically significant. Moderate staining was observed in 18 of benign tumors and in all borderline tumors and mild staining in eight of serous adenocarcinomas. A statistically significant

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Cevriye Cansız Ersöz
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: cevriye80@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4961-6159
Geliş Tarihi/Received: 21.11.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 28.02.2020

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



difference was found between benign and serous borderline tumors and serous adenocarcinomas ($p<0.05$); there was no difference between benign tumors and borderline tumors.

Conclusion: In borderline serous tumors; the nuclear expression of p38, c-Myc and c-Fos is statistically different from serous adenocarcinomas that proves the activation of the RAS/RAF/MEK/MAPK pathway in borderline tumors. In practical life, although it may seem usable in the cases that these tumors cannot be separated from serous adenocarcinoma; that we could not include in this study; the staining pattern in low-grade serous adenocarcinomas is unknown. Therefore, it should be investigated in large case series whether low grade serous adenocarcinomas and borderline tumors show similar expression patterns.

Key Words: Ovary, Serous Tumors, RAS/RAF/MEK/MAPK Pathway

Giriş

Son yıllarda over kanseri kökenine ve moleküler patogeneze ilişkin önemli bilgiler sağlayan çok sayıda moleküler ve histopatolojik çalışma yayınlanmıştır. Primer over karsinomlarının patogenezinde rol alan karmaşık moleküler genetik yolları çözmek ve bu yolları histopatolojik sınıflandırma ile ilişkilendirmek amacıyla dualistik bir epitelyal over karsinogenezisi (tip I ve tip II tümörler) modeli önerilmiştir (1). 2014 yılında Dünya Sağlık Örgütü, over tümörlerinin histopatolojik sınıflandırmasını güncellemiştir. Buna göre, tip I tümörleri üç gruba ayrılır: i) endometrioid, berrak hücreli ve seromüsinöz karsinomları içeren endometriozis ilişkili tümörler; ii) düşük dereceli seröz karsinomlar (DDSK); ve iii) müsinöz kanser ve malign Brenner tümörleri. Tip II tümörler ise morfolojik ve immünofenotipik özelliklerine göre yüksek dereceli seröz karsinomlar (YDSK), karsinosarkomlar ve andiferansiye karsinomlardan oluşur (2). Tip I tümörler; over yüzeyindeki inklüzyon kistlerinden gelişirken, birçok tip II karsinom, fallop tüpündeki intraepitelyal karsinomlardan gelişir ve sonuç olarak over ve ekstraovaryan bölgelere yayılarak daha kötü bir klinik gidiş gösterir. Tip I karsinomlar düşük dereceli tümörlerdir ve indolent bir seyir gösterirler. İleri evre hastaların >75 'inde tip II tümörler saptanır. Tip II tümörler her zaman yüksek derecelidirler, hızlı gelişirler ve çok agresif seyredirler. Over kanserinden ölümlerin 90 'ını tip II tümörler oluşturur (3).

Düşük dereceli seröz karsinomlar (DDSK), atipik proliferatif seröz tümörlerden aşamalı bir şekilde gelişir. *KRAS*, *BRAF* ve *ERBB2* onkogenlerinde sekans mutasyonları ile karakterlidir, bu da MAP kinaz sinyal yolağının aktivasyonu ile sonuçlanır (4-6). 2014 Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında; borderline seröz tümörler i) seröz borderline tümör/atipik proliferatif seröz tümör; ii) seröz borderline tümör-mikropapiller varyant/noninvaziv düşük dereceli seröz karsinom olarak sınıflandırılırlar (2). Seröz borderline tümörler (SBT) seröz kistadenom veya adenofibrom ile birlikte görülebilir, overde sınırlı tümörler olup klinik gidişleri iyidir. Ancak zaman zaman peritoneal implantlar ve lenf nodülü tutulumu göstererek ileri evrede gözlenebilirler. DDSK ile benzer moleküler ve genetik değişiklikler gösterirler. Seröz borderline tümörlerin ve bunlardan geliştiği düşünülen DDSK'lerin ovaryan korteks ya da peritoneal yüzeyden köken aldığı düşünülmele

birlikte, bazı çalışmalar, atipik proliferatif seröz tümörlerin öncü lezyonu olarak tuba uterinada hiperplastik bir lezyonu yani papiller tubal hiperplaziyi tanımlamıştır (7).

MAP kinaz yolu, büyüme sinyallerinin çekirdeğe aktarılmasında kritik bir rol oynamakta ve sonuçta neoplastik dönüşüme katkıda bulunmaktadır. *KRAS* mutasyonları SBT'lerin ve DDSK'lerin üçte birinde görülür. *BRAF* mutasyonları ise SBT'lerin üçte birinde ve daha az oranda da DDSK'lerde görülür (8). YDSK'de en karakteristik moleküler değişiklik DNA kopya sayısı veya yapısal değişiklikler ve TP53 mutasyonudur. YDSK'lerin >96 'sının TP53 mutasyonlarına sahip olduğu bildirilmiştir (9,10). Geçtiğimiz birkaç yıl içinde ortaya çıkan over kanseri patogenezi konusundaki ana ilerlemelerden biri, birçok YDSK'nin tubadaki seröz tubal intraepitelyal karsinom olarak adlandırılan bir öncü lezyondan gelişmiş olduğunun gösterilmiş olmasıdır. Bu bulgu ilk olarak BRCA germline mutasyonu nedeniyle over kanseri riski yüksek olan hastalarda yapılmış olan risk azaltıcı salpingoofektomilerde saptanmıştır (11,12). Tubada bu öncü lezyonların saptanması fimbriaya özellikle dikkat çekerek, tubanın kapsamlı bir şekilde incelenmesi tekniğinin (SEE-FIM tekniği) ortaya konmasını sağlamıştır (13).

MAP kinazlar, "Mitogen-activated protein kinases" süper ailesinde yer alırlar. Ökaryotik hücrelerin tümünde mevcut olan bu proteinler hücre membranından çekirdeğe bilgi aktarılmasında büyük önem taşımaktadır. Bu sinyal iletimi kaskadları, embriyogenezis, yaşama, çoğalma, diferansiasyon ve apoptozis işlevlerinin düzenlenmesinde rol alır. MAP kinazlar üç ana gruba ayrılır; (14) 1. p38 MAP kinaz ailesi, 2. "hücre dışı sinyale bağlı kinaz (ERK)" ailesi, ve 3. "c-Jun NH2- terminal kinaz (JNK)" ailesi. ERK kaskadı büyüme faktörleri ile aktive olur ve hücre proliferasyonunda kritik öneme sahiptir. JNK ve p38 ise genotoksik ajanlar ve stres ile ortaya çıkan sitokinlerin etkisiyle büyüme arresti oluşturur (15). p38'in hücre siklusu düzenlemesindeki rolü yanı sıra onkogen kaynaklı yaşlanma, replikatif yaşlanma, farklılaşma ve DNA-hasar cevabı ile ilgili rolü de bilinmektedir. MAPK sitoplazmik substratlarını (hücre iskeleti elemanları, diğer protein kinazlar) ve/veya nükleusta transkripsiyon faktörlerini fosforilasyon yoluyla aktive eder ve hücrenin biyolojik cevabı oluşur. Nükleer transkripsiyon faktörleri, DNA replikasyonu ve hücre bölünmesi için görev yapan nükleus yerleşimli moleküllerdir. Bunların en önemlileri myc, jun ve fos molekülleridir.

Mycenin, hücre proliferasyonu, büyümesi, diferansiyasyonu ve apoptoziste önemli görevleri vardır. c-Myc amplifikasyonu meme, kolon, akciğer kansinomlarında bildirilmektedir. c-Fos geni hücrede herhangi bir uyarana karşı ilk yanıt veren genlerdendir. Bu gruba giren genler hücre büyümesi, çoğalması, farklılaşması ve apoptozis ile ilgili transkripsiyon faktörleridir (16). FOS proteinleri herhangi bir uyarana ilk yanıt veren genlerden olan c-Jun geninin ürettiği JUN proteinleri ile birlikte transkripsiyon faktör kompleksi Activator Protein-1 (AP-1) in komponentleri olarak işlev görürler. Bazı tümör tiplerinde c-Fos ve c-Jun düzeylerinin arttığı gösterilmiş ve bu artışın artan hücre çoğalmasının bir kanıtı olacağı için tümör gelişiminde önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (17). Büyüme faktörleri c-Fos'u ERK aktivasyonu yoluyla uyarır (18). c-Fos transkripsiyon büyüme faktörleri ile uyarıldıktan sonra hedef genlerin transkripsiyonunu aktive eder.

Bu çalışmada overin yüksek dereceli seröz adenokarsinomları, seröz borderline tümörleri ve benign lezyonlarında RAS/RAF/MEK/MAPK yolağında değişik basamaklarda olduğu bilinen moleküllerden; MAP Kinaz (p38), c-Fos, c-Jun ve c-Myc ekspresyonu araştırılmıştır. Tümörlü bloklardan elde edilen kesitlerde immünohistokimyasal olarak nükleer ve sitoplazmik boyanmaları arasındaki fark değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Olgu Seçimi ve Doku Mikroarray Bloklarının Hazırlanması

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda raporlanmış ooferektomimateriyalleri incelenmiştir. On iki serözborderline tümör (SBT), 41 (YDSK), 19 benignseröz lezyon (seröz papiller kistadenofibrom, seröz kistadenoma) olmak üzere toplam 72 olgu çalışma grubumuzu oluşturmuştur. Olgulara ait hematoksilen eozin (H.E.) boyalı kesitler ışık mikroskobu ile incelenmiş ve her olgu için tümörlü alanlar işaretlenmiştir. Bu işaretlenen tümör dokularından üçer kor alınarak doku "mikroarray" (TMA) blokları hazırlanmıştır. Bu bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler alınmış, birer kesit H.E. boyanmış, diğer kesitler immunohistokimyasal (İHK) boyamalarda kullanılmıştır.

İmmünohistokimyasal Antikorlar

p38 (Klon: sc-47694, 1/1500, SantaCruz), c-Myc (Klon: sc-52, 1/100, SantaCruz), c-Jun (Klon: sc-1694, 1/150, SantaCruz) ve c-Fos (Klon: sc-7973, 1/100, SantaCruz), Ventana i-View DAB Detection kit kullanılarak; Benchmark İHK otomatik boyama makinesi ile immunohistokimyasal boyama yapılmıştır. Tüm nükleer proteinler oldukları için nükleer boyanma spesifik kabul edilmiştir. Nükleer boyanmalar için olguları temsil eden tüm korlarda ayrı ayrı boyanma yaygınlığı Tablo 1'deki gibi skorlanmıştır.

Tablo 1: İmmünohistokimyasal değerlendirmede kullanılan skorlama değerleri

	Yaygınlık	Şiddet
0	Boyanma yok	Boyanma yok
+1	%1-25 oranında boyanma	Hafif şiddette boyanma
+2	%26-50 oranında boyanma	Orta şiddette boyanma
+3	%51-75 oranında boyanma	Şiddetli boyanma
+4	%76-100 oranında boyanma	-

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel inceleme aşamasında her olgu için alınan iki veya üç doku silindirlerinden en yüksek boyanma skoruna sahip olan dikkate alınmıştır. Verilerin istatistiksel değerlendirmeleri "SPSS 9.0 for Windows" bilgisayar programında gerçekleştirilmiştir. Yaş ve lokalizasyon değerlendirmesinde ki-kare testi kullanılmış, immünohistokimyasal markerların boyanma şiddetleri ve yaygınlıkları ise Kruskal-Wallis çoklu karşılaştırma testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. p<0,05 değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Klinik Bulgular

Çalışma grubunda yer alan toplam 72 olgu içerisinde 12 SBT olgunun yaş ortalaması 44,17 (26-65), 41 YDSK olgunun yaş ortalaması 57,49 (22-80) ve 19 benign lezyona sahip olguların yaş ortalaması 51,68 (29-87) bulunmuştur. İstatistiksel olarak bakıldığında SBT olguları ile YDSK olguları yaşları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0,05).

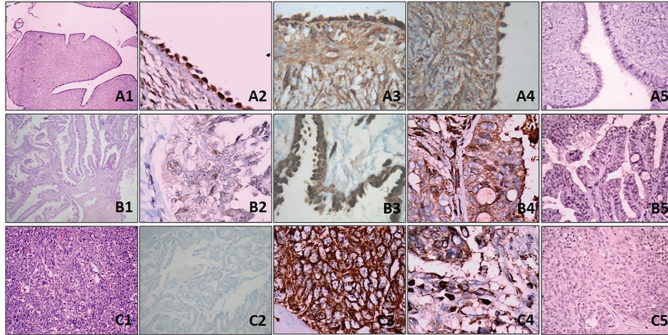
İmmünohistokimyasal Bulgular

c-Fos ile SBT ve benign lezyonlarda olguların tamamında yaygın ve şiddetli boyanma izlenirken, YDSK olgularının yalnızca 16'sında (16/41) ve fokal-hafif boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak Kruskal-Wallis çoklu karşılaştırma testinde, benign lezyonlar ve SBT ile YDSK'ler arasında nükleer boyanma şiddeti ve yaygınlık açısından anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0,05). c-Myc ile YDSK olgularının hiçbirinde nükleer boyanma izlenmezken (0/41), SBT tümörlerden dört tanesinde (4/12) hafif ve fokal boyanma saptanmış, benign tümörlerin ise 16'sında (16/19) farklı oranlarda boyanma görülmüştür. Nükleer boyanma yaygınlık ve şiddetinde her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,05). c-Jun ile SBT grubundaki dört olguda (4/12), YDSK grubundaki yedi olguda (7/41) ve benign tümör grubundaki sekiz olguda (8/19) nükleer boyanma saptanmış, bu boyanmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. p38 ile SBT'lerin tamamında (12/12), benign tümörlerin 18'inde (18/19) orta şiddette boyanma izlenirken, YDSK'lerin ise sekizinde hafif boyanma izlenmiştir. Benign tümörler ve SBT ile YDSK'ler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş (p<0,05); benign tümörler ve SBT'ler arasında fark izlenmemiştir. İmmünohistokimyasal boyamalar Tablo 2'de özetlenmiş ve Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tablo 2: İmmünohistokimyasal verilerin özeti

	c-Fos yaygınlık	c-Fos şiddet	c-Myc yaygınlık	c-Myc şiddet	c-Jun yaygınlık	c-Jun şiddet	p38 yaygınlık	p38 şiddet
Benign tümörler ort. ± SS	2,00±1,414	1,42±1,017	1,11±0,772	1,47±0,772	0,53±0,697	0,58±0,769	1,58±0,692	1,00±0,333
SBT ort. ± SS	1,83±0,937	1,25±0,452	0,42±0,669	0,58±0,900	0,42±0,669	0,42±0,669	2,08±0,669	1,08±0,289
YDSK ort. ± SS	0,41±0,547	0,39±0,494	0,00±0,000	0,00±0,000	0,17±0,381	0,17±0,381	0,83±0,495	0,78±0,419

SBT: Seröz borderline tümörler, YDSK: Yüksek dereceli seröz karsinom, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma



Şekil 1: A1-A5: Benign tümörler; A1: H.E. boyasında benign seröz kistadenofibrom (H.E.x10); A2: c-Fos ile kuvvetli nükleer boyanma izlenmiştir (c-Fosx40); A3: c-Myc ile izlenen nükleer boyanma (c-Mycx40); A4: c-Jun ile saptanan nükleer ve sitoplazmik boyanma (c-Junx40); A5: p38 ile izlenen nükleer ekspresyon (p38x20). B1-B5: SBT grubunda izlenen boyanmalar: B1: H.E.x10; B2: c-Fosx40; B3: c-Mycx40; B4: c-Junx40; B5: p38x20. C1-C5: YDSK'lerde izlenen boyanmalar: C1: H.E.x10; C2: c-Fosx40; C3: c-Mycx40; C4: c-Junx40; C5: p38x20

YDSK: Yüksek dereceli seröz karsinomlar

Tartışma

Seröz karsinomlar over kanserlerinin en sık görülen ve en ölümcül olan formudur. Over karsinomu gelişimindeki moleküler yolları belirlemek yeni tanısallık yaklaşım ve tedavi yaklaşımlarını oluşturabilmek için önemlidir.

DDSK'ler, SBT'lerden aşamalı bir şekilde gelişir ve *KRAS*, *BRAF* ve *ERBB2* onkogenlerinde mutasyonlar ile karakterlidir, bu da MAP kinaz sinyal yolağının aktivasyonu ile sonuçlanır (4-6). *KRAS* mutasyonu SBT'lerde ilk olarak Mok ve ark. (19) tarafından tanımlanmıştır. Chung-Liang Ho. (20) yaptığı çalışmada SBT ve komşu kistadenom komponentinde benzer şekilde *KRAS* ve *BRAF* mutasyonu saptanmıştır. SBT'lerden farklı olarak sitolojik atipik kistadenom epitelinde izlenmemiştir. Bu çalışma sonuçları *KRAS* ve *BRAF*'in tümör ilerlemesinde henüz morfolojik bulgular ortaya çıkmadan çok erken basamaklarda rol oynadığını düşündürmektedir. Buna göre bazı kistadenomların SBT'lerin prekürsör lezyonu olduğu anlaşılmaktadır. Yapılan çalışmalarda meme kanseri, kondrosarkom ve melanom hücrelerinde p38'in proliferatif rolü tanımlanmıştır. Bu çalışmalar, p38'in, stres cevabı ve hücre siklusunun durmasındaki rolünün aksine proliferatif bir fonksiyonu olduğunu göstermektedir (21-23). P38 MAPK'ların aktivasyonunun primer tümördeki

hücrelerin epitelyal-mezenkimal geçişine (EMT), istila ve göç kabiliyetlerinin kazanılmasına ve göç eden tümör hücrelerinin ekstrasözasyonuna katkıda bulunduğu bildirilen çalışmalar da mevcuttur (24). Çalışmamızda *RAS/RAF/MEK/MAPK* yolağındaki p38'in nükleer ekspresyonunun benign lezyonlarda ve SBT'lerde, YDSK'lerden farklı olarak yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Buradan yola çıkarak SBT gelişiminde *KRAS* ve *BRAF* mutasyonları ile aktive olan MAPK ailesinden p38 MAPK'nin aktive olduğu düşünülebilir. Ayrıca bazı benign seröz kistadenofibromların SBT'lerin prekürsör lezyonu olabileceği düşünüldüğü de desteklenmektedir.

Bu çalışmada nükleer transkripsiyon faktörü olan *c-Fos*'un benign tümörler ve SBT'lerde, YDSK'lere oranla daha yüksek ekspresyonu bulunduğu saptanmıştır. Yapılan bir fare modelinde *c-Fos*'un overyan kanser hücrelerinin adezyon özelliklerini değiştirerek metastazı önlediğini göstermektedir. Aynı zamanda, yüksek *c-Fos* ekspresyonu sergileyen düşük dereceli tümörlerde olumlu prognozun bir nedeni de olabileceği savunulmaktadır (25). Bizim çalışmamızda bu tezi destekleyen bir bulgu olarak overyan YDSK'lerde *c-Fos* aktivasyonu düşük bulunmuştur.

c-Myc amplifikasyonu meme, kolon, akciğer karsinomlarında bildirilmektedir. Bu çalışmada *c-Myc* ekspresyonuna bakıldığında, benign tümörlerde yüksek nükleer ekspresyon saptanmış; SBT'lerde daha az oranda izlenirken, YDSK'lerde nükleer ekspresyon gözlenmemiştir. Silverberg ve Sasano (26) yaptığı bir çalışmada *c-Myc* ekspresyonu immünohistokimyasal olarak incelenmiş, buna göre seröz ve müsinöz kistadenomlarda yüksek nükleer ekspresyon saptanmış, invaziv tümörlerde ise sitoplazmik boyanma elde edilmiş. Borderline tümörlerde ise intermediate paternde bir ekspresyon profili saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer bir bulgu olarak *c-Myc*'in benign lezyonlardan malign lezyonlara doğru nükleer ekspresyonunun azaldığı gözlenmiştir. Jin ve ark. (27) yaptığı bir çalışmada over kanseri tedavisinde kullanılan cisplatin direncinde *c-Myc* ekspresyonunun etkili olduğu söylenmiştir. Bir başka çalışmada da over kanser hücrelerinde *Myc* hedefli bazı potansiyel ilaçların etkinliği bildirilmiştir (28). *c-Myc* bu nedenle hedeflenmiş tedaviler için de potansiyel bir transkripsiyon faktörüdür.

Sonuç

Bu çalışma epitelyal over tümörlerini tip I ve tip II olmak üzere iki ana kategoriye ayıran ve bunların farklı moleküler

yolaktan geliştiğini savunan teoriyi destekleyen sonuçlar vermiştir. Bizim çalışmamızda da SBT'lerde p38 MAPK yolağının aktive olduğu saptanmıştır. Ancak SBT'lerde nükleer ekspresyon artışı saptadığımız p38'in çalışmamıza dahil edemediğimiz düşük dereceli seröz adenokarsinomlardaki ekspresyon durumu bilinmemektedir; ki bu, çalışmanın en kısıtlı kaldığı yönüdür. Düşük dereceli seröz adenokarsinomların da yer aldığı daha geniş olgu serilerini içeren çalışmalar ile bu karsinogenez aşamalarının araştırılması faydalı olacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu makale 2008 yılında yapılmış, asistanlık tezidir. O dönem için yalnızca AÜTF Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı kürsü kurulu kararı ile onay almış ve yapılmıştır. Bunun dışında herhangi bir birimden etik kurul onayı veya kararı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Shihle M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol.* 2004;164:1511-1518.
- Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH eds 4. IARC; Lyon, France: 2014. WHO classification of tumours of female reproductive organs
- Kurman RJ, Shihle M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis; Revisited, Revised, and Expanded. *Am J Pathol.* 2016;186: 733-747.
- Singer G, Oldt R, Cohen Y, et al. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *J Nat Cancer Inst.* 2003;95:484-486.
- Kuo KT, Guan B, Feng Y, et al. Analysis of DNA copy number alterations in ovarian serous tumors identifies new molecular genetic changes in low-grade and high-grade carcinomas. *Cancer Res.* 2009;69:4036-4042.
- Pohl G, Ho CL, Kurman RJ, et al. Inactivation of the mitogen-activated protein kinase pathway as a potential target-based therapy in ovarian serous tumors with KRAS or BRAF mutations. *Cancer Res.* 2005;65:1994-2000.
- Kurman RJ, Vang R, Junge J, et al. Papillary tubal hyperplasia: the putative precursor of ovarian atypical proliferative (borderline) serous tumors, noninvasive implants, and endosalpingiosis. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:1605-1614.
- Jones S, Wang TL, Kurman RJ, et al. Low-grade serous carcinomas of the ovary contain very few point mutations. *J Pathol.* 2012;226:413-420.
- Howitt BE, Hanamornroongruang S, Lin DI, et al. Evidence for a dualistic model of high-grade serous carcinoma: BRCA mutation status, histology, and tubal intraepithelial carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2015;39:287-293.
- Patch AM, Christie EL, Etemadmoghadam D, et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature* 2015;521:489-494.
- Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol.* 2001;195:451-456.
- Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA.* 2006;296:185-192.
- Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:230-236.
- Platanias LC. Map kinase signaling pathways and hematologic malignancies. *Blood.* 2003;101:4667-4679.
- Cuadrado A, Nebreda AR. Mechanisms and functions of p38 MAPK signalling. *Biochem J.* 2010;429:403-417.
- Stachowiak MK, Sar M. Stimulation of adrenal medullary cells in vivo and in vitro induces expression of c-FOS protooncogene. *Oncogene.* 1990;5:69-73.
- Franchi A. Immunohistochemical detection of c-FOS and c-JUN expression in cartilaginous tumours of the skeleton. *Virchows Arch.* 1998;432:515-519.
- Cavigelli M, Dolfi F. Induction of c-FOS expression through JNK-mediated TCF/Elk-1 phosphorylation. *EMBO J.* 1995;14:5957-5964.
- Mok SC, Bell DA, Knapp RC, et al. Mutation of K-ras protooncogene in human ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. *Cancer Res.* 1993;53:1489-1492.
- Chung-Liang Ho. Mutations of BRAF and KRAS Precede the Development of Ovarian Serous Borderline Tumors. *Cancer Research.* 2004;64:6915-6918.
- Chen L, Mayer JA, Krisko TI, et al. Inhibition of the p38 kinase suppresses the proliferation of human ER negative breast cancer cells. *Cancer Res.* 2009;69:853-861.
- Halawani D, Mondeh R, Stanton LA et al. p38 MAP kinase signaling is necessary for rat chondrosarcoma cell proliferation. *Oncogene.* 2004;23:3726-3731.
- Recio JA, Merlino G. Hepatocyte growth factor/scatter factor activates proliferation in melanoma cells through p38 MAPK, ATF-2 and cyclin D1. *Oncogene.* 2002;21:1000-1008.
- Hari K, Koul, Mintu Pal, Sweaty Koul. Role of p38 MAP Kinase Signal Transduction in Solid Tumors. *Genes Et Cancer.* 2013;4:342-359.
- Oliveira-Ferrer L, Ro K, Hausteiner V, et al. c-FOS suppresses ovarian cancer progression by changing adhesion. *British Journal of Cancer.* 2014;110:753-763.
- Silverberg SG, Sasano H. Immunolocalization of c-myc oncoprotein in mucinous and serous adenocarcinomas of the ovary; *Hum Pathol.* 1992;23:491-495.
- Jing S, Xin C, Mingo MH Y, et al. miR-137 mediates the functional link between c-Myc and EZH2 that regulates cisplatin resistance in ovarian cancer. *Oncogene.* 2019;38:564-580.
- Nagarajae AB, Josepha P, Kovalenkob O, et al. Evaluating class III anti arrhythmic agents as novel MYC targeting drugs in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2018;151:525-532.

Thoracoscopic Lobectomy and Segmentectomy in Children

Çocuklarda Torakoskopik Lobektomi ve Segmentektomi

© **Ufuk Ateş¹**, © **Nil Yaşam Taştekin¹**, © **Ergun Ergün²**, © **Kutay Bahadır¹**, © **Gülnur Göllü¹**, © **Meltem Bingöl Koloğlu¹**, © **Tanju Aktuğ¹**, © **Hüseyin Dindar¹**, © **Aydın Yağmurlu¹**

¹Ankara University School of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey

²Sami Ulus Children's Hospital, Clinic of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: In the last decade, video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) is gaining broad popularity in pediatric surgery. The purpose of this study is to analyze the clinical and histopathological results of VATS in pediatric population in a minimum 1-year follow-up period.

Materials and Methods: All patients undergoing an elective lobectomy or segmentectomy with VATS were enrolled for the study. Medical charts of the enrolled patients were retrospectively evaluated and the data of the patients who met the inclusion criteria were extracted for the final analysis. Patients' demographics including gender and age, indications for VATS and past surgical history, preoperative investigations, comorbidities, intraoperative findings, operative data, postoperative course including any morbidity and mortality were recorded.

Results: There were 26 patients (13 males, 13 females). The main indication for VATS was congenital pulmonary airway malformation (10 patients). There were only two segmentectomies. The remaining 24 patients had undergone lobectomies. Only two patients had multi-lobectomies. In four patients, conversion to thoracotomy was required because of bleeding and inadequate exposure. The mean operation time was 107 mins. Chest tube was placed in all of the patients and removed between the postoperative 2nd and 10th days (median=4 days) and the average discharge time was 5.7 days (3-12 days).

Conclusion: VATS is a safe and effective surgical procedure not only for the adults but also for the pediatric population. It has low complication rates with faster recovery time especially for the pediatric cases that have malignancies.

Key Words: Child, Lobectomy, Minimal Invasive Surgery, Segmentectomy, Thoracoscopy

Öz

Amaç: Video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS), çocuk cerrahisinde son on yılda büyük popülerlik kazanmıştır. Bu çalışmanın amacı, pediatrik popülasyonda VATS'nin klinik ve histopatolojik sonuçlarını minimum 1 yıllık takip süresinde analiz etmektir.

Gereç ve Yöntem: VATS ile elektif lobektomi veya segmentektomi yapılan tüm hastalar çalışmaya alındı. Kayıtlı hastaların tıbbi çizelgeleri retrospektif olarak değerlendirildi ve dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların verileri analiz için çıkarıldı. Hastaların cinsiyet, yaş, VATS ve geçirilmiş cerrahi öykü endikasyonları, preoperatif incelemeler, komorbiditeler, intraoperatif bulgular, operatif veriler, herhangi bir morbidite ve mortalite dahil olmak üzere postoperatif seyri içeren demografik özellikleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 26 hasta (13 erkek, 13 kadın) dahil edildi. VATS için konjenital pulmoner hava yolu malformasyonu (10 hasta) ana endikasyondur. Sadece iki hastaya segmentektomi yapıldı. Kalan 24 hastaya lobektomi uygulandı. Sadece iki hastada multi-lobektomi yapıldı. Dört hastada kanama ve yetersiz görüş olması nedeniyle torakotomiye dönüldü. Ortalama ameliyat süresi 107 dakika idi. Tüm hastalara göğüs tüpü koyuldu ve ameliyat sonrası 2-10 gün (ortanca=4 gün) içerisinde çekildi ve ortalama taburcu süresi 5,7 gün (3-12 gün) idi.

Sonuç: VATS, sadece yetişkinler için değil aynı zamanda çocuklar için de güvenli ve etkili bir cerrahi işlemdir. Özellikle malignitesi olan pediatrik hastalarda komplikasyonu düşük, iyileşme süresi daha hızlı olan bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Lobektomi, Minimal İnvaziv Cerrahi, Segmentektomi, Torakoskopi

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Assoc. Dr. Gülnur Göllü, MD,
Ankara University School of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey
Phone: +90 505 502 56 97 E-mail: drggollu@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8163-2226

Received/Geliş Tarihi: 27.10.2019 Accepted/Kabul Tarihi: 23.12.2019

©Copyright 2020 Ankara University Faculty of Medicine
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.
All content are under CC BY-NC-ND license.



Introduction

With the development of the new technologies from early 1990s, less-invasive surgical procedures have been described in the pediatric surgery literature in regard to achieve less morbidity and mortality. Video assisted thoroscopic surgery (VATS) is one of these developments commonly used in pediatric surgery in the last decade (1-3).

The thoracoscopic surgical approach in children and adolescents was first introduced by Rodgers et al. (4) in 1979. Since then, "thoracoscopy" as a minimally invasive surgery, has been widely accepted as a strategy for establishing quick diagnosis and treatment due to its feasibility and safety (5-7). Nevertheless, it has not gained a widespread use in clinical practice. Although the major advantage of VATS is its minimal invasive approach to the thorax, it has still some disadvantage regard to long learning curve, availability of instruments and potential hazardous intraoperative complications. As a result, the literature contains scarce and inconclusive data about the efficacy and the success of VATS in pediatric population (8,9).

The indications for VATS in pediatric surgery vary in wide range from simple lung biopsies to major lobectomies for malignancies. Lobectomy by VATS has been controversial in terms of its indications, but its efficacy of managing lung diseases in children is well established (10-12). VATS lobectomy was first introduced in the 1990s and has subsequently been demonstrated to be safe and effective for the treatment of especially early-stage lung cancer (13). On contrary, it is indication and outcomes for other lung pathologies in children like cystic diseases or congenital abnormalities have not been well-established in the literature, yet. To our knowledge, this is one of the first studies in the literature, which has an in-depth outcome analysis of VATS in pediatric population with different indications.

Hence, the purpose of this study is to analyze the clinical and histopathological results of VATS in pediatric population and try to understand its efficacy and potential complications in a minimum 1-year of follow-up period.

Materials and Methods

Study Population

All patients undergoing an elective lobectomy or segmentectomy with VATS at the Pediatric surgery department of our university hospital between 2006 and 2016 were identified and retrospectively enrolled in the study population. The indication for VATS was concluded after proper medical preparation with consultations to the relevant departments and radiological analysis including chest-computed tomography (CT).

Patients were excluded if they underwent resection other than lobectomy or segmentectomy or they did not have regular follow-up visits or have prior chest surgery history. Patients who did not have a preoperative chest CT available for the analysis also were excluded from the study group. The medical charts of the enrolled patients were evaluated and the data of the patients who met the inclusion criteria were extracted for the final analysis. Finally, a total of 26 patients were evaluated for the final analysis.

The protocol of the study was approved by the institutional review board of our institution (12-716-17). Informed consent of the operation was obtained from all patients before surgery.

Surgical Procedure

All VATS were performed by two investigators who had considerable experience in pediatric thoracoscopic surgery. All procedures were conducted in a lateral decubitus position that was previously described in the literature. Selective one-lung ventilation was used in some older children and adolescents to allow ipsilateral lung collapse. In some children, an endotracheal tube was inserted into the contralateral main bronchus to achieve ipsilateral lung collapse.

In short, VATS was carried out using a rigid 5-mm-diameter thoracoscopy (30 degrees, Olympus corp., Lake Success, N.Y.) through three or four trocar ports 1.0-cm-long skin incision). One chest tube was placed at the end of the procedure, but this tube was removed if no air leak was recognized and the daily output was less than 200 mL. For the excision of the hydatid cysts, an endobag was used. After freeing the lung segment in which the cysts was present, the segment was put into an endobag and the endobag was carried out through the working portal. Patients with no main complications were discharged from the hospital.

Study Parameters

Data from each patient were collected by a blinded investigator regarding the patient demographics including gender and age, medical history including indications for VATS and past surgical history, preoperative investigations, comorbidities, intraoperative findings, operative data, postoperative course including any morbidity and mortality. The indications for VATS were grouped in three categories including congenital malformations, cystic pathologies and malignancies. The total duration of surgery and the lobectomy or segmentectomy regions were recorded for each patient and complications were noted, if any. In the postoperative period, duration of the hospital stay and duration of the chest tube application were recorded for each patient. All patients had histopathological examination and their pathology reports were also recorded for the final outcome analysis.

Results

From 2006-2016, a retrospective review was done for 33 pediatric patients who underwent lobectomies and segmentectomies. Twenty-six patients underwent thoracoscopic approach while remaining seven were managed by thoracotomy. In the thoracoscopy group there were 13 boys (50%) and 13 (50%) girls. The ages of the patients were between 14 days and 17 years (median=12 months). The prediagnosis before VATS were congenital pulmonary airway malformation - CPAM (10 patients), pulmonary sequestration (four patients), neoplasms (two patients one with benign and one with malignant), cyst hidatid of lungs (two patients) (Figure 1), spontaneous pneumothorax (three patients who had bullous lesion at pulmonary lobe) (Figure 2), bronchogenic cyst (five patients). There were only two segmentectomies (one left posterobasal and one right apical segment). The remaining 24 patients had undergone lobectomies. Only two patients had multi-lobectomies. The reasons for these multi-lobectomies were cyst hidatid (right and left lower lobes) and CPAM (bilobectomy superior), respectively.

In four patients (4/26), conversion to thoracotomy was required (15.4%); because of inadequate exposure due to bleeding. In children undergoing thoracoscopic surgery, blood transfusion was not required during or after the operation. The operation time was between 45 and 210 minutes (mean: 107 mins). Chest tube was placed all of the patients and removed on between postoperative 2-10 days (median=4 days) and the average discharge time was 5.7 days (3-12 days). No mechanical ventilation was required after surgery in any patient. Pathologic examination revealed CPAM in 13 patients, pulmonary

sequestration in five patients, bullous lesions in two patients, hydatid cystic lesion in two patients, Ewing's sarcoma in two patients, bronchogenic cyst in one patient and Wilms tumor metastasis in one patient. No bronchopleural air leak requiring intervention was seen in any patient.

Thoracotomy was performed in seven patients. There were six males and one females. Five lobectomies (three left upper lobes, one right middle lobe and one right lower lobe) and segmentectomies (two right lower lobes) and two segmentectomies were performed. The median age was 50 months (1 month-12 years). Median chest tube removal was 5 days (3-12 days). Median length of hospital stay was and 10 days (4-18days). Results are showed in Table 1.

Discussion

In the literature, the effectiveness and safety of VATS in pediatric population is still a matter a debate and the guides for clear-cut indications is still lacking (14,15). Though, VATS has been proved to be used widely in many circumstances, the outcomes for pediatric population has to be analyzed with long-term follow-ups (16-18). With increasing experience of VATS, more case series with larger study groups has been published in the literature (5,19,20). Hence, the current study is one of the first studies in the literature with 10 years of experience of VATS and a minimum 1-year of follow up.

As previously mentioned, lobectomy by VATS has been controversial in terms of its indications, but its efficacy of managing lung diseases in adult and pediatric population except malignant diseases is well established in the literature (21). In 2003 studies by Albanese et al. (22) and Rothenberg

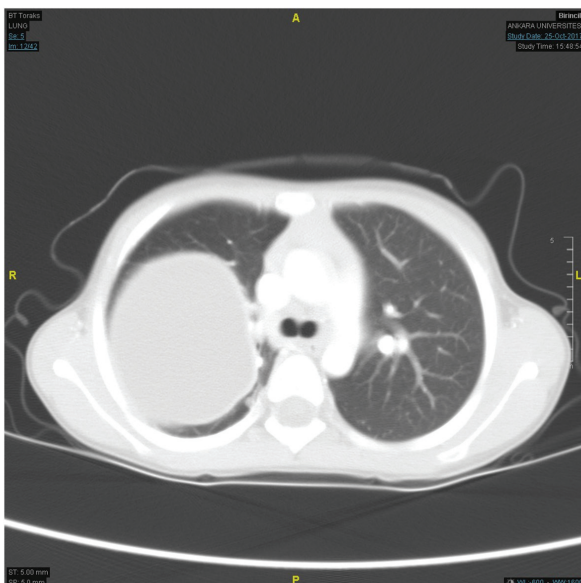


Figure 1: CT scan of cyst hydatid
CT: Computed tomography

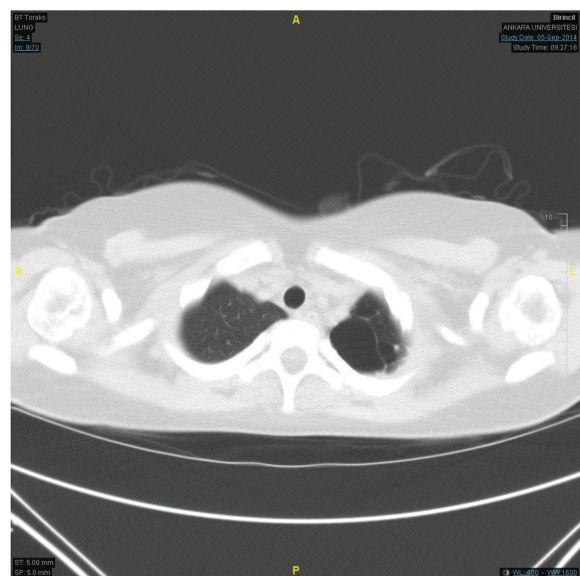


Figure 2: CT scan of spontaneous pneumothorax
CT: Computed tomography

Table 1: The demographics of the study group with site of lobectomies and conversion rate

T H O R A C O S C O P Y	Gender	Median	Lobectomy vs Segmentectomy	Site of lobectomy		Site of segmentectomy		Hospital stay	Conversion to thoracotomy
				Right	Left	Right	Left		
	13 F 13 M	12 months (14 days-17 years)	24 vs 2	5 upper 4 middle 5 lower 1 middle	8 lower 5 upper	1 apical segment	1 posterobasal	5.7 days (3 days-12 days)	4/26 (15.4%)
T H O R A C O T O M Y	6 M 1 F	50 months (1 months-12 years)	5 vs 2	- 1 lower	3 upper	2 lower	none	10 days (4 days-18 days)	-

M: Male, F: Female

(23) it was reported that VATS lobectomy had enough safety and efficacy of even in infants and children, whose diagnosis included pulmonary sequestration, congenital adenomatoid malformation, severe bronchiectasis, congenital lobar emphysema and malignancy. The authors who is Seong et al. (24), emphasized the prevention of the inherent morbidity of a major thoracotomy incision and a reduction in pain resulting in early recovery with a short hospitalization. Our indications in the current study are consistent with the literature. The indications of VATS in pediatric population in the current study have a wide and safe margin ranging from congenital malformations and cystic pathologies to most of the thoracic malignancies. Our experience concerning the pros and cons of VATS lobectomy in pediatric population, suggested the advantages of the procedure in terms of the function and healing degree over conventional thoracotomy. Therefore, we believe that more training on technical aspects of VATS should be performed with more clinical experience in order to increase the indicative effectiveness of this surgical procedure.

The conversion to thoracotomy from VATS is one of the most commonly encountered problems of this minimal-invasive surgical approach. In the literature, very few studies have specifically examined VATS conversions, especially predictors of conversion (25). The scarce conversion data in the literature revealed that, different case series had different conversion rates ranging from as low as to 4% to as high as 30% with an average

percentage of 20. It is generally accepted in the literature that most commonly seen reasons for conversion is emergency conditions like as vascular injuries or elective problems due to a technically difficult dissection of a malignant, fibrotic, highly vascular tissue (26). Rothenberg et al. (27) argues that one of the reasons to is bleeding for conversion thoracotomy because of the large pulmonary vessels and the small chest cavity. In a study by Gazala et al. (26), a classification system for the VATS conversion for lobectomy surgeries has been proposed. Seong et al. (24) reported to reasons of conversion thoracotomy which is lower body weight, failure of single-lung ventilation and preoperative pneumonia history. The authors have classified conversions into vascular injuries; anatomic reasons, such as adhesions, bulky, or sticky lymph nodes; and technical issues, such as stapler misfire or equipment failure. The analysis of this classification of conversion revealed that 41% of conversions were due to vascular injuries, and only 9% of conversions were due to bulky or sticky lymph nodes. Although their reported mortality was low, the length of stay was longer for patients requiring conversion to thoracotomy (26). On contrary, in another study by Park (28) analyzing the unplanned conversions for VATS lobectomy, over 40% of conversions was due to hilar nodal fibrosis and hilar adhesions. Similar to Gazala et al. (26) study, this conversion to thoracotomy was associated with increased operative time and length of stay. In our study, the conversion rate was 15.4% (4/26) which is below the average

rate of the literature. In the current study, all 4 conversions were due to excessive bleeding and inadequate exposure, which is consistent with the literature. All these four cases also had prolonged operation time and hospitalization period, which is also consistent with the literature. We believe that, our low conversion rate in comparison with the literature is due to the 10-years of experience for VATS. So, in order to decrease the conversion rate, the surgical skills must be developed with more training.

When we compare our data of thoracotomy and thoracoscopic procedures; independently from underlying disease; hospital stays were longer in thoracotomy group. The chest tube removal time was similar; though the patients in thoracoscopy group did not have a large thoracotomy scar and the risk of musculoskeletal complications that may arise from thoracotomy.

The management of malignancy with VATS has been a controversial issue in the literature due to high complication rates and morbidity (14,20). The efficacy of multi-modal treatment options including prospective chemotherapies and radiotherapy with surgical treatment for mediastinal malignant tumors seems to support the efficacy of the thoracoscopic approach. Nevertheless, there is still no gold standard approach for these thoracic or mediastinal masses in the pediatric population. In a study by Smith et al. (29) the rapid postoperative recovery after VATS was implicated which permits patients to undergo an immediate postoperative chemoradiotherapy in comparison with conventional thoracotomy. In the literature, it is also generally accepted that a tumor size of less than 8 cm in diameter without metastasis is considered to be a prognostic factor of effective VATS for the pediatric population (29). So, it is generally accepted in the literature that, a tumor size of greater than 10 cm is considered not suitable for an effective VATS and the prognosis could be worse for these cases. In our study, only three patients with malignant neoplasms had undergone VATS. One of these patients had malignancy of Wilms tumor metastasis and the other two had Ewings sarcoma. Our VATS experience of 10 years revealed that VATS has a great potential for malignancies in selected pediatric patients. So, consistent with the literature, VATS is a safe and effective approach for these malignant thoracic or mediastinal masses in pediatric population but should be carefully handled in un-experienced surgeons.

Study Limitations

There are some limitations for the current study. First, this is a retrospective review of case series. An in-depth analysis of these cases prospectively must be performed in future studies. And also, our case series did not have enough number of cases for each indication. So more different cases with more power should be analyzed in order to have more accurate outcomes in future studies.

Conclusion

VATS is a safe and effective surgical procedure not only for the adults but also for the pediatric population. Although, it seems to have a high conversion rate, in experienced hands, it has low complication rates with faster recovery time especially for the pediatric cases who have malignancies.

Ethics

Ethics Committee Approval: The protocol of the study was approved by the institutional review board of our institution (12-716-17).

Informed Consent: Informed consent of the operation was obtained from all patients before surgery.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: U.A., G.G., T.A., M.B.K., H.D., A.Y., Concept: E.E., K.B., N.Y.T., Design: U.A, G.G., Data Collection or Processing: K.B., N.Y.T., Analysis or Interpretation: U.A., E.E., G.G., Literature Search: M.B.K., A.Y., Writing: H.D., T.A., U.A., G.G., E.E.

Conflict of Interest: The authors report no proprietary or commercial interest in any product mentioned or concept discussed in this article.

Financial Disclosure: No financial assistance was received to support this study.

References

1. Baysungur V, Tezel C, Okur E et al. Quality of life assessment six months after lobectomy for lung cancer: video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2010;19:207-212.
2. Gilbert JC, Powell DM, Hartman GE, et al. Video-assisted thoracic surgery (VATS) for children with pulmonary metastases from osteosarcoma. *Ann Surg Oncol*. 1996;3:539-542.
3. Yagmurlu A, Aktug T. Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) in the management of complicated pneumonia in children. *J Pediatr Surg*. 2001;36:1875.
4. Rodgers BM, Moulder PV, DeLaney A. Thoracoscopy: new method of early diagnosis of cardiac herniation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1979;78:623-625.
5. Liu HP, Chang CH, Lin PJ, et al. Thoracoscopic management of effusive pericardial disease: indications and technique. *Ann Thorac Surg*. 1994;58:1695-1697.
6. Kogut KA, Bufo AJ, Rothenberg SS, et al. Thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis in children. *J Pediatr Surg*. 2000;35:1576-1577.
7. Kraus DH, Saenz NC, Gollamudi S, et al. Pediatric rhabdomyosarcoma of the head and neck. *Am J Surg*. 1997;174:556-560.
8. Koizumi K, Tanaka S, Haraguchi S, et al. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery for primary lung cancer: experiences based on provisional indications. *Surg Today*. 1998;28:36-40.
9. Spurbek WW, Davidoff AM, Lobe TE, et al. Minimally invasive surgery in pediatric cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:340-343.
10. Crisci R, Droghetti A, Migliore M, et al. Video-assisted thoracic lobectomy for lung cancer in Italy: the 'VATS Group' Project. *Future Oncol*. 2016;12:9-11.

11. Jing X, Lin Y, Zhang B, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy mitigates adverse oncological effects of delayed adjuvant chemotherapy for nonsmall cell lung cancer patients. *J BUON*. 2016;21:1524-1529.
12. Samancilar O, Akçam TI, Kaya SO, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) right upper lobectomy for non-small-cell lung cancer with an azygos lobe. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2016;13:373-374.
13. Daniels LJ, Balderson SS, Onaitis MW, et al. Thoracoscopic lobectomy: a safe and effective strategy for patients with stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:860-864.
14. Peng J, An S, Wang HP, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy for lung cancer versus thoracotomy: a less decrease in sVEGFR2 level after surgery. *J Thorac Dis*. 2016;8:323-328.
15. Polastri M, Dell'Amore A, Dolci G, et al. Dyspnea and Fatigue Following Video-assisted Thoracic Surgery for Pulmonary Lobectomy: Measuring Scales to Optimize the Allocation of Resources. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129:2139-2140.
16. Amore D, Curcio C. Steps in the development of a VATS lobectomy program. *J Vis Surg*. 2017;3:104.
17. Sawant A, Mankar H, Chatterjee A, et al. VATS Versus Open Lobectomy: Need for a Prospective Trial. *Ann Thorac Surg*. 2017;103:690-691.
18. Tcherveniakov P, Bogdan C, Chaudhuri N. Crossing the bridge to VATS lobectomy. *Ann R Coll Surg Engl*. 2017;99:650-652.
19. Alam NZ, Flores RM. Extended video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy. *Minerva Chir*. 2016;71:67-71.
20. Kamel MK, Nasar A, Stiles BM, et al. Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy Is the Preferred Approach Following Induction Chemotherapy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2017;27:495-500.
21. Sihoe AD. Uniportal video-assisted thoracic (VATS) lobectomy. *Ann Cardiothorac Surg*. 2016;5:133-144.
22. Albanese CT, Sydorak RM, Tsao K, et al. Thoracoscopic lobectomy for prenatally diagnosed lung lesions. *J Pediatr Surg*. 2003;38:553-555.
23. Rothenberg SS. Experience with thoracoscopic lobectomy in infants and children. *J Pediatr Surg*. 2003;38:102-104.
24. Seong YW, Kang CH, Kim JT, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy in children: safety, efficacy, and risk factors for conversion to thoracotomy. *Ann Thorac Surg*. 2013;95:1236-1242.
25. Blasberg JD, Seder CW, Levenson G, et al. Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy for Lung Cancer: Current Practice Patterns and Predictors of Adoption. *Ann Thorac Surg*. 2016;102:1854-1862.
26. Gazala S, Hunt I, Valji A, et al. A method of assessing reasons for conversion during video-assisted thoracoscopic lobectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;12:962-964.
27. Rothenberg SS, Middlesworth W, Kadennhe-Chiweshe A, et al. Two decades of experience with thoracoscopic lobectomy in infants and children: standardizing techniques for advanced thoracoscopic surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2015;25:423-438.
28. Park BJ. Reply to Letter: "Long-term Survival Based on the Surgical Approach to Lobectomy for Clinical Stage I Nonsmall Cell Lung Cancer: Comparison of Robotic, Video-assisted Thoracic Surgery, and Thoracotomy Lobectomy". *Ann Surg*. 2018;267: e34-e35.
29. Smith TJ, Rothenberg SS, Brooks M, et al. Thoracoscopic surgery in childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24:429-435.

Santral Sinir Sistemi Teratomlarının SEER Veritabanında Epidemiyolojik Analizi

Epidemiological Analysis of Central Nervous System Teratomas in SEER Database

© Ercan Bal¹, © Recep Öztürk², © Burak Bahadır³, © Ömer Faruk Türkoğlu³, © Mahmut Nedim Aytekin⁴

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³Ankara Şehir Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Teratomlar, santral sinir sisteminin nongernimomatöz germ hücreli tümörlerindedir. Bu çalışmanın amacı santral sinir sistemi teratomlarının epidemiyolojik özelliklerini incelemek idi.

Gereç ve Yöntem: Amerika Birleşik Devleti Ulusal Kanser Enstitüsü (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) (SEER) veritabanı kullanılarak santral sinir sistemi teratomları dekadlara ve lokalizasyonuna göre ayrıldı ve istatistiksel olarak demografik veriler retrospektif olarak analiz edildi.

Bulgular: Teratom tanısı alan 422 hasta SEER veri tabanında bulunmuştur. Hastaların %69'unun (n=293) benign, %31'inin (n=129) malign histolojik karakterde olduğu tespit edilmiştir. Malign teratomların %87,6'sı (n=113/129) ilk iki dekada görülmektedir. Benign teratomların ise %56,7'si (n=166/293) hayatın ilk 3 dekadında görülmektedir. Beynin lobları arasında en sık frontal lobda (%9,7) yerleşmektedir. Teratomların pineal bölgede bulunma oranı %16,4 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Teratomlar en sık ilk iki dekada görülürler ve tüm teratomların yaklaşık üçte ikisi benigndir. Teratomlar beyin loblarından en sık frontal loba yerleşme eğiliminde iken, en sık ekstraaksiyel yerleşim yeri pineal glanddır.

Anahtar Kelimeler: Germ Hücreli Tümörler, İntrakranial Tümörler, Pineal Gland, Santral Sinir Sistemi, Teratom

Abstract

Objectives: Teratomas are nongernimomatous germ cell tumors of the central nervous system. The aim of this study was to investigate the epidemiological features of central nervous system teratomas.

Materials and Methods: Central nervous system teratomas were separated according to decades and localization using the United States National Cancer Institute [Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER)] database and demographic data were statistically analyzed retrospectively.

Results: Four hundred and twenty-two patients diagnosed with teratoma were found in the SEER database. It was determined that 69% (n=293) of the patients had benign and 31% (n=129) had a malignant histological character. 87.6% (n=113/129) of malignant teratomas were detected in the first two decades. 56.7% (n=166/293) of benign teratomas were found in the first 3 decades of life. Among the lobes of the brain, teratomas are most frequently located in the frontal lobe (9.7%). The rate of teratomas in the pineal region was found to be 16.4%.

Conclusion: Teratomas are frequently seen in the first two decades and approximately two-thirds of all teratomas are benign. While teratomas tend to localize from the brain lobes to the frontal lobe, the most common extra-axial localization is the pineal gland.

Key Words: Germ Cell Tumor, Intracranial Tumor, Pineal Gland, Central Nervous System, Teratoma

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Ercan Bal,
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 505 377 65 12 E-posta: drercanbal@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0138-2090
Geliş/Received: 09.04.2020 Kabul/Accepted: 21.05.2020

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Germ hücreli tümörler (GHT) çoğunlukla çocuklarda görülen ve gonadal hücrelerden derive olan tümörlerdendir. Santral sinir sistemi (SSS) GHT'lerin ikinci en sık yerleşim yeridir (1). Dünya sağlık örgütü GHT'leri germinomlar ve non-germinomatöz GHT (NGGHT) olarak sınıflamaktadır. İntrakranial GHT'lerin %70-80'ini germinomlar %20-30'unu ise NGGHT ler oluşturur. Germinomlar genellikle hayatın ikinci dekadında tanı alsada, NGGHT'ler germinomlara kıyasla hayatın erken evrelerinde daha az görülürler (2). Teratomlar, embriyonel karsinomlar, yolk sak tümörler, koryokarsinomlar ve miks tümörler ile beraber NGGHT sınıfı içerisinde değerlendirilirler (1-4). Teratomlar da kendi içinde differansiye hücrelerin varlığına göre matür ve immatür teratomlar olarak sınıflanırlar. Genel olarak immatür teratomlarda daha az diferansiye hücre vardır, matür teratomlara göre daha agresif seyir gösterip daha kötü prognoza sahiptirler (3,5,6). Maksimum cerrahi rezeksiyon teratomlar için primer tedavi seçeneğidir (2). Ancak rezidü tümör varlığında, radyoterapi, gamma knife, kemoterapi takipte kullanılan tedavi seçenekleridir (5,7,8). Matür teratomlarda 10 yıllık survival %92,9, immatür teratomlarda ise %70,7 olarak bildirilmiştir (9). Ogawa ve ark. (10) ise 5 yıllık immatür ve matür teratomları içeren 41 hastalık serilerinde 5 yıllık survival oranlarını %68 olarak bildirmişlerdir. Cerrahi çıkarım önemli bir prognostik faktör olduğu için tümör lokalizasyonu da prognoza etki eden faktörlerdendir (7). Bu nedenle demografik veriler ve epidemiyolojik çalışmalar prognozu belirlemede önemli çalışmalardır. Bu amaçla ABD de 18 ayrı kanser kaydından tanımlanmış bireysel düzeydeki verileri içeren Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) (Denetleme, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar) (SEER) veritabanı kullanımı tüm tümör hastaları için yol gösterici olmuştur (2,11).

Bu çalışmada NCI SEER veritabanı kullanarak teratomlar yaş, histolojik gruplar ve SSS'de buldukları bölgelere göre incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Dizaynı

1973'ten 2019'a kadar toplanan NCI SEER 18 programından elde edilen veriler retrospektif analiz edildi. SEER *Stat (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, National Cancer Institute SEER* Stat yazılımı sürüm 8.1.2) olgu düzeyindeki verileri açıklamak için kullanıldı.

Histolojik olarak teratom tümör tanısı, pozitif sitoloji veya laboratuvar testi/marker tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ek olarak dermoid kist (matür kistik teratom) tanısı alan hastalar da çalışmaya eklendi. Otopsi veya ölüm belgesinden toplanan veriler, çalışmamıza dahil edilmedi.

Değişkenler

Analiz edilen hasta demografik özellikleri olarak yaş grupları (olgular her dekad için ayrı ayrı değerlendirildi), cinsiyet (kadın; erkek), ve yıl tanı (1973-1992, 1993-2012, >2013) incelenmiştir. İncelenen teratomların karakteristikleri olarak primer tümör bölgesi (C71.9-Brain, NOS, C71.1-Frontal lobe, C71.3-Parietal lobe, C71.2-Temporal lobe, C71.4-Occipital lobe, C71.5-Ventricle, NOS, C75.1-Pituitary gland, C75.3-Pineal gland, C71.0-Cerebrum, C71.7-Brain stem, C71.8-Overlapping lesion of brain, C72.8-Overlapping lesion of brain & CNS, C75.2-Craniopharyngeal duct, C71.6-Cerebellum, NOS, C72.9-Nervous system, NOS, C70.0-Cerebral meninges, C70.1-Spinal meninges, C70.9-Meninges, NOS, C72.1-Cauda equina, C72.0-Spinal cord) ve histolojik özellikleri (Teratoma, benign, Dermoid cyst, Teratoma, NOS, Teratoma, malignant, NOS, Malignant teratoma, undifferentiated, Teratoma with malignant transformation, Teratocarcinoma) seçildi.

Çalışma Büyüklüğü

Teratom olguları için bu çalışmada 1973-2020 yıllarında 422 kayıt tespit ettik (ICD-0-3: 9080/3: Teratoma, malignant, NOS, 9081/3: Teratocarcinoma, 9084/0: Dermoid cyst, NOS, 9080/0: Teratoma, benign, 9080/1: Teratoma, NOS, 9082/3: Malignant teratoma, undifferentiated, 9084/3: Teratoma with malignant transformation).

İstatistiksel Analiz

Yüzde hesabı SPSS 15 (SPSS Inc;Chicago; IL, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, sıklık ve yüzde olarak ifade edildi.

Bulgular

Bu çalışmada toplamda 422 olgu analiz edildi. Hastalar yaşlarına göre dekadlar şeklinde ayrılarak gruplandırıldı. Tüm teratomlar histolojik alt tiplerine göre benign teratomlar (Bu gruba ICD-0-3: Dermoid cyst, NOS, 9080/0: Teratoma, benign, 9080/1: Teratoma, NOS dahil edildi) ve malign teratomlar (bu gruba ICD-0-3: 9080/3: Teratoma, malignant, NOS, 9081/3: Teratocarcinoma, 9084/0: Dermoid cyst, NOS, 9080/0: Teratoma, benign, 9080/1: Teratoma, NOS, 9082/3: Malignant teratoma, undifferentiated, 9084/3: Teratoma with malignant transformation dahil edildi) olarak ayrılarak yaş gruplarına göre incelendi.

Tüm olguların %55'i (n=233) erkek, %44'ü (189) ise kadındı. Tüm olguların %35,3'ü (n=149)'ü birinci dekadda, %20,6'sı (n=87) ikinci dekadda görülmektedir. Bu oran üçüncü dekadda %11,4'e (n=48) düşmektedir. Olguların %55,9'u (n=236) ilk iki dekadda görülmektedir. İlk iki dekattan sonra görülme sıklığı birinci keskin düşüşünü yapmaktadır. 3., 4. ve 5. dekadda ise toplam olguların %31,8'i (n=134) i görülürken, 6. dekadda ise

ikinci keskin düşüşünü yapmaktadır. Altıncı dekad ve sonrasında %12,3 (n=52) oranında gözükmetedir. Teratomların %69'u (n=293) benign, %31'i (n=129) malign histolojik karakterde olduğu tespit edilmiştir. Teratomlar arasında en sık görülen histolojik tip dermoid kist (%45, n=190), ikinci sıklıkta ise malign teratom (%26,5, n=112) olduğu izlenmiştir. Birinci dekada en sık görülen teratom dermoid kist (%8,8, n=37), malign teratom ise malignant teratoma (%18, n=76) olarak bulunmuştur. Malign teratomların %61'i (n=79/129) ilk dekada görülürken, %87,6'sı (n=113/129) ilk iki dekada görülmektedir. Benign teratomların ise %56,7'si (n=166/293) hayatın ilk üç dekadında görülmektedir. Benign teratomlar malign teratomlara göre daha dengeli bir yaş dağılımında olduğu izlenmiştir. Benign teratomlar arasında en sık görülen histolojik alt tipin dermoid kistler olduğu izlenmiştir (%65,3, n=190/291) (Tablo 1).

SSS teratomları lokalizasyonuna göre incelendiğinde beyin anatomik lobları arasında en sık frontal loba lokalize olduğu görülmüştür (%9,7, n=41). Ekstraaksiyel olarak en sık yerleştiği bölgenin ise pineal gland olduğu izlenmiştir (%16,4, n=69). Beyin ve meninksler dışında serebellumun da teratomların sıklıkla yerleştiği lokalizasyonlardan biri olduğu görülmüştür (%8,5, n=36). Spinal kordda ise beyne göre daha az lokalize olduğu izlenmiştir (%6,4, n=27). Spinal kordda yerleşen teratomların

%81,5'i (n=22/27) benign histolojik karakterde olduğu anlaşılmıştır. Malign teratomların en sık yerleştiği lokalizasyonun pineal gland olduğu görülmüştür (%24,8, n=32/129) (Tablo 2).

Tartışma

GHT'ler nadir görülen tümörlerdendir. ABD de toplam insidansı 0,1/100000 kişi/yıl olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (1,11,12). İntrakranial teratomların ise tüm primer beyin tümörlerinin %0,4'ünü oluşturduğu gösterilmiştir (13). Goodwin ve ark. (14), Kuzey Amerika'da primer beyin tümörlerinin %1'ini oluşturduğunu median yaşın 16 olduğunu ifade etmişlerdir. Denyer ve ark. (2) tarafından ortalama yaş germinomlarda 17,7 yıl, malign teratomlarda 9,5 yıl ve NGGHT lerde ise 14,4 yıl olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda teratomlar için ortalama yaş $22,77 \pm 22,71$ bulunmuştur. Benign tümörlerde ortalama yaş $28,62 \pm 22$, malign teratomlarda $9,48 \pm 13,57$ bulunmuştur.

Denyer ve ark. (2) tarafından yapılan epidemiyolojik makalede tedaviye yanıtta yaşın da önemli bir faktör olduğu, hastaların 21 yaş ve üzerinde olmasının 5 yıllık mortaliteyi arttırdığı belirtilmiştir. Goodwin ve ark. (14) NGGHT'lerin infantlar hariç epidemiyolojik faktörlerinin cinsiyet, lokalizasyon, veya yaş ile ilgili olmadığını söylemişlerdir. Gittleman ve ark. (11) yaptıkları

Tablo 1: Teratomların dekadlara göre dağılımı

Dekadlar	Cinsiyet		Toplam Teratoma, benign, (n, %)		Benign (n, %)		Malign (n, %)				
	E	K	n	%	Teratoma, NOS (n, %)	Teratomamalignant, NOS (n, %)	Malignant teratoma, undifferentiated (n, %)	Teratoma with malignant transformation (n, %)	Teratocarcinoma (n, %)	n, %	n, %
1	78, %18,5	71, %16,8	149	35,3	19, %4,5	37, %8,8	14, %3,3	76, %18	0	0	3, %0,7
2	65, %15,4	22, %5,2	87	20,6	18, %4,3	29, %6,9	6, %1,4	24, %5,7	1, %0,2	0	9, %2,1
3	25, %5,9	23, %5,5	48	11,4	17, %4	26, %6,2	0	5, %1,2	0	0	0
4	17, %4	23, %5,5	40	9,5	4, %0,9	27, %6,2	4, %0,9	3, %0,7	0	2, %0,5	0
5	31, %7,3	15, %3,6	46	10,9	6, %1,4	33, %7,8	4, %0,9	2, %0,5	0	1, %0,2	0
6	7, %1,7	15, %3,6	22	5,2	5, %1,2	13, %3,1	3, %0,7	0	0	1, %0,2	0
7	5, %1,2	10, %2,4	15	3,6	2, %0,5	12, %2,8	0	1, %0,2	0	0	0
8	3, %0,7	4, %0,9	7	1,7	0	6, %1,4	0	1, %0,2	-	-	-
9	2, 0,5	6, %1,4	8	1,8	0	7, %1,6	1, %0,2	0	0	0	0
Toplam	233, %55,2	189, %44,8	422	100	71, %16,8	190, %45,1	32, %7,6	112, %26,5	1, %0,2	4, %0,9	12, %2,9

n: Sayı, NOS: Nitrik oksit sentoz, E: Erkek, K: Kadın

Tablo 2: Teratomların lokalizasyona göre dağılımları

Lokalizasyon	Total		Benign (n, %)			Malign (n, %)			
	n	%	Teratoma, benign (n, %)	Dermoidcyst, NOS (n, %)	Teratoma, NOS (n, %)	Teratoma malignant, NOS (n, %)	Malignant teratoma, undifferentiated (n, %)	Teratoma with malignant transformation (n, %)	Teratocarcinoma (n, %)
All									
C71.9-Brain, NOS	108	25,6	16, %3,8	55, %13	13, %3,1	23, %5,5	0	0	1, %0,2
C71.1 Frontal lob	41	9,7	6, %1,4	25, %5,9	3, %0,7	4, %0,9	0	3, %0,7	0
C71.3 Parietal lob	3	0,7	1, %0,2	2, %0,5	0	0	0	0	0
C71.2 Temporal lob	23	%5,5	6, %1,4	13, %3,1	0	3, %0,7	0	1, %0,2	0
C71.4 Occipital lob	8	%1,9	0	7, %1,7	0	1, %0,2	0	0	0
C71.5 Ventricle, NOS	24	%5,7	2, %0,5	3, %0,7	3, %0,7	15, %3,6	0	0	1, %0,2
C75.1 Pituitary gland	5	1,2	0	1, %0,2	1, %0,2	3, %0,7	0	0	0
C75.3 Pineal gland	69	16,4	20, %4,7	4, %0,9	4, %0,9	32, %7,6	1, %0,2	0	8, %1,9
C71.0 Cerebrum	17	%4	0	4, %0,9	2, %0,5	10, %2,4	0	0	1, %0,2
C71.7 Brain stem	17	%4	1, %0,2	9, %2,1	1, %0,2	5, %1,2	0	0	1, %0,2
C71.8 Overlapping lesion of brain	15	%3,6	1, %0,2	7, %1,7	1, %0,2	6, %1,4	0	0	0
C71.8 Overlapping leison of brain and CNS	1	%0,2	0	1, %0,2	0	0	0	0	0
C75.2 Craniopharyngeal duct	1	%0,2	0	0	1, %0,2	0	0	0	0
C71.6 Cerebellum, NOS	36	%8,5	4, %0,9	29, %6,9	0	3, %0,7	0	0	0
C72.9 Nervous system, NOS	5	%1,2	0	3, %0,7	1, %0,2	1, %0,2	0	0	0
C70.0 Cerebral meninges	11	%2,6	2, %0,5	9, %2,1	0	0	0	0	0
C70.1 Spinal meninges	6	%1,4	2, %0,5	4, %0,9	0	0	0	0	0
C70.9 Meninges, NOS	3	%0,7	0	2, %0,5	1, %0,2	0	0	0	0
C72.1 Cauda equina	2	%0,5	0	1, %0,2	0	1, %0,2	0	0	0
C72.0 Spinal cord	27	%6,4	10, %2,4	11, %2,6	1, %0,2	5, %1,2	0	0	0
Toplam	422	100	71, %16,8	190, %45,1	32, %7,6	112, %26,5	1, %0,2	4, %0,9	12, %2,9

NOS: Nitrik oksit sentoz, n: Sayı

epidemiolojik çalışmada, benign teratomların %55,3'ünün 25 yaşından önce teşhis edildiğini söylemişlerdir, ayrıca 24 yaşından sonra benign teratomların görülme frekanslarında keskin bir düşüş olduğunu ifade etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da teratomların görülme sıklığı ilki 3. dekatta ikincisi 6. dekatta olmak üzere iki keskin düşüş yapmaktadır. Olguların %55,9'u ilki iki dekatta görülmektedir. Benign teratomların malign teratomlara göre daha dengeli bir yaş dağılımında olduğu izlenmiştir.

GHT en sık ekstraparaneal lokalizasyonu SSS tümörleridir (1). Villano ve ark. (15) SSS tümörlerinin %2,04'ünü GHT'lerin oluşturduğunu göstermişlerdir. Non-germinatuvar GHT'lerden olan teratomlar ise en sık gonadlarda ve takiben sakrokoksigeal, retroperitoneal ve mediastinal bölgelerde görülürler. Ancak vücudun her yerinde de teratomlar görülebilirler (16). Bir çalışmada benign GHT'ler hücreli tümörler içinde teratomların en sık intraparakimal yerleştiği (%56,3) gösterilmiştir. Ayrıca beynin anatomik lobları arasında en sık frontal lobta (%7,8)

yerleştiği gösterilmiştir (2). Bizim çalışmamızda teratomların %69'u benign, %31'i malign olduğu görülmüştür. Teratomlar arasında en sık görülen histolojik tipin dermoid kist (%45, n=190) olduğu belirlenmiştir. Malign teratomların %87,6'sı ilk iki dekatta izlenmiştir. Benign teratomların ise %56,7'si hayatın ilk üç dekadında görülmektedir. Beynin lobları arasında en sık frontal lobta (%9,7) ve frontal lobta yerleştiğinde de sıklıkla dermoid kist histolojisinde olduğu tespit edilmiştir. Benign teratomların malign teratomlara göre daha dengeli bir yaş dağılımında olduğu izlenmiştir.

Bir çalışmada benign GHT'ler hücreli tümörler içinde benign teratomların en sık %29,7 oranla pineal bölgede görüldüğü ifade edilmiştir (14). Villano ve ark. (15), malign pineal bölge tümörlerine yönelik Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) (1997-2003), National Cancer Data Base (1985-2003), SEER (1973-2001) veri tabanlarını kullanarak yazdıkları epidemiyolojik çalışmada teratomları 0,002/100000 kişi-yıl

olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada malign pineal GHT'ler hücreli tümörler içinde pineal teratomları NCBD verilerinde %5,3, SEER verilerinde %9,2 olarak bulmuşlardır (15). Bizim çalışmamızda teratomlar arasında pineal bölgede bulunma oranı %16,4 olarak bulunmuştur. Pineal bölgede en sık benign teratom izlenmiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

SEER kayıtları, ABD tümör hastalarının sadece %34,6'sını bu veritabanına kaydetmektedir. Bu nedenle, tedavi dizilerinin etkinliğine ilişkin değerlendirmeler yalnızca sağkalım sonuçlarına dayanarak yapılabilmektedir. Ayrıca, toplanan veriler küratif veya palyatif terapötik amaç arasında ayırım yapmadığından sağkalım sonuçları kapsamlı bir şekilde değerlendirilememektedir. Ek olarak, kemoterapi ve radyasyon tedavileri çalışmadan çalışmaya ve merkezden merkeze büyük ölçüde değişiklik gösterir, bu nedenle kullanılan tedaviler ve dozlar da farklı olabilmektedir. Bu nedenle SEER veri tabanlı survival ve tedavi etkinliği çalışmaları, çalışmaların objektifliğini ve güvenilirliğini düşürmektedir. Bu çalışmada ise survival, tedavi ilişkisi bu nedenle değerlendirilmeyip, tümör lokalizasyonu ve yaşa göre dağılımları değerlendirilmiştir.

Sonuç

Bu popülasyon bazlı çalışmada retrospektif NCI SEER veri tabanı kullanılarak teratomların yaş dağılımları, görülme sıklığı ve lokalizasyonları gösterilmektedir. Bu çalışma ile malign teratomların sıklıkla ilk iki dekatta, benign teratomların ise ilk üç dekatta görülme eğiliminde olduğu anlaşılmıştır. Beynin lobları arasında en sık frontal lobta görüldüğü belirlenmiştir. Pineal bölgede görüldüğünde sıklıkla benign histolojide olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak bu veriler teratomların yaş aralıklarında ve anatomik lokasyonlarda görülme dağılımları hakkında epidemiyolojik çalışmalara fayda sağlayacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışmada veriler, NCI SEER programı üzerinden toplandığından, bu verilerin kamuya açık olması ve katılımcılar için herhangi bir risk oluşturmamasından dolayı lokal etik kurul onayına ihtiyaç duyulmamaktadır.

Hasta Onayı: Bu çalışmada veriler, NCI SEER programı üzerinden toplandığından, bu verilerin kamuya açık olması ve katılımcılar için herhangi bir risk oluşturmamasından dolayı hasta onam formlarına ihtiyaç duyulmamaktadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun içinden ve dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.B., M.N.A., Dizayn: E.B., B.A., R.Ö., Veri Toplama veya İşleme: E.B., M.N.A., B.B., Analiz veya Yorumlama: E.B., Ö.F.T., Literatür Arama: B.B., R.Ö., Ö.F.T., Yazan: E.B., M.N.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma devlet kuruluşlarından, kar amacı gütmeyen herhangi bir kuruluştan ve/veya ticari kuruluşlardan gelen destekler veya sözleşmeler tarafından desteklenmemektedir.

Kaynaklar

1. McCarthy BJ, Shibui S, Kayama T, et al. Primary CNS germ cell tumors in Japan and the United States: an analysis of 4 tumor registries. *Neuro Oncol.* 2012;14:1194-1200.
2. Denyer S, Bhimani AD, Patil SN, et al. Treatment and survival of primary intracranial germ cell tumors: a population-based study using SEER database. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146:671-685.
3. Sun H, Ding H, Wang J, et al. The differences between gonadal and extra-gonadal malignant teratomas in both genders and the effects of chemotherapy. *BMC Cancer.* 2019;19:408.
4. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114:97-109.
5. Murray MJ, Bartels U, Nishikawa R, et al. Consensus on the management of intracranial germ-cell tumours. *Lancet Oncol.* 2015;16:e470-e477.
6. Tsuyuguchi S, Sugiyama K, Kinoshita Y, et al. Primary and Recurrent Growing Teratoma Syndrome in Central Nervous System Nongerminomatous Germ Cell Tumors: Case Series and Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2020;134:e360-e71.
7. Lee YH, Park EK, Park YS, et al. Treatment and outcomes of primary intracranial teratoma. *Childs Nerv Syst.* 2009;25:1581-1587.
8. Fetcko K, Dey M. Primary Central Nervous System Germ Cell Tumors: A Review and Update. *Med Res Arch.* 2018;6.
9. Matsutani M, Sano K, Takakura K, et al. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg.* 1997;86:446-455.
10. Ogawa K, Toita T, Nakamura K, et al. Treatment and prognosis of patients with intracranial nongerminomatous malignant germ cell tumors: a multiinstitutional retrospective analysis of 41 patients. *Cancer.* 2003;98:369-376.
11. Gittleman H, Cioffi G, Vecchione-Koval T, et al. Descriptive epidemiology of germ cell tumors of the central nervous system diagnosed in the United States from 2006 to 2015. *J Neurooncol.* 2019;143:251-260.
12. Echevarria ME, Fangusaro J, Goldman S. Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review. *Oncologist.* 2008;13:690-699.
13. Kuratsu J, Ushio Y. Epidemiological study of primary intracranial tumors in childhood. A population-based survey in Kumamoto Prefecture, Japan. *Pediatr Neurosurg.* 1996;25:240-246.
14. Goodwin TL, Sainani K, Fisher PG. Incidence patterns of central nervous system germ cell tumors: a SEER Study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31:541-544.
15. Villano JL, Propp JM, Porter KR, et al. Malignant pineal germ-cell tumors: an analysis of cases from three tumor registries. *Neuro Oncol.* 2008;10:121-130.
16. Alexander VR, Manjaly JG, Pepper CM, et al. Head and neck teratomas in children--A series of 23 cases at Great Ormond Street Hospital. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79:2008-20014.

Is the Incision Length Really Important in Minimally Invasive Total Hip Replacement Surgery?

Minimal İnvaziv Total Kalça Artroplastisi Cerrahisinde İnsizyon Uzunluğu Gerçekten Önemli midir?

© Erman Ceyhan¹, © Fatih İnci¹, © Cahit Koçak², © İbrahim Alper Yavuz¹, © İrem Yıldırım³, © Utku Gürhan¹

¹University of Health Sciences Turkey, Ankara City Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey

²University of Health Sciences Turkey, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology

³Republic of Turkey Social Security Institution

Abstract

Objectives: The aim of this study was to show the superiority of the minimally invasive techniques over standard techniques and any intraoperative change in incision length.

Materials and Methods: There were 31 patients (8 males, 23 females) operated with the minimally invasive technique, who were defined as group 1 and 42 patients (11 males, 31 females) operated with a standard technique, who were defined as group 2. The hip function was evaluated with Harris Hip Score (HHS), the pain was evaluated with Visual Analogue Scale (VAS) and general physical and mental status with Short Form (SF) - 36.

Results: The mean follow-up period was 21.8 months (15-31 months) in group 1 and 58.5 months (42-75 months) in group 2. The duration of the surgery and the duration of hospitalization were longer in group 2 ($p<0.05$). Intraoperative blood loss was higher in group 2 ($p<0.05$). At the postoperative 3rd month, the SF - 36, VAS and HHS scores in group 1 were significantly better ($p<0.05$).

Conclusion: Even under favorable conditions, the application of a minimally invasive technique may not give any better cosmetic results for scar tissue than standard techniques.

Key Words: Minimal Invasive Total Hip Replacement, Change in Incision Length, Cosmetic Effect, Standard Incision

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı insizyon uzunluğundaki minimal invaziv tekniklerin standart tekniklere göre üstünlüğünü araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Grup 1 olarak tanımlanan ve minimal invaziv teknikle ameliyat edilen 31 hasta (8 erkek, 23 kadın) ve grup 2 olarak tanımlanan ve standart teknikle ameliyat edilen 42 hasta (11 erkek, 31 kadın) vardı. Kalça fonksiyonu Harris Kalça Puanı (HHS) ile, ağrı Görsel Analog skala (VAS) ve genel fiziksel ve zihinsel durumu Kısa Form - 36 ile değerlendirildi.

Bulgular: Grup 1'de ortalama takip süresi 21,8 ay (15-31 ay) ve grup 2'de 58,5 ay (42-75 ay) idi. Ameliyat süresi ve hastanede yatış süresi grup 2'de daha uzun idi ($p<0,05$). İntraoperatif kan kaybı grup 2'de yüksekti ($p<0,05$). Postoperatif 3. ayda grup 1'deki SF - 36, VAS ve HHS skorları anlamlı olarak daha iyi idi ($p<0,05$).

Sonuç: Uygun koşullarda bile, minimal invaziv bir tekniğin uygulanması skar dokusu için standart tekniklerden daha iyi kozmetik sonuçlar vermeyebilir.

Anahtar Kelimeler: Minimal İnvaziv Total Kalça Artroplastisi, İnsizyon Uzunluğu Değişimi, Kozmetik Etki, Standart İnsizyon

Introduction

In total hip arthroplasty, mini-incision or minimally invasive techniques have come into frequent use due to their superiority

over standard methods (1-3). The advantages of these techniques are a reduced requirement for postoperative blood transfusion, early mobilization, and regaining of function (2-6). Component malpositioning, a potential increase in complications during

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Spc. Dr. Erman Ceyhan, MD,
University of Health Sciences Turkey, Ankara City Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey
Phone: +90 505 717 68 98 E-mail: ermanceyhanmd@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8095-6058

Received/Geliş Tarihi: 15.01.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 02.04.2020

©Copyright 2020 Ankara University Faculty of Medicine
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.
All content are under CC BY-NC-ND license.



surgery, and fixation problems have reported as the main disadvantages of the minimally invasive technique (7-10).

Minimally invasive total hip arthroplasty requires an appropriate surgical set and an experienced surgeon (1,11,12). In these operations, it is more critical to protect the soft tissue from taking damage than to keep the incision length short (12-14). Not using special minimally invasive surgery instruments may lead to complications (1). Proper planning improves minimally invasive hip arthroplasty outcomes in all patients, especially in obese patients.

There are studies in the literature that have compared minimally invasive hip arthroplasty with standard hip arthroplasty (9,15,16). We focused on postoperative results of minimally invasive surgery and standard techniques in our clinic, particularly on any postoperative change to the preoperative incision length and the cosmetic effects of that. This study aimed to show the superiority of minimally invasive techniques over standard techniques and to show any intraoperative change in incision length.

Materials and Methods

We evaluated the retrospective analysis of prospective data. The study comprised 31 patients (8 male, 23 female) in group 1 who underwent minimally invasive surgery using a lateral incision and 42 patients (11 males, 31 females) in group 2 who underwent surgery with standard techniques. The mean age was 61 years (range: 45-75 years) in group 1 and 63 years (range: 32-71 years) in group 2. There were 26 cases of primary and five secondary coxarthrosis in group 1 and 33 primary and nine secondary coxarthrosis in group 2 (Table 1). Any patients with a Body Mass index of over 30, aged over 75 years, with inflammatory arthritis, having undergone hip surgery previously on the same side or who had infection were excluded from the study.

Table 1: Demographic data of the patients

	Group 1	Group 2	p value
Number of hips	31	42	-
Gender (M/F)	8/23	11/31	-
Age (years) (range)	61 (45-75)	63 (32-71)	>0.05
Body Mass index (kg/m ²) (range)	25.3 (21.4-29.7)	26.1 (22.1-29.9)	>0.05
Preoperative diagnosis			
Primer osteoarthritis	26	33	-
Seconder osteoarthritis	5	9	-
Follow up (months) (range)	21.8 (15- 31)	58.5 (42 - 75)	>0.05

M: Male, F: Female

Preoperative Evaluation

All patients were evaluated preoperatively for pain using the VAS for general physical and mental status using Short Form - 36 (SF-36) and for hip joint function using the Harris Hip score (HHS). Anteroposterior radiographs were taken preoperatively of both hips internally rotated by 15°. Surgical planning was done with a template on the radiograph. At least 12 hours before surgery, venous thrombosis prophylaxis of Enoxaparin 0.6 cc was administered. An intravenous infusion of 5 mg diazepam was administered the night before the operation, and 45 minutes before surgery, 1 gr Cefazolin was given as antibiotic prophylaxis.

Surgical and Anesthetic Procedure

All operations were performed by the same surgeons (OFO and AOY). All procedures were performed using a Bi-Metric porous-coated uncemented prosthesis. The subjects included all patients for primary cementless total hip arthroplasty. Patients were taken into surgery under general or regional anesthesia in a supine position by the same anesthesia team. In both patient groups, 0.03 mg/kg midazolam IV and one µg/kg fentanyl IV were applied for sedation. Then, with entry into the spinal space, the spinal anesthesia technique was used with 15 mg 0.5% heavy bupivacaine. During the operation, 10 mL/kg per hour of isotonic fluid was administered and fluid as much as the estimated amount of bleeding was added. Two patients needed general anesthesia, one patient from each group. Before starting the incision, the planned incision length was measured with a sterile ruler (Figure 1). A lateral skin incision was made at the level of the anterior edge of the femur, with two thirds proximal to the tip of the trochanter major and one-third distal. The length of the starting incision was below 10 cm in the minimally invasive technique and over 10 cm in the standard technique. In the patients to whom the minimally invasive technique was applied, after opening the iliotibial fascia, the neck was reached from the front of the gluteus medius muscle and tendon fascia lata. Without separating the gluteus medius muscle anterior fibers from the femur, the retraction was achieved using special retractors in a minimally invasive technique (Figure 2). Total hip



Figure 1: Measurement of incision

arthroplasty was applied with a classic lateral incision technique (17). The incision length was measured again after the skin had been sutured (Figure 3).



Figure 2: Minimal invasive retractors



Figure 3: Postoperative measurement of incision

Postoperative Evaluation

As venous thromboembolism prophylaxis, 0.6 cc Enoxaparin was administered daily for three weeks. All patients were given medium pressure compression stockings. On the second postoperative day, the drain was removed. Exercises were started on the first postoperative day to strengthen the quadriceps and hip abductors. On the 3rd day, the patients were mobilized with a walking frame partial weight-bearing for up to 6 weeks. After the 6th week, full weight-bearing mobilization continued without a walking frame.

Blood loss, duration of surgery, amount of blood transfusion, length of skin incision recorded intraoperatively. Time of starting mobilization, duration of hospitalization, acetabular cup position, and femoral stem alignment recorded postoperatively.

Radiographic evaluation was made regularly on the first day, the sixth week, the third month, the sixth month, and the 12th month postoperatively by a board-certified orthopedic surgeon (E.C). Follow-up continued beyond one year with radiographs at

6 - month intervals. In the radiographic evaluation, acetabular cup abduction angle, acetabular cup anteversion, femoral component varus-valgus alignment, and findings of femoral and acetabular component loosening were evaluated. Acetabular cup inclination was evaluated by measuring the angle formed at the intersection of the line crossing the acetabular cup superior and inferior surfaces with the inter-teardrop line. Cup anteversion was measured by the Dorr and Wan method. Stem alignment was evaluated with anteroposterior and lateral radiographs.

Stems were accepted as neutral with a varus-valgus angulation of less than 3° according to the neutral position on the anteroposterior radiograph and anterior-posterior angulation of less than 3° according to the neutral position on the lateral radiograph. The pain was evaluated with the VAS, functional results with the HHS, and the patient's general quality of life with the SF - 36 tests. These evaluations were applied in the sixth month and the first year postoperatively and 6 - month intervals after the first year. Cosmetic problems related to the incision scar were evaluated with the Fitzpatrick classification and recorded (18). The data were gathered and examined retrospectively.

Statistical Analysis

Pearson chi-square test and Fisher's exact test were used in the comparison of statistical variables between the two groups. The Kolmogorov-Smirnov normality test was applied to the constant variables. In the comparison of independent two samples between the two groups, the Mann-Whitney U test was used. Friedman variance analysis was applied to compare the VAS, SF-36, and HHS scores within the groups. A value of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results

The mean follow-up period was 21.8 months (15-31 months) in group 1 and 58.5 months (42-75 months) in group 2. There was no significant difference between the groups in terms of age ($p > 0.05$). Mean body mass index (BMI) was 25.3 kg/m² (range: 21.4-29.7) in group 1 and 26.1 kg/m² (range: 22.1- 29.9) in group 2. There was no statistical difference between the groups for BMI ($p > 0.05$).

The mean preoperative hemoglobin values were 13.25 ± 0.94 in group 1 and 13.35 ± 1.50 in group 2, with no significant difference between the groups ($p > 0.05$). The mean postoperative hemoglobin values were 11.01 ± 1.02 in group 1 and 9.76 ± 1.26 in group 2. These results were found to be statistically significant ($p < 0.05$). The total erythrocyte suspension given during and after the operation to group 1 was 2.25 ± 0.92 Units and to group 2, 4.04 ± 2.25 Units of blood. The difference between the two groups was statistically significant ($p < 0.05$) (Table 2).

Table 2: Clinical and radiographic data

	Group 1	Group 2	p value
Preoperative haemoglobin	13.25±0.94	13.35±1.50	0.418 (p>0.05)
Postoperative haemoglobin	11.01±1.02	9.76±1.26	0.0001 (p<0.05)
Erythrocyte suspension (units of blood)	2.25±0.92	4.04±2.25	0.0001 (p<0.05)
Operation time (minutes)	96.45±10.85	103.95±9.20	0.0001 (p<0.05)
Mobilization time (day)			
2	3 (9.7)	3 (7.1)	0.725 (p>0.05)
3	27 (87.1)	36 (85.7)	-
4	1 (3.2)	3 (7.1)	-
Duration of hospitalisation	11.45±1.87	14.69±5.82	0.018 (p< 0.05)
Acetabular cup abduction angle	37. 2° (31- 45°)	38. 1° (31-47°)	p>0.05
Acetabular cup anteversion	16. 4° (11-23°)	16. 0° (11-22°)	p>0.05
Femoral stem alignment	-	-	p>0.05
Varus (no/mean angle)	19 (2.4°)	7 (2°)	-
Valgus (no/mean angle)	2 (6°)	15 (2.8°)	-
Neutral	10	20	-
Postoperative limb length discrepancy	0.87±0.46	1.02±0.60	0.212 (p>0.05)
Preoperative SF-36	39.54±9.82	38.97±8.45	0.893 (p>0.05)
Postoperative 6 th month SF-36	65.51±5.67	64.73±7.67	0.691 (p>0.05)
Postoperative 1 st year SF-36	77.74±5.19	72.26±7.78	0.002 (p<0.05)
Preoperative VAS	6.77±1.17	7.14±1.09	0.179 (p>0.05)
Postoperative 6 th month VAS	2.61±1.14	2.97±0.86	0.073 (p>0.05)
Postoperative 1 st year VAS	1.77±0.66	2.35±0.90	0.005 (p<0.05)
Preoperative HHS	72.16±5.13	72.69±4.86	0.654 (p>0.05)
Postoperative 6 th month HHS	83.41±3.51	81.04±3.31	0.006 (p<0.05)
Postoperative 1 st year HHS	86.41±3.40	82.04±3.71	0.0001 (p<0.05)

SF-36: General physical and mental status using Short Form – 36, VAS: Visual analogue scale, HHS: Harris hip score

The duration of surgery was longer in group 2 (103.95±9.20 mins) than in group 1 (96.45±10.85 mins) (p<0.05). There was no significant difference between the groups for the time of starting mobilization (p>0.05). The duration of hospitalization was 11.45±1.87 days for group 1 and 14.69±5.82 days for group 2. This difference was statistically significant (p<0.05).

The mean acetabular cup abduction angle was measured as 37.2° (range: 31-45°) in group 1 and 38.1° (range: 31-47°) in Group 2. There was no statistically significant difference between the groups (p>0.05). The mean anteversion angle of the acetabular cup was 16.4° (11-23°) in group 1 and 16.0° (11-22°) in group 2 (p>0.05). The femoral stem alignment in the anteroposterior plane for group 1 was two patients with mean 6° (1- 8°) valgus, 19 patients with mean 2.4° (1-5°) varus, and ten patients centralized. Group 2 was measured as seven patients with mean 2° (1-4°) varus, 15 patients with mean 2.8° (1- 4°) valgus, and 20 patients centralized. Although two patients in group 1 were seen to be over 5° valgus, there was no statistically significant difference between the two groups for femoral stem

Table 3: Length of the incision and evaluation of the scar in group 1

		p
Length of the first incision (cm)	7.4 (5.4 - 9.4)	<0.05
Postoperative length of the incision (cm)	8.6 (5.6 - 10.8)	
10 cm > (patient no)	5	-
Fitzpatrick classification		
Group 1	2.7	>0.05
Group 2	2.8	

alignment (p>0.05).

The mean postoperative limb-length discrepancy was 0.87 cm in group 1 and 1.02 cm in group 2, with no statistically significant difference (p>0.05). There was no statistically significant difference between the two groups for preoperative VAS, HHS, and SF-36 scores (p>0.05). There was no significant difference in the SF-36 and VAS scores at the postoperative 6th month (p>0.05), but there was a significant improvement in the HHS score of group 1 (p<0.05). In the postoperative 1st year, the

SF-36, VAS, and HHS scores in group 1 were significantly better ($p < 0.05$).

The length of the first incision at the beginning of the operation was measured as mean 7.4 cm (5.4–9.4 cm), and the incision length measured immediately postoperatively was 8.6 cm (5.6–10.8 cm). In five patients to whom the minimally invasive technique was applied, the post-operative incision length was determined to be more than 10 cm. This increase in postoperative incision length was found to be statistically significant ($p < 0.05$). The incision scar was evaluated according to the Fitzpatrick classification system as group 1 mean 2.7 and group 2 mean 2.8. This difference was not significant ($p > 0.05$) (Table 3).

The post-operative hip dislocation was seen in one patient in group 1 and not in group 2, and this difference was not statistically significant ($p > 0.05$). Post-operative wound site infection was observed in three patients in group 1 and four patients in group 2. There was no statistically significant difference in terms of wound site infection ($p > 0.05$). No findings of acetabular or femoral component loosening were encountered in either group throughout the follow-up period. No femoral fracture was seen in any patient intraoperatively or postoperatively.

Discussion

The development of minimally invasive techniques in orthopedic surgery, which has hastened recovery and rehabilitation, has inspired the development of minimally invasive techniques in hip arthroplasty. In recent years total hip arthroplasty techniques have been often preferred as they damage soft tissue less, hasten recovery, and gives better cosmetic and rehabilitation results (2,3). Minimally invasive total hip replacement is a surgical approach that gives less damage to skin, muscles, and bone and provides early recovery (3,6).

In the literature related to minimally invasive total hip replacement, few studies are showing an increase in the length of the incision after surgery compared to the preoperative length (16). The current study focused on the change in incision length. Despite appropriate surgical instruments for minimally invasive technique, it was determined that there had been lengthening as the skin deformed during retraction and implantation. In literature, the minimally invasive technique is defined not only by the length of the incision, and if the requirement is stated of trying to keep the incision length below 10 cm in the application, thus an attempt is made to label the term 'minimally invasive' (15,19,20). In five of the cases in the current study, the incision length on completion of surgery was measured as over 10 cm in spite of the application of minimally invasive technique. The incision length was not increased during surgery for any reason.

The difference between the incision length at the beginning of surgery and that at the end was of a statistically significant level ($p < 0.05$).

In the cosmetic evaluation of postoperative scar tissue, the Fitzpatrick classification was used (18). This classification allows for the objective and subjective evaluation of the scar tissue color, contours, distortion, and general appearance. In the follow-up period following the patients' recovery from surgery, there was no statistically significant difference between the two groups in the cosmetic evaluation of the incision scar ($p > 0.05$).

The duration of surgery may be longer than standard techniques depending on the learning curve and technical equipment (1,16). According to the experience of the surgeon, the duration of surgery is shortened (9). In the current study, the duration of surgery for the minimally invasive total hip replacement group was shorter than that of the group undergoing total hip replacement by standard methods ($p < 0.05$).

Simple cases such as rheumatoid arthritis, osteonecrosis, and primary coxarthrosis without a high body mass index or severely restricted movement should be selected initially for the learning curve of minimally invasive technique. Cases of severe dysplasia, revision surgery, and proximal femoral deformity have been reported as contra-indications for this technique (1,16,21). Similar results have been reported for minimally invasive techniques in obese and thin patients, with no significant difference in the duration of surgery and component position (4). In the current study, there was no significant difference between the two groups in terms of mean BMI ($p > 0.05$).

It has been reported that as hospitalization is shorter in minimally invasive total hip arthroplasty techniques, hospital infection rates are lower, and it is more cost-effective (1). In the current study, the length of stay in the hospital for group 1 was significantly shorter than for group 2 ($p < 0.05$).

There is often blood loss in large joint total replacement surgery to an extent that will require transfusion. Following an excessive amount of blood transfusion, various complications may arise. However, in the minimally invasive technique, the mean blood loss, and the need for erythrocyte suspension is lower than in the standard technique (1). In the current study, the mean postoperative hemoglobin value was found to be statistically significantly higher in the minimally invasive group ($p < 0.05$). The need for blood transfusion was also found to be lower both during surgery and in the postoperative follow-up ($p < 0.05$).

Greater improvement has been reported in early postoperative VAS scores and HHS during follow-up of the minimally invasive group compared to the standard technique group and faster rehabilitation and a swifter return to daily activities (3,12,22–24). In the current study, standard postoperative pain control

was applied to both groups. A significant improvement was seen in postoperative VAS and HHS scores in the minimally invasive group compared to the standard group. When the general postoperative quality of life and health status were evaluated, the SF-36 score of the minimally invasive group was again determined as higher than the standard group ($p < 0.05$).

Acetabular cup anteversion of between 10 and 20°, acetabular cup abduction angle of between 30 and 50°, and the femoral stem position below 5° are the optimum values aimed for during surgery (25). In the current study, as the acetabular cup abduction angle and the acetabular inclination angle were within normal limits, no difference was determined between the two groups ($p > 0.05$). In two patients in group 1, the femoral stem position was determined to be above 5° valgus but the difference between the two groups was not statistically significant ($p > 0.05$).

That limb length discrepancy may develop following total or partial hip replacement has been reported in literature (26–28). Studies conducted on minimally invasive techniques have not shown this situation (21,29). In the current study, a lower limb length discrepancy, which would affect functions, did not develop in either group ($p > 0.05$).

When the complication rates were evaluated of the patients in the current study, hip dislocation and wound site infection were encountered. It has been reported in the literature that postoperative hip dislocation occurs more often in a minimally invasive group (30). In the current study, postoperative hip dislocation was seen in one patient in the minimally invasive group and not in the standard group. This difference was not statistically significant ($p > 0.05$). There was no difference between the groups in respect of wound site infection ($p > 0.05$).

The limitations of this study are that the follow-up period was short, and the length of follow-up was different for the two groups. A longer follow-up period may better determine the rates of success between the two groups. The follow-up period of group 1 was shorter than group 2, and this may be an obstacle to the final comparison of the final results of patients. There is a need for a longer follow-up period, particularly for the minimally invasive group.

Conclusion

Although minimally invasive total hip replacement technique is defined by the length of the incision at the beginning of the operation, the postoperative size of the incision may reach that of a standard hip arthroplasty incision due to retraction and implantation procedures. This condition shows that it is incorrect to name the technique based only on the length of the incision. If the evaluation is to be made according to the length of the incision, it would be more appropriate to measure after skin

suturing postoperatively. Even under favorable conditions, the application of a minimally invasive technique may not give any better cosmetic results for scar tissue than standard techniques.

Ethics

Ethics Committee Approval: Retrospective study.

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: E.C., F.İ., C.K., İ.A.Y., U.G., Concept: E.C., F.İ., C.K., İ.A.Y., U.G., İ.Y., Design: E.C., F.İ., C.K., İ.A.Y., U.G., İ.Y., Data Collection or Processing: E.C., F.İ., C.K., İ.A.Y., U.G., İ.Y., Analysis or Interpretation: E.C., F.İ., C.K., İ.A.Y., U.G., İ.Y., Literature Search: E.C., F.İ., C.K., İ.A.Y., U.G., İ.Y., Writing: E.C., F.İ., C.K., İ.A.Y., U.G., İ.Y.

Conflict of Interest: Each author certifies that he or she has no commercial associations that might pose a conflict of interest in connection with the submitted article.

Financial Disclosure: The authors have not received any funding related to this study.

References

- Howell JR, Garbuz DS, Duncan CP. Minimally invasive hip replacement: rationale, applied anatomy, and instrumentation. *Orthop Clin North Am.* 2004;35:107–118.
- Lin DH, Jan MH, Liu TK, et al. Effects of anterolateral minimally invasive surgery in total hip arthroplasty on hip muscle strength, walking speed, and functional score. *J Arthroplasty.* 2007;22:1187–1192.
- Dorr LD, Maheshwari AV, Long WT, et al. Early pain relief and function after posterior minimally invasive and conventional total hip arthroplasty. A prospective, randomized, blinded study. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89:1153–1160.
- Chimento GF, Pavone V, Sharrock N, et al. Minimally invasive total hip arthroplasty: a prospective randomized study. *J Arthroplasty.* 2005;20:139–144.
- Meneghini RM, Smits SA. Early discharge and recovery with three minimally invasive total hip arthroplasty approaches: a preliminary study. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467:1431–1437.
- Mears DC, Mears SC, Chelly JE, et al. THA with a minimally invasive technique, multi-modal anesthesia, and home rehabilitation: factors associated with early discharge? *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467:1412–1417.
- Bal BS, Haltom D, Aleto T, et al. Early complications of primary total hip replacement performed with a two-incision minimally invasive technique. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87:2432–2438.
- Fehring TK, Mason JB. Catastrophic complications of minimally invasive hip surgery: a series of three cases. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87:711–714.
- Kim YH. Comparison of primary total hip arthroplasties performed with a minimally invasive technique or a Standard technique: a prospective and randomized study. *J Arthroplasty.* 2006;21:1092–1098.
- Graw BP, Woolson ST, Huddleston HG, et al. Minimal incision surgery as a risk factor for early failure of total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:2372–2376.
- Archibeck MJ, White RE Jr. Learning curve for the two incision total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;429:232–238.
- Khan RJ, Fick D, Khoo P, et al. Less invasive total hip arthroplasty: description of a new technique. *J Arthroplasty.* 2006;21:1038–1046.

13. Mardones R, Pagnano MW, Nemanich JP, et al. The Frank Stinchfield Award: muscle damage after total hip arthroplasty done with the two-incision and mini-posterior techniques. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;441:63-67.
14. Ciminiello M, Parvizi J, Sharkey PF, et al. Total hip arthroplasty: is small incision better? *J Arthroplasty.* 2006;21:484-488.
15. Pilot P, Kerens B, Draijer WF, et al. Is minimally invasive surgery less invasive in total hip replacement? A pilot study. *Injury.* 2006;37:17-23.
16. Goosen JH, Kollen BJ, Castelein RM, et al. Minimally invasive versus classic procedures in total hip arthroplasty: a double-blind randomized controlled trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469:200-208.
17. William M. Mihalko, Mark J. Anders, Quanjun Cui, Thomas Brown, Khaled Saleh. *Orthopaedic Surgical Approaches.* In: Miller M D (ed). Hip and Pelvis, 1st ed. Saunders, Philadelphia, 2008; p. 395-401.
18. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 1988;124:869-871.
19. Shitama T, Kiyama T, Naito M, et al. Minimally invasive versus conventional exposure for total hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of clinical and radiological outcomes. *Int Orthop.* 2009;33:1543-1547.
20. Smith TO, Blake V, Hing CB. Which is more invasive-mini versus standard incisions in total hip arthroplasty? *Int Orthop.* 2011;35:173-184.
21. Pflüger G, Junk-Jantsch S, Schöll V. Minimally invasive total hip replacement via the anterolateral approach in the supine position. *Int Orthop.* 2007;31:7-11.
22. DiGioia AM, Plakseychuk AY, Levison TJ, et al. Mini-incision technique for total hip arthroplasty with navigation. *J Arthroplasty.* 2003;18:123-128.
23. Dutka J, Sosin P, Libura M, et al. Total hip arthroplasty through a minimally invasive lateral approach-our experience and early results. *Orthop Traumatol Rehab.* 2007;9:39-45.
24. Goebel S, Steinert AF, Schillinger J, et al. Reduced postoperative pain in total hip arthroplasty after minimal-invasive anterior approach. *Int Orthop.* 2012;36:491-498.
25. Lewinnek GE, Lewis JL, Tarr R. Dislocation after total hip replacement arthroplasties. *J Bone Joint Surg.* 1978;60:217.
26. DeWal H, Su E, DiCesare PE. Instability following total hip arthroplasty. *Am J Orthop.* 2003;32:377-382.
27. Padgett DE, Warashina H. The unstable total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;420:72-79.
28. Robbins GM, Masri BA, Garbuz DS, et al. Treatment of hip instability. *Orthop Clin North Am.* 2001;32:593-610.
29. Siguier T, Siguier M, Bertrand B. Mini-incision anterior approach does not increase dislocation rate. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;426:162-173.
30. Cheng T, Feng JG, Liu T, et al. Minimally invasive total hip arthroplasty: a systematic review. *Int Orthop.* 2009;33:1473-1481.

Surgical Treatment and Outcomes for Basilar Apex Aneurysms

Baziler Tepe Anevrizmalarının Cerrahi Tedavisi ve Sonuçları

© Vedat Açıık

Adana City Training and Research Hospital, Clinic of Neurosurgery, Adana, Turkey

Abstract

Objectives: Basilar apex aneurysms constitute 5-10% of all intracranial aneurysms. Endovascular and surgical methods are used to treat these aneurysms. Surgical treatment is the gold standard for complete occlusion. Different surgical approaches may be applied depending on the morphological structure of the aneurysm.

Materials and Methods: Thirty-eight basilar apex aneurysms were detected in our institution between October 2017 and January 2020. Sixteen of these patients underwent surgical treatment. The demographic characteristics, angiographic properties, surgical method applied, Glasgow coma scores and Modified Rankin scores (mRS) of the patients were recorded.

Results: Five of the patients were male, 11 were female and the average age was 48.3 years (age range: 20-74 years). While incidental was detected in four of the patients, 12 of them applied with subarachnoid hemorrhage (SAH). As a surgical operation, to nine of them Pterional, to two of them Pretemporal and five of them fronto-orbitozygomatic (FROZ) approach were applied. The aneurysm was clipped in all of the patients. In one patient, because the dome of the aneurysm could not be completely closed, wrapping was done. Follow-up angiograms showed that complete occlusion was maintained in all of the aneurysms except the one with wrapping. Two of the patients died. In the follow-up for 2-16 months for the remaining 14 patients, the mRS was 0 in five of the patients, one in six of the patients, two in one of the patients and three in two of the patients.

Conclusion: Basilar apex aneurysms are rare. Various complications may be encountered during endovascular and surgical treatment. Surgical treatment is the superior option to ensure occlusion. Different surgical approaches may be chosen depending on the location and morphological structure of the aneurysm.

Key Words: Basilar Apex Aneurysm, Complex Aneurysms, Surgical Treatment

Öz

Amaç: Baziler tepe anevrizmaları tüm intrakranial anevrizmaların %5-10'unu oluşturur. Tedavisinde endovasküler ve cerrahi yöntemler kullanılmaktadır. Cerrahi tedavi tam oklüzyon için hala altın standarttır. Anevrizmanın morfolojik yapısına göre farklı cerrahi yaklaşımlar uygulanabilir.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde Ekim 2017- Ocak 2020 tarihleri arasında toplam 38 baziler tepe anevrizması saptandı. Bunlardan 16 hastaya cerrahi tedavi uygulandı. Hastaların demografik özellikleri, anjiyografik özellikleri, uygulanan cerrahi yöntem, Glaskow koma skorları, modifiye Rankin skorları (mRS) kayıt edildi.

Bulgular: Hastaların beşi erkek, 11'i kadındı, ortalama yaş 48,3 (20-74) idi. Hastaların dört tanesi insidental saptanırken 12 tanesi subaraknoid kanama ile başvurdu. Cerrahi işlem olarak dokuzuna Pterional, ikisine Pretemporal, beşine fronto-orbitozygomatik yaklaşım uygulandı. Tüm hastalarda anevrizma klipe edildi. Bir hastada baziler arter anevrizma domu tam kapatılmadığı için Wrapping uygulandı. Yapılan kontrol anjiyogramlarında bu anevrizma dışındaki tüm anevrizmalarda tam oklüzyon sağlandığı görüldü. Hastalardan iki tanesi exitus oldu. Kalan 14 hastanın 2-16 aylık takiplerinde beş hastada mRS 0, altı hastada mRS 1, bir hastada mRS 2, iki hastada mRS üç olarak saptandı.

Sonuç: Baziler tepe anevrizmaları nadir görülür. Endovasküler veya cerrahi tedavisinde farklı komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Oklüzyon sağlanması açısından cerrahi tedavi üstündür. Anevrizmanın yerleşim yerine ve morfolojik yapısına göre farklı cerrahi yaklaşımlar seçilebilir.

Anahtar Kelimeler: Baziler Tepe Anevrizması, Kompleks Anevrizmalar, Cerrahi Tedavi

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Spc. Dr. Vedat Açıık, MD,
Adana City Training and Research Hospital, Clinic of Neurosurgery, Adana, Turkey
Phone: +90 322 455 90 00 E-mail: vedatacak74@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0371-5883

Received/Geliş Tarihi: 28.04.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 21.05.2020

©Copyright 2020 Ankara University Faculty of Medicine
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.
All content are under CC BY-NC-ND license.



Introduction

Basilar apex aneurysms are rare. They are difficult to access due to their location and have a tendency to bleed (1,2). These aneurysms are located in a deep area that can only be reached through a narrow corridor that contains cranial nerves that are vitally important. Also, deep feeders arising from this area feed the brainstem (3). All of these features complicate surgery involving a basilar apex aneurysm. Although it is easy to reach these areas with endovascular treatments, this method has an occlusion rate of about 68% in aneurysms with wide necks and a high rate of a second bleeding, which poses additional risks for the patient (4). Large aneurysms, aneurysms with wide necks and aneurysms with posterior projection and anatomical variations (fenestration, high or low location of the dome of aneurysm) further complicate an already difficult surgery (5). In addition, if the patient has multiple aneurysms, a very intricate situation occurs. These factors have led to an increase in the use of different methods to facilitate basilar apex aneurysm surgery to ensure complete occlusion. In this article, we share our experiences related to 16 basilar apex aneurysms that were treated in our institution for which different surgical approaches were used.

Materials and Methods

Of the 38 basilar apex aneurysms detected between October 2017 and January 2020. Twenty-two of these patients were treated endovascularly. Endovascular treatment was performed in patients with elderly, comorbid diseases and those who thought that proximal control would be difficult. Sixteen patients that underwent surgery were included in this study. The demographic data of those that were included in the study were recorded. Patients who had ruptured aneurysms had head computed tomography (CT) scans, and GCS and Fischer scores were recorded. All of the patients underwent digital subtraction angiography (DSA) and the localisations and size of their aneurysms, the presence of multiple aneurysms and the anatomical variations were revealed (Figure 1,2). CT angiography was also done on the patients to determine the location of the dome in relation to the sella (Figure 3). The aneurysms with wide necks or with posterior projection, large aneurysms and those with anatomical variations (fenestration, high and low location of the dome in relation to the sella) were categorised as complex aneurysms. The surgical approach to be employed for the patient was determined according to these findings. Follow-up DSAs were done on the 1st-3rd days after the operation to check the occlusions of the aneurysms (Figure 4). The modified Rankin scores of the patients after their follow-up for 2-16 months were recorded.

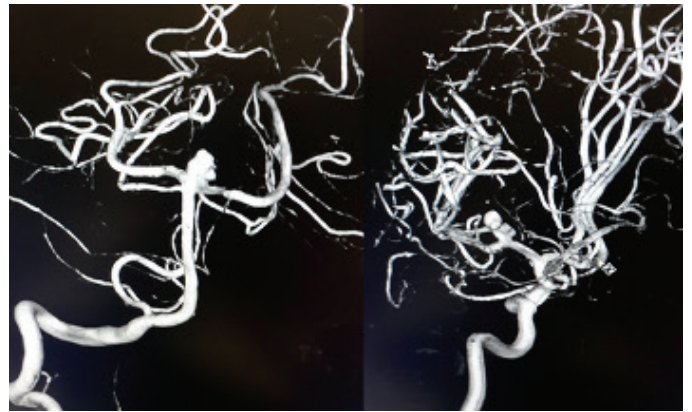


Figure 1: MCA aneurysm observed with basilar apex aneurysm
MCA: Middle cerebral artery

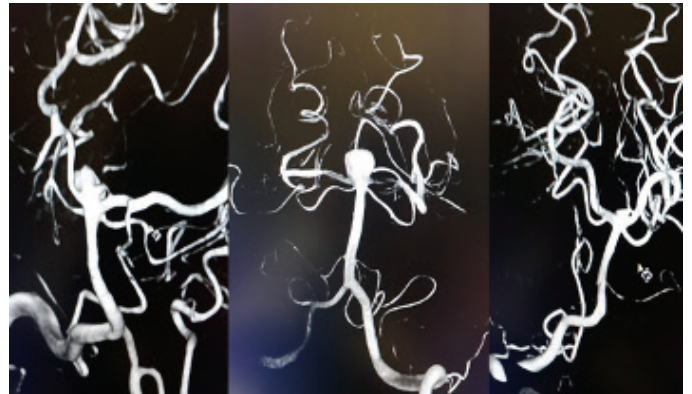


Figure 2: Complex aneurysm findings observed in basilar apex aneurysms (fenestration, wide neck, posterior projection)

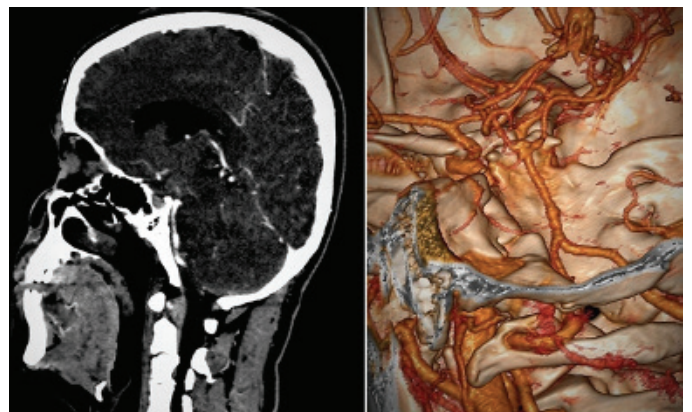


Figure 3: CT angiography image showing the location of the aneurysm in relation to the sella

CT: Computed tomography

Results

Five of the patients were male, 11 were female and the average age was 48.3 (age range, 20-74 years). While 12 of the patients presented with subarachnoid haemorrhage (SAH), four of the patients were detected incidentally. The GCS was detected

to be 14 for four of the patients who presented with SAH, 13 for four of the patients, 12,11,9 and 8 for one patient each. Seven patients were described as having a complex aneurysm. The FROZ approach was employed for five of these patients (Figure 5), the PT approach for two of the patients and the

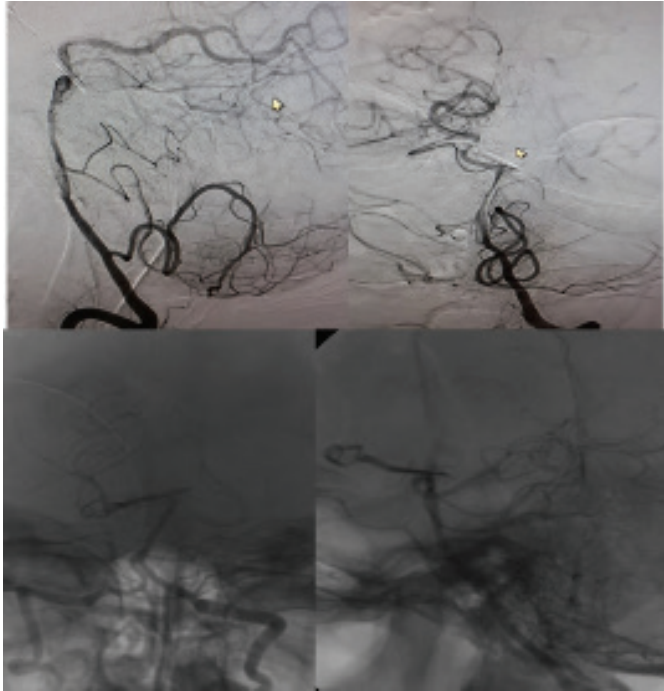


Figure 4: Follow-up DSA images of the patients after the operation
DSA: Digital subtraction angiography

pterional approach was used for the rest. Multiple aneurysms were detected in six patients and the accompanying aneurysms were of the anterior communicating artery (Acom A), the middle cerebral artery, the posterior communicating artery (Pcom) and the internal carotid artery. All of the aneurysms were clipped. However, the aneurysm could not be completely closed in a

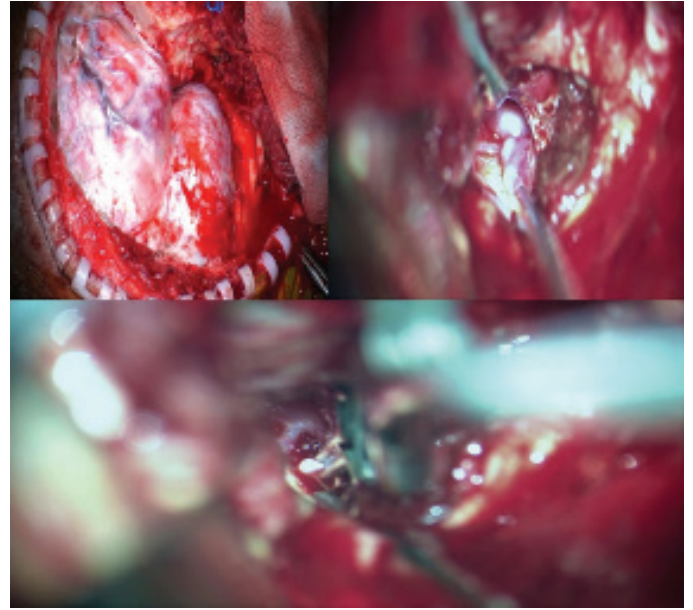


Figure 5: The image right before the dura was opened during the operation, the images before the aneurysm was clipped and at the moment of clipping

Table 1: Demographic and radiological findings of the patients and their discharge score

	Age	Gender	SAH	Evidence of complex aneurysm	Concomitant aneurysm	GCS	Approach	Complication	mRS
1	74	F	+	-	ICA, MCA	14	Pterional	-	1
2	50	F	+	-	-	13	Pterional	-	1
3	48	F	+	Wide neck	AcomA, ICA	9	FROZ	Ischemia (Thalamus)	6 (ext)
4	44	F	+	Posterior projection	Pcom	14	FROZ	-	1
5	20	F	+	-	Pcom	14	Pterional	3. CN affected	0
6	50	M	-	Posterior projection	-	15	FROZ	-	0
7	55	M	-	Subsellar	-	15	PT	-	1
8	54	F	+	-	-	12	Pterional	Vasospasm	3
9	42	F	-	-	MCA	15	Pterional	-	1
10	55	F	+	Giant aneurysm	-	8	FROZ	Per op Haem, HC	6 (ext)
11	62	M	+	-	-	13	Pterional	HC	3
12	37	M	+	Fenestration	-	14	FROZ	-	0
13	61	F	+	-	ICA, AcomA	13	Pterional	-	0
14	40	F	+	Subsellar	-	13	PT	3. CN affected	2
15	33	M	-	-	-	15	Pterional	-	0
16	48	F	+	-	-	11	Pterional	-	1

AcomA: Anterior communican artery, ICA: Internal carotid artery, Pcom: Posterior communican artery, MCA: Middle cerebral artery, F: Female, M: Male, SAH: Subarachnoid haemorrhage, Post: Posterior, Inf: Inferior, Aneu: Aneurysm, GCS: Glasgow Coma scale, PT: Pretemporal, FROZ: Frontoorbitozygomatic, Ext: Exitus, Haem: Haemorrhage, HC: Hydrocephalus, CN: Cranial nerve, mRS: Modifiye Rankin score

wide-necked aneurysm and wrapping was done. Complications developed in six of the patients (hydrocephaly, vasospasm, deep feeder ischaemia, oculomotor nerve involvement, per-op haemorrhage). The patients underwent a follow-up DSA on the 1st-3rd post-operative days. Complete occlusion was observed in all of the aneurysms except the aneurysm that underwent wrapping. Two of the patients died, and in the 2-16 months follow-up of the other 14 patients, the mRS was detected as 0 in five patients, 1 in six patients, 2 in one patient, and 3 in two patients (Table 1).

Discussion

The surgical treatment of basilar apex aneurysms began with the description of the microsurgical approaches that could be applied in this area by Drake (6) and Yasargil et al. (7). In this situation, the surgical field is very narrow and proximal control is difficult. The rate of complications is higher when compared with anterior circulation aneurysms. It is difficult to observe and spare the perforating arteries during the clipping of the aneurysm. Because of these complications and with the development of other options for treatment, endovascular treatments have become preferable for aneurysms in this region. Recanalisation rates have been found to be low for narrow-necked aneurysms with small diameters (8). However, occlusion rates have been observed to decrease to as low as 57% in wide-necked and partially thrombosed aneurysms with large diameters (9). Complete occlusion of aneurysms in this region is very important because the re-bleeding rates are high. Therefore, the interest in surgical approaches has increased over time.

Progress in imaging techniques has clearly revealed the relationship of aneurysms with the sella and the clivus, and different microsurgical techniques have been proposed according to the location of the aneurysm. Several techniques that have been recommended include the pterional approach for basilar apex aneurysms with high and normal locations, the pretemporal, trans-cavernous approach for those with a retrosellar location and the middle fossa approach and petrosectomy for those with a sub-sellar location (10-12).

Nanda et al. (5) described other posterior circulation aneurysms, brain oedema and highly located and large aneurysms as complex aneurysms. Different surgical approaches were recommended for these aneurysms. Of the 33 patients in their study, the transcavernous approach was used for four patients, the sub-temporal approach for six patients, the pterional approach for eight patients, the "half and half" approach for eight patients and the FTOZ approach was used for seven patients, and they reported that good outcomes were achieved in 71.9 % of the patients. In their study, Higa et al. (13)

detected multiple aneurysms in 32% of the cases. In our study, we detected multiple aneurysms in six of the 16 patients (37%), and all of the additional aneurysms were located in the anterior circulation. We believe that the surgical procedures for these aneurysms also contributed to the morbidity and mortality of the patients. Therefore, we think that the aneurysms that were located in the anterior location accompanying the basilar apex aneurysm should have been included in Nanda et al. (5) description of complex aneurysms.

Lozier et al. (14) studied 98 patients and stated that non-giant basilar apex aneurysms could be operated on with a 90% expectation of a good outcome, and that if the aneurysm was un-ruptured as well as non-giant, the success rate increased to 97%. The mortality rate in this study was 6.1%. Also, in this study, it was emphasised that the long-term reason for mortality and morbidity was perforation of an artery.

Hernesniemi et al. (15) stated that the sub-temporal approach was a simple and efficient method for treating basilar apex aneurysms regardless of the size, location, and projection of the aneurysm and that posterior clinoidectomy and petrosectomy were not needed.

Sanai et al. (16) reported 97% complete occlusion, 57% good discharge scores and 10.5% mortality in their study of 96 patients with basilar apex aneurysms on whom they performed operations using mostly the pterional and orbitozygomatic approaches. Krisht et al. (17) performed surgery on 50 complex basilar apex aneurysms using the transzygomatic and pretemporal transcavernous approaches. They reported 98% complete occlusion, 88% good outcomes and 2% mortality of the patients.

Endovascular treatment is another alternative for the treatment of basilar peak aneurysms. In their study, Abecassis et al. (18) emphasized that recurrence rate is higher in endovascular treatment compared to surgery, but costs are lower and patient outcome scores are better.

In our study, we performed surgery on 16 patients, and four of the patients had been detected incidentally. Two of the patients died (12%). Seven of our patients had findings in accordance with the description of a complex aneurysm. The patients who fulfilled the definition of a complex aneurysm underwent an operation using the FROZ or pretemporal approach according to the location of the aneurysm, and the others experienced the pterional approach. When necessary, the anterior and posterior clinoid processes were drilled to provide an area to see and clip the aneurysm. In accordance with the studies in the literature, the discharge scores of the patients with un-ruptured aneurysms who did not have the characteristics of a complex aneurysm were better. Again, in accordance with the literature, the factor that increased the mortality and morbidity

the most was damage from perforating an artery. The complete occlusion rate was 93%, and 68% of the patients had good discharge scores (mRS 0,1). We attribute the high rate of death and the low rate of good discharge scores to the small number of patients and the high number of multiple aneurysms.

Conclusion

The hemodynamics and the progression of posterior circulation aneurysms are different than with anterior circulation aneurysms. The fact that the aneurysm is located in a narrow corridor with the presence of perforating arteries of vital importance affects the mortality and morbidity of the patients. A good evaluation of the basilar apex aneurysm in the pre-operative period is very important to select the appropriate surgical technique. When aneurysms that are not complex are operated on with the appropriate methods, favourable results are achieved. Although recently endovascular methods have been the preferred treatment for basilar apex aneurysms, the inability to ensure complete aneurysm occlusion and the risk of thromboembolism sometimes prevents the use of this method. The correct approach is to make a patient-based evaluation and to choose the most appropriate treatment method.

Ethics

Ethics Committee Approval: Adana City Training and Research Hospital Ethics Committee (date: 03. 04. 2020, no: 902).

Informed Consent: Informed consent was obtained.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Financial Disclosure: The author declared that this study received no financial support.

References

- Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial Collaborative Group: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*. 2002;360:1267-1274.
- Wiebers DO, Whisnant JP, Meissner I, et al. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators: Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003;362:103-110.
- Aziz KMA, van Loveren HR, Tew JM Jr, et al. The Kawase approach to retrosellar and upper clival basilar aneurysms. *Neurosurgery*. 1999;44:1225-1236.
- Valle JN, Pierot L, Bonafe A, et al. Endovascular treatment of intracranial widenecked aneurysms using three-dimensional coils: predictors of immediate anatomic and clinical results. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:298-306.
- Nanda A, Sonig A, Banerjee AD, et al. Microsurgical Management of Basilar Artery Apex Aneurysms: A Single Surgeon's Experience from Louisiana State University, Shreveport *World Neurosurg*. 2014;82:118-129.
- Drake CG. Further experience with surgical treatment of aneurysm of the basilar artery. *J Neurosurg*. 1968;29:372-392.
- Yasargil MG, Antic J, Laciga R, et al. Microsurgical pterional approach to aneurysms of the basilar bifurcation. *Surg Neurol*. 1976;6:83-91.
- Raymond J, Roy D. Safety and efficacy of endovascular treatment of acutely ruptured aneurysms. *Neurosurgery*. 1997;41:1235-1245.
- Henkes H, Fischer S, Mariushi W, et al. Angiographic and clinical results in 316 coil-treated basilar artery bifurcation aneurysms. *J Neurosurg*. 2005;103:990-999.
- Samson DS, Hodosh RM, Clark WK. Microsurgical evaluation of the pterional approach to aneurysms of the distal basilar circulation. *Neurosurgery*. 1978;3:135-141.
- Hernesniemi J, Ishii K, Niemelä M, et al. Subtemporal approach to basilar bifurcation aneurysms: advanced technique and clinical experience. *Acta Neurochir Suppl*. 2005;94:31-38.
- Kawase T, Toya S, Shiobara R, et al. Transpetrosal approach for aneurysms of the lower basilar artery. *J Neurosurg*. 1985;63:857-861.
- Higa T, Ujii H, Kato et al. Basilar artery trunk saccular aneurysms: morphological characteristics and management. *Neurosurg Rev*. 2009;32:181-191.
- Lozier AP, Kim GH, Sciacca RR, et al. Microsurgical treatment of basilar apex aneurysms: perioperative and long-term clinical outcome. *Neurosurgery*. 2004;54:286-296.
- Hernesniemi J, Ishii K, Niemelä M, et al. Subtemporal approach to basilar bifurcation aneurysms: advanced technique and clinical experience. *Acta Neurochir Suppl*. 2005;94:31-38.
- Sanai N, Tarapore P, Lawton MT, et al. The current role of microsurgery for posterior circulation aneurysms: a selective approach in the endovascular era. *Neurosurgery*. 2008;62:1236-1249.
- Krisht AF, Krayenbühl N, Sercl D, et al. Results of microsurgical clipping of 50 high complexity basilar apex aneurysms. *Neurosurgery*. 2007;60:242-250.
- Abecassis IJ, Sen R, Kelly CM, et al. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness Analysis for the Treatment of Basilar Tip Aneurysms. *J Neurointerv Surg*. 2019;11:1210-1215.

Kolonoskopik Polipektomi Sonuçlarımız: Prevalans, Boyut, Lokalizasyon ve Histopatolojik Değerlendirme

Our Colonoscopic Polypectomy Results: Prevalence, Size, Localization and Histopathological Evaluation

© Haydar Celasin

Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Poliplerin kolonoskopi ile saptanması ve eksizeyonu malignitelerin önlenmesi ve histopatolojik değerlendirme açısından önemlidir. Bu çalışmada kliniğimizde yapılan kolonoskopi işlemlerinde saptanan ve eksize edilen poliplerin prevalansı, büyüklüğü, histolojisi ve yeri ile ilgili sonuçları epidemiyolojik olarak tespit etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Lokman Hekim Üniversitesi Akay Hastanesi'nde 2016 ve 2019 yılları arasında çeşitli endikasyonlar nedeniyle kolonoskopi yapılan 18 yaş üstü hastaların raporları retrospektif olarak incelendi. Polipektomi yapılan ve biyopsi sonuçlarına ulaşılan hastalar çalışmaya alındı.

Bulgular: 2016-2019 yılları arasında kolonoskopi yapılan 1883 hastadan polipektomi yapılan toplam 331 (%17,57) hasta saptandı. Ortalama yaş 59 idi ve hastaların 200'ü erkek (%60,4) ve 131'i (%39,6) kadındı. Lokalizasyon olarak polipler, distal kolonda daha fazlaydı (%62,9). Adenom oranı %66,76 (221 hasta) ile daha yüksek idi. Malignite oranı, boyut ve yaşla birlikte önemli ölçüde artıyordu. Adenokarsinom insidansı %10'du.

Sonuç: Bu çalışmada polipektomi ile çıkardığımız poliplerin prevalansı, histolojisi, çapı ve yeri ile ilgili sonuçları gözden geçirdik. Poliplerin yüksek prevalansı ve adenomatöz poliplerin kanser potansiyeli göz önüne alındığında, klinisyenlerin düzenli tarama programlarına daha fazla önem vermesi gerektiği anlaşılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kolonoskopi, Polip, Histopatoloji, Lokalizasyon

Abstract

Objectives: The detection and excision of polyps by colonoscopy is important in terms of preventing malignancies and histopathological evaluation. In this study, we aimed to epidemiologically document the results related to the frequency, diameter, histology and location of polyps found and removed during colonoscopic intervention performed in our clinic.

Materials and Methods: Reports of patients over 18 years old, who underwent colonoscopy due to various indications between 2016 and 2019 at the Lokman Hekim University Akay Hospital, were reviewed retrospectively. The results of patients who underwent polypectomy and biopsy were evaluated in the study.

Results: A total of 331 (17.57%) patients who underwent polypectomy were identified among 1883 patients who underwent colonoscopy between 2016 and 2019. The mean age of the patients was 59 years. Of the patients, 200 were male (60.4%) and 131 were female (39.6%). Considering localization, polyps were more in the distal colon (62.9%). The adenoma rate was higher with 66.76% (221 patients). The malignancy rate increased significantly with size and age. The incidence of adenocarcinoma was 10%.

Conclusion: In the current study, we reviewed outcomes regarding the prevalence, histology, diameter and location of the polyps we removed with polypectomy. Considering the high prevalence of polyps and the cancer potential of adenomatous polyps, it becomes clear that clinicians need to pay more attention to regular screening programs.

Key Words: Colonoscopy, Polyp, Histopathology, Localization

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Haydar Celasin,
Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 416 52 29 E-posta: hcelasin@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7554-0947

Geliş Tarihi/Received: 17.03.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 08.04.2020

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Polipler, kalın bağırsağın yüzeyini örten tabakanın anormal büyümesi sonucu gelişen ve bağırsak kanalı içine doğru büyüyen kabartılardır (1). Kolonik polipler histolojik özelliklerine göre neoplastik polipler (adenomlar, karsinomlar) ve non-neoplastik polipler (hiperplastik, hamartomatöz, enflamatuvar polipler vs.) olarak iki majör grupta sınıflandırılmaktadır. Neoplastik polipler veya adenomlar malign potansiyele sahiptir ve villöz dokunun varlığına ve hacmine bağlı olarak Dünya Sağlık Örgütü'ne göre tübüler, tübülovillöz veya villöz adenomlar olarak sınıflandırılır (2).

Günümüzde genellikle (%95) kolorektal kanserlerin benign, neoplastik adenomatöz poliplerden (adenomlar) kaynaklandığı kabul edilmektedir (2). Bu adenom-karsinom sekansı doğrudan kanıtlanmamasına rağmen, kolorektal neoplazinin normal mukozadan, benign adenomdan karsinoma kadar sürekli bir süreçle ilerlediğini gösteren veriler mevcuttur. Adenomlar, mutasyona uğramış bir epitelyal kök hücrenin monoklonal türevleridir. Basit küçük (<1 cm) tübüler adenomlar oldukça yaygındır ve malign olma riski düşüktür. Sadece birkaçı onları büyüten, ileri histolojik özellikler geliştiren ve kansere dönüşen ek genetik değişiklikler kazanır. İleri adenomlar, daha büyük (>1 cm) veya kayda değer villöz doku veya yüksek dereceli displazi içerenlerdir (2). Poliplerin çoğu yapılan tarama veya tanı çalışmaları ile saptanan asemptomatik lezyonlardır. Kolorektal polipler Batı ülkelerinde oldukça yaygındır; 60 yaşındaki insanlarda yapılan otopsielerin %30'unda bulunur (3). Poliplerin kolonoskopi ile saptanıp çıkartılması, oluşacak malignitelerin engellenmesi açısından önemlidir. Kalın barsak kanserini kontrol etme çabaları artık esas olarak gelişmiş adenomları malign hale gelmeden önce güvenilir bir şekilde tespit etme ve rezeke etme stratejilerine odaklanmıştır (2,4).

Bu çalışmamızda kliniğimizde yapılan kolonoskopi işlemlerinde saptanan ve eksize edilen poliplerin prevalansı, boyutu, histolojisi ve lokalizasyonu ile ilgili sonuçları epidemiyolojik olarak dökümanete etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Lokman Hekim Üniversitesi Akay Hastanesi'nde 2016 ve 2019 yılları arasında çeşitli endikasyonlar nedeniyle kolonoskopi yapılan 18 yaş üstü hastaların raporları retrospektif olarak incelendi. Polipektomi yapılan ve biyopsi sonuçlarına ulaşılan hastalar çalışmaya alındı. Tüm hastaların verileri olgu kayıt formuna kaydedildi. Kalın barsak kanseri ve ameliyatı, polip hikayesi, ülseratif kolit veya crohn hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan tüm olguların yaşı, cinsiyeti, kolon poliplerinin histopatolojik tipi, kolonun bölgesine göre lokalizasyonu, polip sayısı, büyüklükleri ve görünümleri kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Demografik ve tanımlayıcı veriler, sıklık, yüzde değeri, ortalama ve standart sapma değerleri ile sunuldu. Değişkenler ki-kare testi ve Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiki anlamlı kabul edildi. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 22.0 programıyla yapıldı.

Bulgular

2016-2019 tarihleri arasında kolonoskopi yapılan 1883 hasta içinde polipektomi yapılan toplam 331 (%17,57) hasta tespit edildi. Polipektomi yapılan hastaların yaşları 23 ile 92 (ortalama yaş: 59) arasında değişiyordu. İki yüz erkek (%60,4) ve 131 kadın (%39,6) hasta vardı (Tablo 1).

Polip saptanan hastalar lokalizasyon olarak değerlendirildiğinde poliplerin 85'i rektumda (%25,7), 87'si sigmoid kolonda (%26,3), 36'sı splenik fleksura + inen kolonda (%10,8), 25'i transvers kolonda (%7,6), 31'i çıkan kolon + hepatik fleksurada (%9,4), 19'u çekumda (%5,7), 48'i çoklu lokalizasyonda (%14,5) izlendi (Tablo 2).

Histopatolojik tiplerine göre 20'si (%6) villöz adenom, 141'i (%42,6) tübüler adenom, 23'ü (%6,9) tubulovillöz adenom, 33'ü (%10) adenokarsinom, 94'ü (%28,4) hiperplastik polip, dördü (%1,2) yüksek displazi, beşi (%1,5) retansiyon polibi, dördü (%1,2) serrated adenom, 7'si (% 2,1) enflamatuvar polip olarak tespit edildi. Yüz yirmi bir hastada (%36,6) birden fazla polip vardı. Genel olarak poliplerin %90'ı benign %10'u maligndi. Erkek ve kadın hastalar arasında malignite sıklığı açısından fark yoktu (erkeklerde %10,5, kadınlarda %9,2; p=0,85) (Tablo 3).

Tablo 1: Cinsiyete göre polipler

Cinsiyet	Benign	Malign
Erkek	179	21
Kadın	119	12
Toplam	298	33

Tablo 2: Lokalizasyona göre polipler

Lokalizasyon	Benign	Malign	Toplam
Çoklu yerleşim	44	4	48 (%14,5)
Çekum	15	4	19 (%5,7)
Çıkan kolon - hepatik fleksura	27	4	31 (%9,4)
Transvers kolon	25	1	25 (%7,6)
Splenik fleksura - inen kolon	31	5	36 (%10,8)
Sigmoid kolon	81	6	87 (%26,3)
Rektum	76	9	85 (%25,7)
Toplam	298 (%90)	33 (%10)	331 (%100)

Tablo 3: Histopatolojik tipine göre polipler

Histopatolojik tip	Hasta sayısı
Villöz adenom	20 (%6)
Tubuler adenom	141 (%42,6)
Tubulovillöz adenom	23 (%6,9)
Adeno CA	33 (%10)
Hiperplastik polip	94 (%28,4)
Yüksek displazi	4 (%1,2)
Retansiyon polibi	5 (%1,5)
Serrated adenom	4 (%1,2)
Enflamatuvar polip	7 (%2,1)
Toplam	331 (%100)
CA: Karsinoma	

Yüz bir hastada saplı polip (%30,5), 230 hastada sesil polip (%69,5) vardı. Saplı poliplerden üçünün, sesil poliplerden 30'unun patolojisi malign geldi. Sesil poliplerde malignite oranı anlamlı düzeyde daha yüksekti (%13/3; $p<0,005$).

Polip boyutu 0,2-6 cm arasında değişmekteydi (ortalama: 0,87 cm). Polip boyutu büyüdükçe malignite riski artış gösteriyordu ($p<0,001$). Benzer şekilde, hasta yaşı arttıkça malignite riski yükseliyordu ($p=0,002$).

Hastaların 210'unda sadece bir polip bulundu (%63,4). Ortalama polip sayısı 1,58'di. Hastaların kolonoskopilerinden saptanan polip sayısı ile malignite sıklığı arasında ilişki saptanmadı ($p=0,62$). Yine, poliplerin kolon segmentlerindeki lokalizasyonu ile malignite riski arasında ilişki yoktu ($p=0,43$).

Tartışma

Mevcut çalışmalarda kolonoskopi yapılan hastalarda ortalama %15-25 arasında kolon polip prevalansı olduğunu görmekteyiz (5-7).

Corley ve ark. (5) yaptığı çalışmaya göre 12.006 hastanın %24,6'sında en az bir adenoma tespit edilmiştir. Kadınlar arasında prevalans 50-54 yaş arası hastalarda %15 iken ,75 yaşına kadar %26'nın üstüne çıkmıştır. Erkeklerde prevalans, 50-54 yaşlarında %25'ten 70-74 yaşlarında %39'un üstüne çıkmıştır. Polibi olan hastaların çoğunluğunu erkekler oluşturmaktadır.

Bizim çalışmamızda kolonoskopi yapılmış hastaların %17,57'sinde (1883/331hasta) polip tespit ettik. Erkeklerdeki polip oranı %60,4 olarak kadınlardan daha fazlaydı.

Polip prevalansı yaşla birlikte artış göstermekte ve yaşlı hastalarda polip görülme riski artmaktadır (5,6). "The National Polyp Study" 50 yaşın altındaki hastalarda %13, 50 ile 59 yaş arasında %28, 60 ile 69 yaş arasında %39, 70 ile 79 yaş arasında %18, 80 yaş ve üzerinde %2 oranından polip bildirmiştir (6).

Çalışmamızda en çok 60-69 yaş aralığındaki hastalarda %35,6 oranında polip tespit ettik.

Lokalizasyon açısından bakıldığında ülkemizde Korkmaz ve ark. (7) yaptığı bir çalışmada polipler %37,7 rektumda, %14,2 sigmoid kolonda, %17,4 inen kolonda, daha az sıklıkta transvers, çıkan kolon ve çekumda görülmüştür. Poliplerin %44'ü distal kolonda tespit edilmiştir.

Eminler ve ark. (8) çalışmasında ise polipler %47 rektosigmoid, %19,3 inen kolon, %11,2 transvers kolon, daha az sıklıkta çıkan kolon ve çekumda tespit edilmiştir.

Çalışmamızda polip saptanan hastalar lokalizasyon olarak değerlendirildiğinde poliplerin %25,7'si rektumda, %26,3'ü sigmoid kolonda, %10,8'i splenik fleksura + inen kolonda %7,6'sı transvers kolonda, %9,4'ü çıkan kolon + hepatik fleksurada, %5,7'si çekumda, %14,5'i çoklu lokalizasyonda izlendi. Saptadığımız polipler lokalizasyon açısından değerlendirildiğinde distal kolondaki polip oranı literatürle uyumlu bir şekilde %62,9 ile daha yüksektir. Buna çoklu yerleşim oranları da katılırsa daha da yükseleceği söylenebilir. Bu oranlar mevcut çalışmalarla uyumludur.

Bernstein ve ark. (9) cinsiyetin polip lokalizasyonu üzerinde bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda polip lokalizasyonu ile cinsiyet arasında fark izlenmedi ($p=0,71$). Ayrıca, erkek ve kadın arasında malignite sıklığı açısından bir fark bulamadık ($p=0,85$).

Polip histopatolojisi kolon kanseri bakımından değerlidir. Kolorektal poliplerin yaklaşık %70'i adenomlardır (10). Adenomatöz polipin saptanması, kolorektal kanserlerin önlenmesinde önemli bir adımdır. Adenom tespit oranı, incelenen popülasyona göre değişmekte olup batı ülkelerinde Asya'dan daha yüksek oranlarda adenom saptanmaktadır (11).

Adenomatöz poliplerin %80-86'sını tubuler, %3-16'sını villöz, %8-16'sını tübülovillöz adenomlar meydana getirir (12).

Solakoğlu ve ark.'nın (13) çalışmasında adenom oranı %81,7 verilmiş; adenomların %86,8'i tübüler adenom, %8,1'i tübülovillöz adenom, %3,5'i villöz adenom ve %1,6'sı serrated adenom olarak raporlanmıştır.

Bizim çalışmamızda adenom oranı %66,76 (221 hasta) idi. Adenomların %63,80 'i tübüler adenom, %10,40'ı tübülovillöz adenom, %9,04'ü villöz adenom ve %1,80'i serrated adenomdan oluşmakta olup sonuçlar genel olarak literatürle uyumludur.

Kanserleşme açısından polip boyutuna baktığımızda, konuyla ilgili yayın sayısının az olduğunu görüyoruz. Otopsi çalışmalarına göre polipler çoğunlukla 1 cm'den küçüktür. 1 cm'den büyük polipler %10-15 oranında görülür ve distal kolon lokalizasyonundadır.

Şahin ve ark. (14) çalışmasında ileri yaş ve artan polip sayısı, polip büyüklüğü, adenom ve adenokarsinom gelişimi ile ilişkilili bulunmuştur.

Çalışmamızda ortalama polip büyüklüğü 0,6 cm olarak bulundu. 1 cm'den büyük polip tespit edilme oranını %25 olarak saptadık. Bu literatür ortalamasından fazladır. Boyut malignite ilişkisine bakıldığında boyut arttıkça malignite riskinin arttığı tespit ettik ($p=0,001$). Buna karşılık polip sayısı ile malignite arasında bir ilişki saptayamadık ($p=0,622$).

Saplı poliplerde %3 (98 hastada üç hasta), sesil poliplerde %13 (200 hastada/30 hasta) oranında malignite tespit ettik. Sesil poliplerde malignite oranını daha yüksek bulduk ($p < 0,005$). Ayrıca, yaş arttıkça malignite riskinin de arttığını gördük ($p=0,002$).

Kolon polipleri adenokarsinom olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda adenokarsinom görülme oranları %0,8 ile %5,6 arasında bildirilmiştir (13-15). Bizim adenokarsinom görülme oranımız %10 olup literatürün üzerindedir. Bunun sebebi hastanemizde kolorektal kanser cerrahisinin sık yapılması ve bu hasta grubunun yönlendirilmesi olabilir.

Sonuç

Çalışmamızda kolonoskopi ile saptanan poliplerin prevalans, histoloji, boyut ve lokalizasyonu ile ilgili epidemiyolojik bilgiler edindik. Yüksek polip prevalansı, adenomatöz poliplerin kanserleşme potansiyeli göz önüne alındığında düzenli tarama programlarına daha çok önem vermemiz gerektiği açıktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma retrospektif olduğu için Etik Kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Bütün hastaların kolonoskopi onamları vardır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Shinya H, Wolff WI. Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps. *Ann Surg.* 1979;190:679-683.
2. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3053-3063.
3. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med.* 2012;366:687-696.
4. Dölek Y, Yuyucu Karabulut Y, Topal F, et al. Evaluation of gastrointestinal polyps according to their size, localization and histopathologic types. *Endoskopi Dergisi.* 2013;21:31-35.
5. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, et al. Variation of adenoma prevalence by age, sex, race, and colon location in a large population: implications for screening and quality programs. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:172-180.
6. Loeve F, Boer R, Zauber AG, et al. National Polyp Study data: Evidence for regression of adenomas. *Int J Cancer.* 2004;111:633-639.
7. Korkmaz H, Kendir İC, Akkaya Ö. Kolon poliplerinin boyut, lokalizasyon ve histopatolojik yapılarının değerlendirilmesi. *Endoskopi.* 2016;24:13-17.
8. Eminler AT, Sakallı M, Irak K, et al. Gastroenteroloji ünitemizdeki kolonoskopik polipektomi sonuçlarımız. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi.* 2011;10:112-115.
9. Bernstein MA, Feczko PJ, Halpert RD, et al. Distribution of colonic polyps: increased incidence of proximal lesions in older patients. *Radiology.* 1985;155:35-38.
10. Bretthauer M, Kaminski MF, Loberg M, et al. Population-based colonoscopy screening for colorectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176:894-902.
11. Zhou L, Zhang H. Clinical, endoscopic and pathological characteristics of colorectal polyps in elderly patients: Single center experience. *Mol Clin Oncol.* 2017;7:81-87.
12. Bas B, Dinc B, Oymaci E, et al. What are the Endoscopic and Pathological Characteristics of Colorectal Polyps? *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16:5163-5167.
13. Solakoğlu T, Atalay R, Köseoğlu H, et al. Analysis of 2222 colorectal polyps in 896 patients: A tertiary referral hospital study. *Turk J Gastro-enterol.* 2014;25:175-179.
14. Şahin A, Tunç N, Kılıç S, et al. Kolon polipleri sayısı ve büyüklüğü malignite göstergesi olabilir mi? *Endoskopi.* 2017;25:14-18.
15. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ.* 2014;348:g2467.

Genel Cerrahi Polikliniğine Başvuran Normal Kilolu ve Obez Hastalarda Obezite Prevelans ve Farkındalık Çalışması

Obesity Awareness and Prevalance Study: Patients Admitted to General Surgery Outpatient Clinic

© Serhan Yılmaz¹, © Sina Ferahman², © Hüsni Aydın², © Mehmet Karabulut²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Çalışmamızda genel cerrahi polikliniğine başka sebeplerle başvuran normal kilolu ve obez hastaların; obezite hastalığı hakkında ne kadar bilgi sahibi olduğunu ortaya koymayı, farkındalığını tespit etmeyi ve obezite prevalansını bulmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Genel cerrahi kliniğine başvuran 18 yaş ve üzeri hastalardan kapalı ortamda yüz yüze görüşme metodu ile evet-hayır şeklinde cevaplar içeren 23 soruluk daha önceden araştırmacılar tarafından hazırlanan anket formu doldurularak obezite ile ilişkili epidemiyolojik risk faktörleri ve obeziteye eşlik edebilecek sağlık sorunları ile ilgili cevaplar alındı. Hastalar vücut kitle indekslerine (VKİ) göre; VKİ<30 olan hastalar grup 1, VKİ ≥30 olan hastalar grup 2 olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Toplam 956 hasta dahil edildi. Boy-kilo ortalaması sırasıyla 167,57±8,93 cm ve 71,88±14,34 kg idi. Obezite insidansı %13,2 olarak tespit edildi. Gruplar arasında cinsiyet (p=0,007), medeni durum (p<0,0001), yaş (p=0,02), çocuk sayısı (p<0,0001), alkol kullanımı (p=0,028) ve sigara içme (p=0,022) kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Hastaların %61'i (n=51) obezitenin cerrahi olarak tedavi edilebilecek bir hastalık olduğunu (p=0,037). Gruplar arasında ailesinde obezite olan hastalar ile VKİ'sinin ≥30 olması arasında istatistiksel olarak anlamlı (p=0,003) bir bağ olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamız toplumumuzun obezite ile ilgili bilinç düzeyini değerlendirmek amacıyla ülkemizde yapılan ilk çalışmadır. Obezitenin farkındalığı ve sebep olduğu hastalıklar toplumun çoğunluğunca (>50'den fazla) bilinse de halen yeterli değildir. Obezite hakkında toplumda daha fazla bilgilendirmeler yapılarak prevalansının azaltılabileceği ve neden olabileceği hastalıkların önüne geçilebileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Farkındalık, Anket, Obezite Cerrahisi

Abstract

Objectives: In our study, we aimed to reveal prevalence of obesity, obesity knowledge and awareness in normal weight and obese patients who applied to the general surgery outpatient clinic for different reasons.

Materials and Methods: The questionnaire containing 23 yes-no questions, which was previously prepared by researchers, was filled in and answers were received regarding epidemiological risk factors associated with obesity and health problems that may accompany obesity. Patients with body mass index (BMI) <30 were classified as group 1 and those with BMI ≥30 were classified according to their BMIs.

Results: A total of 956 patients were included. The mean height-weight were 167.57±8.93 cm and 71.88±14.34 kg, respectively. The incidence of obesity was determined as 13.2%. Gender (p=0.007), marital status (p<0.0001), age (p=0.02), number of children (p<0.0001), use of alcohol (p=0.028) and smoking (p=0.022) were found statistically significance between groups. 61% (n=51) of the patients thought that obesity is a disease that can be treated surgically (p=0.037). When groups compared there was a statistically significant relationship between patients with obesity in their families and patients with BMI ≥30.

Conclusion: Our study is the first in our country to evaluate the knowledge and awareness level of our society about obesity. Although the awareness of obesity and the diseases it causes are known by the majority of the population (more than >50), it is still not sufficient. We believe that the prevalence can be reduced and the diseases that it can cause can be prevented by giving more information about obesity in the society.

Key Words: Obesity, Awareness, Questionnaire, Obesity Surgery

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Öğr. Gör. Serhan Yılmaz,

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 532 648 31 24 E-posta: dsrhanayilmaz@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5612-5932

Geliş/Received: 02.04.2020 Kabul/Accepted: 06.04.2020

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Obezite her yıl prevalansı artan kronik bir hastalıktır (1). Obezite, kardiyovasküler hastalık, tip 2 Diabetes Mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, uyku apnesi ve inme gibi birçok hastalık için bağımsız risk faktörüdür (2,3). Obez hastaları değerlendirmede pratikte en fazla kullanılan yöntem vücut kitle indeksidir (VKİ). Buna göre VKİ <18,5 kg/m² olan hasta grubu zayıf, ≥18,5-24,9 kg/m² arası normal kilolu, ≥25,0-29,9 kg/m² arası obez öncesi kilolu, ≥30 kg/m² ise obez olarak sınıflandırılır (4). VKİ arttıkça mortalite ve morbidite oranları da artmaktadır (5,6).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda obezite prevalansının %30'ların üzerinde olduğu gösterilmiştir (7,8). Birçok sağlık probleminin kaynağı olan obezite tedavi edilebilen bir hastalıktır (9). Obezitenin tedavisinde diyet, yaşam tarzı değişiklikleri, fiziksel aktivite artışı ve farmakoterapi ilk seçenekler arasında yer alır. Son dönemlerde bu tedavilerde başarısız olan hastalarda bariyatrik cerrahi prosedürler uygulanmaktadır (10).

Ülkemizde toplumun hastalık hakkındaki bilgi düzeyini ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda genel cerrahi polikliniğine başka sebeplerle başvuran normal kilolu ve obez hastaların; obezite hastalığı hakkında ne kadar bilgi sahibi olduğunu ortaya koymayı, farkındalığını tespit etmeyi ve obezite prevalansını bulmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem

Ağustos 2018–Ocak 2019 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Polikliniği'ne farklı sebeplerden başvuran 18 yaş üzeri hastalar çalışmaya dahil edildi. Obezite polikliniğine başvuran hastalar, onkolojik tedavi görenler, gebeler ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler çalışma dışı bırakıldı. Çalışma öncesi yerel etik kurul onayı (Lokal Komite Etik Kurulu, 2018-15) alındı. Çalışma sırasında tüm katılımcılardan onayları alınarak onam formları imzalatıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo gibi demografik özellikleri kayıt altına alındı. Bağımsız değişken olarak medeni durum, eğitim düzeyi, aylık gelir, alkol ve sigara kullanımı değerlendirildi. Kadın hastalarda doğum sayısı sorgulandı. Hastaların diyabet, hipertansiyon, kalp hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA)–astım ve hiperlipidemi gibi ek hastalıkları kayıt altına alındı. Hastaların daha önceden herhangi bir sebepten ameliyat geçirip geçirmediği sorgulandı.

Tüm hastaların ağırlıkları, kalibrasyonu yapılmış klasik baskülle, boy uzunluğu ise stadiyometre ile ölçülerek, ağırlık (kg)/boy (m²) formülü ile VKİ'leri hesaplandı (4). Hastalar VKİ'lerine göre iki gruba ayrıldı. VKİ<30 olan hastalar grup 1, VKİ≥30 olan hastalar grup 2 olarak sınıflandırıldı.

Hastalarla daha önceden araştırmacılar tarafından hazırlanan anket uygulaması kapalı ortamda yüz yüze görüşme metodu ile yapıldı. Evet–hayır şeklinde cevaplar içeren 23 soruluk anket formu doldurularak obezite ile ilişkili epidemiyolojik risk faktörleri ve obeziteye eşlik edebilen sağlık sorunları ile ilgili cevaplar alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel yöntem olarak kategorik değişkenler için frekans, yüzde değerleri verildi. Sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılım sınaması Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler arası ilişkiler için ki-kare analizi ve Tek örneklem ki-kare ile yapıldı. Uygun olan durumlarda Fisher Freeman Halton testi ile değerlendirildi. Analizler NCSS 11 (Number Cruncher Statistical System, 2017 Statistical Software) Programı ile yapıldı. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya kriterlere uyan toplam 1004 hasta dahil edildi. Kırk sekiz olgu anket sorularını cevaplamak istemediği için çalışma dışı bırakıldı. Ankete katılan 956 hastanın boy ve kilo ortalaması sırasıyla 167,57±8,93 cm ve 71,88±14,34 kg idi. Eşlik eden ek hastalıklar değerlendirildiğinde 11,82% (n=113) hastada DM, 7,11% (n=68) hastada HT, 2,09% (n=20) hastada KOAH ve/veya astım, 0,73% (n=7) hiperkolesterolemi, 3,7% (n=38) hastada kalp hastalığı olduğu tespit edildi. Hastaların 56,49% (n=540) daha önceden herhangi sebeple genel anestezi altında ameliyat olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda genel obezite prevalansı %13,2 iken kadınlarda %16,1 (n=81), erkeklerde %10,2 (n=46) olarak tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Hastaların anket sorularına verdiği cevaplar Tablo 2'de belirtilmiştir. Hastalar VKİ'lerine göre gruplara ayrılarak demografik özelliklerine göre değerlendirildi. Gruplar arasında cinsiyet (p=0,007), medeni durum (dul olan iki kişi bekar kategorisine dahil edildi) p<0,001, yaş (p=0,02), çocuk sayısı p<0,001, alkol (p=0,028) ve sigara (p=0,022) kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (Tablo 3).

Daha önceden herhangi bir sebeple genel anestezi altında ameliyat olan (n=540) hastadan VKİ≥30 olan 83 hasta vardı. Bu hastalara "Ameliyat olunarak obezite tedavi edilebilir mi?" sorusu soruldu. Hastaların %61'i (n=51) istatistiksel olarak anlamlı oranda (p=0,037) obezitenin cerrahi olarak tedavi edilebilecek bir hastalık olduğunu düşünüyordu (Tablo 4).

Ailesinde obez birey olan 354 hastanın 62'sinin (%17,5) VKİ'nin 30 ve üzeri olan grupta olduğu görüldü. Ailesinde obez birey olmayan 602 hastadan 537'sinin (%89,2) VKİ'si 30'un

Tablo 1: Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri

Cinsiyet	n	%		
Kadın	504	52,7		
Erkek	452	47,2		
	Ortalama	Maksimum	Minimum	SS
Yaş	42,3	98	15	15,6
Boy (cm)	167	197	145	8,9
Kilo (kg)	71,2	155	40	14,5
VKİ	25,3	56,2	8,5	4,9
		Evet	Hayır	%
Sigara		382	574	40
Alkol		136	820	14,2
Ek hastalıklar				
DM		113	843	11,8
HT		68	888	7,1
KOAH-Astım		20	936	2,1
Hiperlipidemi		7	949	0,7
Kalp hastalığı		38	918	4
Geçirilmiş ameliyat		540	416	56,5

VKİ: Vücut kitle indeksi, DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, SS: Standart sapma, n: Sayı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

altındaki grupta olduğu görüldü. Gruplar arasında ailesinde obezite olan hastalar ile VKİ'sinin >30 üzerinde olması arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,003$) bir bağ olduğu görüldü. Ayrıca grup 2 "Çok doğum yapan kadınlarda obezite daha sık görülür" sorusuna grup 1 göre istatistiksel olarak ($p=0,026$) anlamlı oranda evet cevabını verdi. Obez olan ve olmayan hastaların diğer anket sorularına verdikleri cevaplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 5).

Tartışma

Çalışmamız toplumumuzun obezite ile ilgili bilinç düzeyini değerlendirmek amacıyla ülkemizde yapılan ilk çalışmadır. Ülkemizde 2010-2014 yılları arasında Sağlık Bakanlığı tarafından "Obesite ile Mücadele ve Kontrol Programı" oluşturulmuş ve toplumda obezite farkındalığı oluşturma amacıyla çalışmalar yapılmıştır. Bu program çerçevesinde sadece sağlık kuruluşları ile değil aynı zamanda örgün ve yaygın eğitim kurumları, medya ve sivil toplum örgütleri aracılığı ile de çalışmalar yürütülmüş, gıda sanayi ile iş birliği yapılmıştır. Çalışmamız aynı zamanda bu program neticesinde ülkemizde obezite farkındalığı konusunda gelmiş olduğumuz noktaya ışık tutmak açısından da ayrıca önemlidir.

Tablo 2: Bireylere yöneltilen sorulardan alınan cevapların dağılımı

	Evet		Hayır	
	n	%	n	%
1. Aşırı kilolu (obez) olmak bir hastalık mıdır?	593	62	363	38
2. Ailenizde obez birey var mı?	354	37	602	63
3. Çocuklarda (2-19 yaş arası) obezite görülür mü?	543	56,8	413	43,2
4. Obez bireylerde şeker hastalığı görülme ihtimali artar mı?	681	71,2	275	28,8
5. Obez bireylerde yüksek tansiyon hastalığı görülme ihtimali artar mı?	607	63,5	349	36,5
6. Obez bireylerde inme görülme ihtimali artar mı?	567	59,3	389	40,7
7. Obez bireylerde kısırlık görülme ihtimali artar mı?	506	52,9	450	47,1
8. Obez bireylerde kalp hastalığı görülme ihtimali artar mı?	665	69,6	291	30,4
9. Obez bireylerde ölüm riski artar mı?	607	63,5	349	36,5
10. Obez bireylerde kanser görülme riski artar mı?	512	53,6	444	46,4
11. Obezite genetik bir hastalık mıdır?	421	44	535	56
12. Alkol içenlerde obezite daha sık görülür	395	41,3	561	58,7
13. Evlilerde obezite daha sık görülür	353	36,9	603	63,1
14. Çok doğum yapan kadınlarda obezite daha sık görülür	372	38,9	584	61,1
15. Yaş ilerledikçe obezite daha çok görülür	439	45,9	517	54,1
16. Kadınlarda obezite daha çok görülür	474	49,6	482	50,4
17. Üniversite mezunlarında obezite daha çok görülür	283	29,6	673	70,4
18. Aylık geliri 2000 ₺'nin altında olanlarda obezite daha çok görülür	312	32,6	644	67,4
19. Obez bireyleri tedavi etmek gerekir mi?	620	64,9	336	35,1
20. Egzersiz yaparak obezite tedavi edilebilir mi?	575	60,2	381	39,8
21. Diyet yaparak obezite tedavi edilebilir mi?	600	62,8	356	37,2
22. İlaç tedavisi ile obezite tedavi edilebilir mi?	517	54,1	439	45,9
23. Ameliyat olunarak obezite tedavi edilebilir mi?	578	60,5	378	39,5

Tablo 3: VKİ dağılımına göre demografik özelliklerin dağılımının incelenmesi

n		30 altı		30 ve üzeri		p değeri
		%	n	%	n	
Cinsiyet	Kadın	423	51,0	81	63,8	<i>0,007</i>
	Erkek	406	49	46	36,2	
Medeni durum	Bekar	306	36,9	25	19,7	<i><0,0001</i>
	Evlü	523	63,1	102	80,3	
Yaş	18-39 yaş	398	48	45	35,4	<i>0,020</i>
	40-69 yaş	351	42,3	70	55,1	
	70 ve üzeri	80	9,7	12	9,5	
Eğitim düzeyi	İlkokul	251	30,3	50	39,4	0,053
	Ortaokul	200	24,1	35	27,6	
	Lise	91	11	12	9,5	
	Üniversite	287	34,6	30	23,6	
Aylık gelir (₺)	1000-2000	629	75,9	102	80,3	0,272
	2000-6000	200	24,1	25	19,7	
Çocuk sayısı	Yok	332	40,1	27	21,3	<i><0,0001</i>
	1-3 arası	356	42,9	71	55,9	
	4 ve üzeri	141	17	29	22,8	
Alkol kullanımı	Yok	703	84,8	117	92,1	<i>0,028</i>
	Var	126	15,2	10	7,9	
Sigara kullanımı	Yok	486	58,6	88	69,3	<i>0,022</i>
	Var	343	41,4	39	30,7	

VKİ: Vücut kitle indeksi, n: Sayı

*Önemli değerler kalın ve italik olarak gösterilmiştir.***Tablo 4: Daha önce herhangi bir sebeple genel anestezi altında ameliyat olan VKİ'si 30 üstü hastalarda "ameliyat olunarak obezite tedavi edilebilir mi?" sorusuna verilen cevapların dağılımının incelenmesi**

		n	%	p
Ameliyat olunarak obezite tedavi edilebilir mi?	Evet	51	61,5	0,037
	Hayır	32	38,5	

VKİ: Vücut kitle indeksi, n: Sayı

Ülkemizde 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-1) çalışmasında obezite prevalansı kadınlarda %30, erkeklerde %13 iken, bu çalışmadan 12 yıl sonra yapılan TURDEP-2 çalışmasında ise obezite sıklığı kadınlarda %44, erkeklerde %27 olarak bulunmuştur. Çalışmalar popülasyona göre standardize edildiğinde 1998 yılından 2010 yılına kadar geçen sürede obezite prevalansının %22,3'den %31,2'ye yükseldiği görülmüştür (11,12). Çalışmamızda genel obezite prevalansı %13,2 iken kadınlarda %16,1 (n=81), erkeklerde %10,2 (n=46) olarak tespit edilmiştir. Türkiye verisinin altında olan bu oran hasta sayımızın azlığı ile açıklanabilir.

Literatürde ileri yaş, evli olmak ve çocuk sayısının artması obezite için risk faktörü olarak gösterilmiştir, çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (13-15). Yine yapılan çalışmalar ile

uyumlu olarak, çalışmamızda ailesinde obez birey bulunanlarda obezitenin daha sık, sigara kullananlarda daha az olduğu görülmüştür. Bu durum ailelerin beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzları ve sigaranın iştahı baskılayıcı özelliği ile açıklanabilir (14,15). Alkol kullanımının obeziteye yol açtığı bilirse de çalışmamızda alkol kullananlarda literatürden farklı olarak obezite daha az görülmüştür (16). Evlilik, alkol tüketimi, genetik geçiş obezitenin etiyolojik nedenlerindedir (13-15). Anket sorularına verilen yanıtlar incelendiğinde bu konuda toplumun yeterince bilgi sahibi olmadığı görülmektedir. Obez bireylerin çocuklarında obezite gelişebileceği, obez bireyleri tedavi ederek daha sağlıklı nesillerin oluşturulabileceği gerçeğinin farkına varılmalı; aynı zamanda alkolün diğer zararlı etkilerinin yanında obezite ile ilişkisi konusunda da bilgilendirmeler yapılmalıdır.

Hastalarımız da obezitenin, cerrahi olarak tedavi edilebilirliğini sorguladığımızda, hastaların anlamı oranda bu soruya evet cevabı verdiği görülmüştür. Bu durum özellikle medyanın ve sağlık bakanlığının yürütmekte olduğu politikaların olumlu etkisiyle ilişkilendirilebilir. Dikkat çeken bir başka nokta ise daha önce herhangi bir nedenle cerrahi girişim geçiren obez bireylerin obezitenin cerrahi tedavisinin mümkün olduğunu düşünmesiydi. Bu durum geçmişte cerrahi ile başarılı sonuç olan hastaların cerrahiye olan inaçlarının bir göstergesi olarak yorumlanabilir.

Tablo 5: VKİ dağılımına göre verilen yanıtların dağılımlarının incelenmesi

n		30'un altı		30 ve üzeri		p
		%	n	%	n	
1. Aşırı kilolu (obez) olmak bir hastalık mıdır?	Evet	519	62,6	74	58,3	0,348
	Hayır	310	37,4	53	41,7	
2. Ailenizde obez birey var mı?	Evet	292	35,2	62	48,8	0,003
	Hayır	537	64,8	65	51,2	
3. Çocuklarda (2-19 yaş arası) obezite görülür mü?	Evet	476	57,4	67	52,8	0,323
	Hayır	353	42,6	60	47,2	
4. Obez bireylerde şeker hastalığı görülme ihtimali artar mı?	Evet	595	71,8	86	67,7	0,347
	Hayır	234	28,2	41	32,3	
5. Obez bireylerde yüksek tansiyon hastalığı görülme ihtimali artar mı?	Evet	531	64,1	76	59,8	0,359
	Hayır	298	36	51	40,2	
6. Obez bireylerde inme görülme ihtimali artar mı?	Evet	485	58,5	82	64,6	0,195
	Hayır	344	41,5	45	35,4	
7. Obez bireylerde kısırlık görülme ihtimali artar mı?	Evet	440	53,1	66	52	0,816
	Hayır	389	46,9	61	48	
8. Obez bireylerde kalp hastalığı görülme ihtimali artar mı?	Evet	580	70	85	66,9	0,489
	Hayır	249	30	42	33,1	
9. Obez bireylerde ölüm riski artar mı?	Evet	520	62,7	87	68,5	0,208
	Hayır	309	37,3	40	31,5	
10. Obez bireylerde kanser görülme riski artar mı?	Evet	439	53	73	57,5	0,341
	Hayır	390	47,0	54	42,5	
11. Obezite genetik bir hastalık mıdır?	Evet	364	43,9	57	44,9	0,837
	Hayır	465	56,1	70	55,1	
12. Alkol içenlerde obezite daha sık görülür	Evet	347	41,9	48	37,8	0,387
	Hayır	482	58,1	79	62,2	
13. Evlilerde obezite daha sık görülür	Evet	300	36,2	53	41,7	0,228
	Hayır	529	63,8	74	58,3	
14. Çok doğum yapan kadınlarda obezite daha sık görülür	Evet	334	40,3	38	29,9	0,026
	Hayır	495	59,7	89	70,1	
15. Yaş ilerledikçe obezite daha çok görülür	Evet	379	45,7	60	47,2	0,748
	Hayır	450	54,3	67	52,8	
16. Kadınlarda obezite daha çok görülür	Evet	412	49,7	62	48,8	0,854
	Hayır	417	50,3	65	51,2	
17. Üniversite mezunlarında obezite daha çok görülür	Evet	238	28,7	45	35,4	0,122
	Hayır	591	71,3	82	64,6	
18. Aylık geliri 2000 ₺'nin altında olanlarda obezite daha çok görülür?	Evet	275	33,2	37	29,1	0,366
	Hayır	554	66,8	90	70,9	
19. Obez bireyleri tedavi etmek gerekir mi?	Evet	533	64,3	87	68,5	0,355
	Hayır	296	35,7	40	31,5	
20. Egzersiz yaparak obezite tedavi edilebilir mi?	Evet	501	60,4	74	58,3	0,642
	Hayır	328	39,6	53	41,7	
21. Diyet yaparak obezite tedavi edilebilir mi?	Evet	521	62,9	79	62,2	0,889
	Hayır	308	37,2	48	37,8	
22. İlaç tedavisi ile obezite tedavi edilebilir mi?	Evet	458	55,3	59	46,5	0,064
	Hayır	371	44,8	68	53,5	
23. Ameliyat olunarak obezite tedavi edilebilir mi?	Evet	505	60,9	73	57,5	0,461
	Hayır	324	39,1	54	42,5	

VKİ Vücut kitle indeksi, n: Sayı

Önemli değerler kalın ve italik olarak gösterilmiştir.

Obezitenin DM, HT, hiperlipidemi, inme, kalp hastalığı ve ölüm riskini artırdığı ve cerrahi ile obezitenin başarılı bir şekilde tedavi edildiği meta-analizlerle de gösterilmiştir. Hastaların ameliyatla fazla kilolarının %61,2'sini verdiği bunun yanında, DM, hiperlipidemi, HT, obstrüktif uyku apnesi gibi ek hastalıklarda da iyileşme sağladığı gösterilmiştir (17-19). Anket sorularına aldığımız cevaplarda bu yandaş hastalıklar hakkında ankete katılanların çoğunluğu obezitenin bu ek hastalıklara sebep olduğunun farkında olsa da halen azımsanmayacak kadar fazla oranda birey bu durumun farkında değildir. Obezite hakkında toplumda daha fazla bilgilendirmeler yapılarak neden olabileceği bu hastalıkların önüne geçilebileceği kanaatindeyiz. Obeziteyi tek başına bir hastalık olarak değil, hastalıkların hepsi ile beraber bir bütün olarak bilgilendirmek gerekmektedir.

Hastalara "obezite kısırlık yapar mı?" sorusunu yönelttiğimizde, evet ve hayır cevabı arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Oysaki obezite, kadın üreme sağlığını olumsuz etkilemektedir. Vücuttaki aşırı yağlanma, menstrual anomalilere, infertiliteye, abortuslara ve yardımcı üreme tekniklerinde bazı zorluklara neden olmaktadır (20,21). Bu eksikliği gidermek amacıyla hekimlerin multidisipliner olarak popülasyona daha fazla bilgilendirme yapması gerektiği kanısındayız. Birinci basamak sağlık hizmetlerinden başlayarak her kademedeki hastaları obezite ve komorbiditeleri açısından bilgilendirme yapılması gerekmektedir.

Obez bireyler ile normal ağırlığa sahip olan hastalar değerlendirildiğinde birçok soruya verilen cevaplarda istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü. Obezitenin farkındalığı ve sebep olduğu hastalıklar toplumun çoğunluğunca (>50'den fazla) bilinse de halen yeterli değildir. Özellikle obez olan hastaların kendi durumları hakkında obez olmayan bireylerden fazla bilgiye sahip olmaması irdelenmesi gereken bir konudur. Bir DM hastası hastalığı hakkında DM olmayan bir bireyden çok daha bilgiye sahiptir (22). Bu obezite açısından böyle olmaması belki de sorunların başında gelmektedir. %57-60 oranında birey obeziteye bir hastalık olarak bakarken, %40'ın hastalık olarak bakmaması toplumda obeziteye gereken önemi verilmediğini göstermektedir. Obez bireyler kendilerini hasta olarak görmediklerinden bu durumu önemsememekte ve hastalığı araştırma gereği görmemektedir.

Bizim sonuçlarımızın hem dünya hem de ülkemizde yapılan çalışmalarla farklı olması, çalışmamızın polikliniğe başvuran hastaları içermesi nedeniyle homojen bir grupta yapılmaması ve örneklem sayısının genel popülasyonu yansıtmada yetersiz kalması ile açıklanabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışma anketinin validasyonunun olmaması bir limitasyon olarak kabul edilebilir. Çalışmamız birincil amacı prevelans çalışması olmaktan öte toplumumuzda ki obezite bilinç düzeyini ortaya koymak amaçlıdır ve konuda yapılan tek çalışmadır.

Sonuç

Obezite konusunda toplum temelli iyi planlanmış, geniş çaplı multidisipliner bilgilendirme sağlayacak eğitim ve iletişim kampanyaları düzenlenebilir. Bu konuda profesyonel sağlık personeli (ebe, hemşire, doktor vb.) tarafından yapılacak etkin danışmanlık ve eğitim ile obezite prevelansı düşürülerek uzun vadede halk sağlığına katkıda bulunulabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 21.01.2019 tarih ve 2019-02-10 karar numarası ile onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Bilgilendirilmiş onam formu ile tüm hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.Y., S.F., H.A., Konsept: S.Y., H.A., Dizayn: S.Y., M.K., Veri Toplama veya İşleme: S.F., H.A., Analiz veya Yorumlama: S.Y., S.F., H.A., Literatür Arama: S.Y., M.K., Yazan: S.Y., S.F., H.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Ljungvall Å, Zimmerman FJ. Bigger bodies: long-term trends and disparities in obesity and body-mass index among US adults, 1960-2008. *Social science & medicine*. 2012;75:109-119.
2. Douketis JD, Macie C, Thabane L, et al. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice *Int J Obes (Lond)*. 2005;29:1153.
3. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129:S102-S138.
4. World Health Organization. Obesity preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva, WHO technical report series 894, 2000.
5. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309:71-82.
6. Tokunaga K, Matsuzawa Y, Kotani K, et al. Ideal body weight estimated from the body mass index with the lowest morbidity. *International Journal of Obesity*. 1991;15:1-5.
7. Yalçın BM, Şahin EM, Yalçın E. Prevalence and epidemiological risk factors of obesity in turkey, *middle east journal of family medicine* 2004;6. <http://mejfm.com/journal/Jul2004/Risk%20Factors%20of%20Obesity.pdf>
8. Yumuk VD. Prevalence of obesity in Turkey. *Obesity reviews*. 2005;6:9-10.

9. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, et al. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obesity facts*. 2008;1:106-116.
10. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292:1724-1737.
11. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25:1551-1556.
12. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur j Epidemiol*. 2013;28:169-180.
13. Ghaderian SB, Yazdanpanah L, Shahbazian H, et al. Prevalence And Correlated Factors Of Obesity, Overweight And Central Obesity In Southwest Of Iran. *Iranian Journal Of Public Health*. 2019;48:1354-1361.
14. Jacobs, Molly. "Adolescent smoking: The relationship between cigarette consumption and BMI." *Addictive behaviors reports* 2019;9:100153.
15. Brownell KD, Walsh TB, eds. *Eating disorders and obesity: A comprehensive handbook*. Guilford Publications, The Guilford Press; Third edition; 2017.
16. Traversy G, Chaput JP. "Alcohol consumption and obesity: an update." *Current obesity reports*. 2015;4:122-130.
17. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292:1724-1737.
18. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *New England journal of medicine*. 2007;357:741-752.
19. Taft C, Ryden A, Sjostrom L, et al. Ten-year trends in health-related quality of life after surgical and conventional treatment for severe obesity: the SOS intervention study. *Int J Obes*. 2007;31:1248-1261.
20. Glenn T, Harris AL, Lindheim SR. Impact of obesity on male and female reproductive outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2019;31:201-206.
21. Kulie T, Slattengren A, Redmer J, et al. Obesity and women's health: an evidence-based review. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2011;24:75-85.
22. Moodley LM, Rambiritch V. An assessment of the level of knowledge about diabetes mellitus among diabetic patients in a primary healthcare setting. *South African Family Practice*. 2007;49:16-16d.

Ani Sensörinöral İşitme Kayıpları ile Kan Grupları İlişkisi

The Relationship Between Sudden Sensorineural Hearing Loss and Blood Groups

© Muhammet Yıldız, © Nuray Ensari, © Nevreste Didem Sonbay Yılmaz, © Özer Erdem Gür

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Antalya, Türkiye

Öz

Amaç: Ani sensörinöral işitme kaybı (SNİK) ile kan grupları arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizde ani SNİK tanısı konulan toplam 201 hastanın ve işitmesi normal sınırlarda olan toplam 229 bireyin dosyaları retrospektif olarak tarandı. Çalışma ve kontrol grubunun kan grubu dağılımları belirlendi. Gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: Çalışma grubunu oluşturan 201 hastanın 136'sı kadın ve 65'i erkekti. Kontrol grubuna dahil edilen toplam 229 hastanın 134'ü erkek ve 95'i kadındı. Çalışma grubunda 114 hastada sol kulakta ve 87 hastada sağ kulakta etkilenme mevcuttu. Her iki grupta en sık A Rh+ kan grubu saptandı. Çalışma ve kontrol grupları arasında yapılan kan gruplarının istatistiksel karşılaştırmasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Kan grupları (A, B, AB, ve O) ve Rh antijeni ani SNİK geçiren hastalar için risk faktörü değildir.

Anahtar Kelimeler: Kan Grubu, Rh Antijeni, Sensörinöral İşitme Kaybı

Abstract

Objectives: The aim of this study is to investigate the relationship between sudden sensorineural hearing loss (SNHL) and blood groups.

Materials and Methods: A retrospective chart review was conducted in our hospital to analyze 201 patients with SNHL and 229 individuals with normal hearing. The ABO blood groups and Rh antigen distributions of the study and control groups were analyzed. The statistical comparison was made between the both groups.

Results: Of 201 patients included in the study group, 136 were female and 65 were male. Of 229 individuals included in the control group, 134 were male and 95 were female. In the study group, 114 patients were affected in the left ear and 87 patients in the right ear. A Rh + blood group was the most common in both groups. There was no statistically significant difference in the comparison of blood groups between study and control groups ($p>0.05$).

Conclusion: ABO blood groups and Rh antigen were not a risk factor in patients with SNHL.

Key Words: Blood Group, Rh Antigen, Sensorineural Hearing Loss

Giriş

Üç gün veya daha kısa zaman diliminde saf ses odyogramda en az ardışık üç frekansta ≥ 30 dB sensörinöral işitme kaybı (SNİK) saptanması ani işitme kaybı (AİK) olarak ifade edilmektedir (1). AİK tüm SNİK'lerin %1'idir ve insidansı 5-20/100000'dir. Cinsiyetler arasında fark yoktur ve en sık 30-60 yaş arasında gözlenir. İrk ve bölgesel farklılıklardan etkilenmez. %90 hastada tek taraf tutulmaktadır ve kulaklar arasındaki dağılım benzerdir (2,3).

AİK olgularının büyük çoğunluğunda etiyoloji kesinleştirilemez ve etkilenenlerin sadece %10'unda etyolojik faktör bulunabilir. Günümüzde AİK etiyopatogenezine yönelik çalışmalarda, kokleanın viral enfeksiyonu, kokleanın membran düzensizlikleri, otoimmün hastalık ve vasküler sebepler üzerinde durulmaktadır (4,5).

Genetik olarak kodlanan kan grupları çeşitli hastalıklar için yatkınlık oluşturabilir (6). Mide kanseri ile A kan grubu ilişkisi ve duodenal ülserli hastalarda O kan grubunun sıklıkla izlenmesi bu durumun en iyi örnekleridir (7). Otolojik hastalıklar ve kan

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Muhammet Yıldız,
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Antalya, Türkiye
Tel.: +90 506 369 88 60 E-posta: dr_yildiz_muhammet@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1771-7345
Geliş Tarihi/Received: 07.04.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 19.04.2020

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



grubu ilişkisi daha önce araştırılmış ve A kan grubuna sahip bireylerin *Pseudomonas aeruginosa*'ya bağlı otitis eksterna gelişimine genetik olarak yatkın oldukları saptanmıştır (8). Ayrıca O kan grubuna sahip bireylerin efüzyonlu otitis media gelişimine daha dirençli oldukları, A veya B kan grubuna sahip bireylerin efüzyonlu otitis media gelişimine yatkın oldukları gösterilmiştir (9). Literatürde çeşitli hastalıklar ile kan grupları ilişkisini araştıran birçok makale olmasına rağmen AİK ile kan grubu ilişkisi yeterince bilinmemektedir. Bu çalışmada ani SNİK ile kan grupları arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2011 ile Aralık 2019 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde tek taraflı ani SNİK tanısı konularak tedavi edilen 201 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Şikayetleri 3 günden daha kısa bir süre içinde belirginleşen, saf ses odyometrisinde birbirine ardışık en az 3 frekansta 30 dB'den fazla SNİK tespit edilen ve 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildiler. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru anındaki saf ses odyogram bulguları, AİK tarafı ve kan grubu sonuçları analiz edildi. Hastaların kan grubu dağılımları belirlendi. Elde edilen veriler, Ocak 2019 ile Aralık 2019 tarihleri arasında 18 yaş üstü olup hastanemiz sağlık kuruluna başvuran, yapılan saf ses odyometride işitme kaybı saptanmayan ve daha önce işitme kaybı geçirme öyküsü olmayan 229 sağlıklı gönüllünün sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Çalışmaya etik kurul onayından sonra başlandı (tarih: 02.03.2020, karar no: 4/18).

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS 22.0 programı kullanıldı. Çalışmada ortalama, standart sapma ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metotlar hesaplandı. Verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 430 kişi (201 hasta ve 229 kontrol) dahil edildi. Çalışma grubuna dahil edilen toplam 201 hastanın 136'sı kadın ve 65'i erkekti. Kadın hastaların yaş ortalaması $43,95 \pm 14,45$ (18-71) yıl ve erkek hastaların yaş ortalaması $48,04 \pm 15,23$ (18-73) yıl olarak hesaplandı. Kontrol grubuna dahil edilen toplam 229 hastanın 134'ü erkek ve 95'i kadındı. Erkek hastaların yaş ortalaması $39,91 \pm 14,6$ (18-69) yıl ve kadın hastaların yaş ortalaması $40,19 \pm 14,65$ (18-66) yıl olarak hesaplandı.

Çalışma grubunda 114 (%56,71) hastada sol kulakta ve 87 (%43,28) hastada sağ kulakta etkilenme mevcuttu. Sol kulak işitme kaybı olan hastaların sol ve sağ kulak hava yolu saf ses ortalamaları sırasıyla $60,67 \pm 26,82$ dB ve $16,32 \pm 7,79$ dB olarak saptandı. Sağ kulak işitme kaybı olan hastaların sağ ve sol

kulak hava yolu saf ses ortalamaları sırasıyla $56,93 \pm 28,37$ dB ve $12,86 \pm 7,77$ dB olarak saptandı. Kontrol grubunun hava yolu saf ses ortalamaları sağ kulak $15,3 \pm 4,53$ dB ve sol kulak $14,92 \pm 4,58$ dB olarak saptandı.

Çalışma ve kontrol gruplarının kan grubu dağılımları Tablo 1 ve Grafik 1 de gösterilmiştir.

Kan grupları (A, B, AB, O) ve Rh antijeni bakımından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 2, Grafik 2).

Tartışma

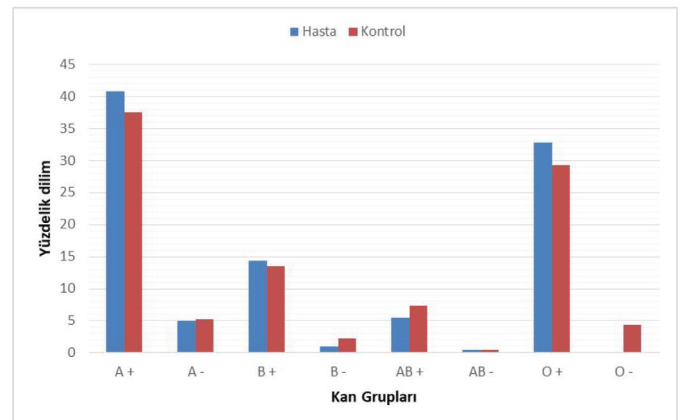
AİK'nin etiolojisinde birçok sebep olmasına rağmen son çalışmalarda iç kulaktaki nörosensöryal hasara yol açan asıl olayın vasküler oklüzyon olduğu belirtilmektedir (10-12). Ayrıca AİK hastalarının kan trombofilik risk faktörlerinde artış olduğu saptanmıştır (13).

ABO kan grubu ile iskemik kalp hastalıkları, periferik vasküler hastalıklar ve venöz tromboemboli arasında ilişki saptanmıştır (14-16). O grubu dışındaki kan gruplarında arteriyel ve venöz tromboemboli için artmış risk söz konusudur (17,18). Bu risk plazma koagülasyon faktörlerinden faktör VIII ve von

Tablo 1: Kan gruplarının dağılımı

Kan grubu	Hasta grubu		Kontrol grubu	
	n	%	n	%
A+	82	40,79	86	37,55
A-	10	4,97	12	5,24
B+	29	14,42	31	13,53
B-	2	0,99	5	2,18
AB+	11	5,47	17	7,42
AB-	1	0,49	1	0,43
O+	66	32,83	67	29,25
O-	0	0	10	4,36

n: Sayı, %: Yüzde

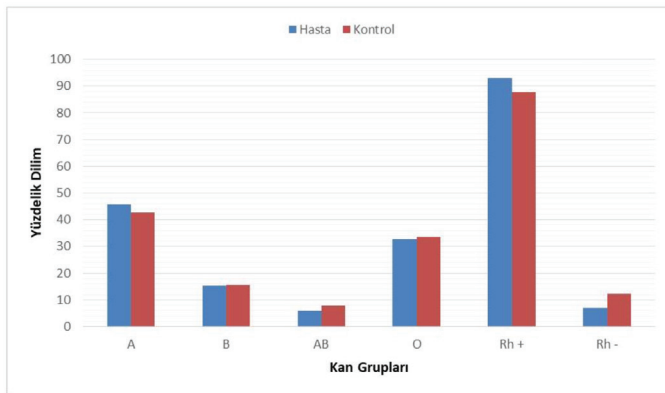


Grafik 1: Kan gruplarına göre hasta ve kontrol gruplarının dağılımı

Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

Kan grubu	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
	n (%)	n (%)	
A	92 (45,76)	98 (42,79)	0,737
B	31 (15,41)	36 (15,71)	0,279
AB	12 (5,96)	18 (7,86)	0,243
O	66 (32,83)	77 (33,61)	0,623
Rh+	187 (93,03)	201 (87,77)	0,832
Rh-	14 (6,96)	28 (12,22)	0,242

n: Sayı, %: Yüzde.
Ki-kare testi

**Grafik 2:** Hasta ve kontrol gruplarının kan grupları (A, B, AB, O) ve Rh antijenine göre karşılaştırılması

Willebrand faktör artışına bağlanmıştır (19,20). O kan grubu dışındaki kan gruplarında plazma faktör VIII ve von Willebrand faktör seviyelerinde %25-30 artış olduğu gösterilmiştir (21,22). Ani SNİK gelişen hastalarda plazma faktör VIII seviyelerinin yükseldiği ve bu yüksekliğin hastalık şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir (23,24). Biz bu çalışmada belli kan gruplarının trombotik durumlara yatkınlık yaratabileceği fikrinden yola çıkarak ani SNİK geçiren hastaların kan grubu dağılımlarını sağlıklı kontrollerle kıyaslamayı planladık. Ancak çalışmamızda ani SNİK geçiren hastaların kan grubu dağılımları ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

İç kulakta yerleşen koklear tüylü hücrelerin membranlarında ve sterosilyalarında kan grubu antijenleri tespit edilmiştir. Bu antijenlerin tüylü hücre gelişimi, silyogenezis ve sinaptogeneziste aktif rol aldıkları belirtilmektedir (25). Bu bilgiler çerçevesinde ani SNİK gelişimi ile kan grupları arasında ilişki olabilir.

Otoakustik emisyon amplitüd değerlerindeki azalma gürültüye bağlı işitme kaybı (GBİK) gelişmesinde artmış riski gösteren önemli bir belirteçdir (26). Bireyler arasındaki kan grubu farklılıklarının otoakustik emisyon yanıtlarını etkilediği ortaya konmuş ve O kan grubu bireylerin diğer gruplara göre otoakustik emisyon amplitüd değerleri daha düşük saptanmıştır (27,28). Yapılan diğer bir çalışmada, benzer şekilde O kan grubuna sahip kişilerde otoakustik emisyon amplitüd değerleri

diğer kan gruplarına göre azalmış olarak saptanmış ve O kan grubu bireylerin GBİK'nde gelişebilecek koklear hasar için riskli popülasyon olabilecekleri savunulmuştur (29).

Dogru ve ark. (30) O kan grubu bireylerde GBİK gelişiminin daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada da benzer şekilde O kan grubuna sahip kişilerde GBİK daha çok rastlandığı gösterilmiştir (31). Çalışmamızda AİK geçiren hastalarla, işitme kaybı geçirmeyen sağlıklı kontroller arasında yapılan kıyaslamada, kan grubu antijenleri (A, B, AB, O) arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Anne ve babası Rh pozitif olan çocuklarda daha yüksek oranlarda işitme kaybı saptandığı bildirilmiştir (32). Ayçiçek ve ark. (33) Rh pozitif bireylerin GBİK gelişimi için artmış riske sahip olduklarını belirtmişlerdir. Çalışmamızda Rh antijeni açısından her iki grubun kıyaslamasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Biz bu çalışmada ani SNİK geçiren hastalarda kan gruplarının bireysel hassasiyet faktörü olabileceği düşüncesini araştırdık ancak ABO ve Rh kan grubu antijenleri açısından çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptamadık. Tüm bu veriler ışığında kan grubu antijenlerinin ani SNİK için hassasiyet faktörü olmadığı saptandı. Kan grubu antijenleri ile AİK ilişkisini araştıran daha geniş çalışma serilerinde yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Kan grubu antijenleri belirli hastalıklar için risk faktörü olsa da ani SNİK saptanan hastalar için ABO kan gruplarının ve Rh antijeninin risk faktörü olmadığı saptanmıştır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Hastanemiz; Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 02.03.2020 tarihli 4/18 karar no ile onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Çalışma retrospektif arşiv taraması olduğu için hasta onayına gerek yoktur.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.Y., Ö.E.G., Konsept: M.Y., Ö.E.G., Dizayn: M.Y., Ö.E.G., Veri Toplama veya İşleme: N.E., N.D.S.Y., Analiz veya Yorumlama: N.E., N.D.S.Y., Literatür Arama: Ö.E.G., N.E., Yazan: M.Y., N.D.S.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, et al. American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery. Clinical practice guideline: sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;146(3 Suppl):S1-S35.
2. Lazarini PR, Camargo AC. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Etiopathogenic aspects. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72:554-561.
3. Shikowitz MJ. Sudden sensorineural hearing loss. *Med Clin North Am.* 1991;75:1239-1250.
4. Li G, You D, Ma J, et al. The Role of Autoimmunity in the Pathogenesis of Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Neural Plast.* 2018;2018:7691473.
5. Shi WY, Li KJ, Li Q. Analysis of risk factors for recurrent sudden sensorineural hearing loss. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2018;32:976-978.
6. Liunbruno GM, Franchini M. Beyond immunohaematology: the role of the ABO blood group in human diseases. *Blood Transfus.* 2013;11:491-499.
7. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol.* 2010;172:1280-1285.
8. Steuer MK, Hofstädter F, Pröbster L, et al. Are ABH antigenic determinants on human outer ear canal epithelium responsible for *Pseudomonas aeruginosa* infections? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1995;57:148-152.
9. Apostolopoulos K, Labropoulou E, Konstantinos B, et al. Blood group in otitis media with effusion. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2002;64:433-435.
10. Ballesteros F, Alobid I, Tassies D, et al. Is there an overlap between sudden neurosensorial hearing loss and cardiovascular risk factors? *Audiol Neurootol.* 2009;14:139-145.
11. Shargorodky J, Curhan SG, Eavey R, et al. A prospective study of cardiovascular risk factors and incident hearing loss in men. *Laryngoscope.* 2010;120:1887-1891.
12. Lin RJ, Krall R, Westerberg BD, et al. Systematic review and meta-analysis of the risk factors for sudden sensorineural hearing loss in adults. *Laryngoscope.* 2012;122:624-635.
13. Marcucci R, Alessandrello Liotta A, Cellai AP, et al. Cardiovascular and thrombophilic risk factors for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Thromb Haemost.* 2005;3:929-934.
14. Conlan MG, Folsom AR, Finch A, et al. Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Thromb Haemost.* 1993;70:380-385.
15. Meade TW, Cooper JA, Stirling Y, et al. Factor VIII, ABO blood group and the incidence of ischaemic heart disease. *Br J Haematol.* 1994;88:601-607.
16. Koster T, Blann AD, Briët E, et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1995;345:152-155.
17. Franchini M, Mannucci PM. ABO blood group and thrombotic vascular disease. *Thromb Haemost.* 2014;112:1103-1109.
18. Liunbruno GM, Franchini M. Beyond immunohaematology: the role of the ABO blood group in human diseases. *Blood Transfus.* 2013;11:491-499.
19. Sousa NC, Anicchino-Bizzacchi JM, Locatelli MF, et al. The relationship between ABO groups and subgroups, factor VIII and von Willebrand factor. *Haematologica.* 2007;92:236-239.
20. Tirado I, Mateo J, Soria JM, et al. The ABO blood group genotype and factor VIII levels as independent risk factors for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2005;93:468-474.
21. Souto JC, Almansy L, Muñoz-Díaz E, et al. Functional effects of the ABO locus polymorphism on plasma levels of von Willebrand factor, factor VIII, and activated partial thromboplastin time. *Arteriocler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2024-2028.
22. Gastineau DA, Moore SB. How important are ABO-related variations in coagulation factor levels? *Transfusion.* 2001;41:4-5.
23. Fasano T, Pertinhez TA, Tribi L, et al. Laboratory assessment of sudden sensorineural hearing loss: A case-control study. *Laryngoscope.* 2017;127:2375-2381.
24. Passamonti SM, Di Berardino F, Bucciarelli P, et al. Risk factors for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and their association with clinical outcome. *Thromb Res.* 2015;135:508-512.
25. Remezal M, Gil-Loyzaga P, Oriol R. Ultrastructural localization of H human-blood-group immunoreactivity rat cochlear hair cells. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1993;55:205-207.
26. Lapsley Miller JA, Marshall L, Heller LM, et al. Low-level otoacoustic emissions may predict susceptibility to noise-induced hearing loss. *J Acoust Soc Am.* 2006;120:280-296.
27. Chow KT, McPherson B, Fuente A. Otoacoustic emissions in young adults: Effects of blood group. *Hear Res.* 2016;333:194-200.
28. Li A, Gao G, Wang N, et al. The characteristics of otoacoustic emissions in full-term neonates according to ABO blood groups. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2019;S1808-869430149-1. doi: 10.1016/j.bjorl.2019.10.012. [Online ahead of print].
29. Chen WW, Chow KT, McPherson B. ABO Blood Group and Cochlear Status: Otoacoustic Emission Markers. *Ear Hear.* 2018;39:555-562.
30. Dogru H, Tüz M, Uygur K. Correlation between blood group and noise-induced hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2003;123:941-942.
31. Nair S, Kashyap RC. Prevalence of Noise Induced Hearing Loss in Indian Air Force Personnel. *Med J Armed Forces India.* 2009;65:247-251.
32. Bener A, Eihakeem AAM, Abdulhadi K. Is there any association between consanguinity and hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69:327-333.
33. Ayçiçek A, Sargin R, Kenar F, et al. Can Rh antigens be a risk factor in noise-induced hearing loss? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266:363-366.

Süperior Vena Cava Sendromuna Neden Olan ve Düşük Doz Steroid ile Tamamen Kaybolan Non-Hodgkin Lenfoma Kitlesi: Olgu Sunumu

Non-Hodgkin's Lymphoma Mass Causing Superior Vena Cava Syndrome and Disappeared Completely with Low-dose Steroid: Case Report

© Halil Aslan¹, © Doğan Köse²

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz

Süperior vena cava sendromu çocuklarda nadir görülen bir onkolojik acil tablodur. Tümöral nedenler arasında en sık görüleni non Hodgkin lenfoma ve bunlardan da en sık neden olan alt tipi T-hücreli non Hodgkin lenfomadır. Tedavisinde steroid, kemoterapi ve radyoterapi kullanılmaktadır. Bu makalede süperior vena cava sendromuna neden olan ve iki doz steroid ile tamamen regrese olan bir non Hodgkin lenfoma olgusu literatür ile paylaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Süperior vena cava sendromu, Non Hodgkin Lenfoma, Steroid

Abstract

Superior vena cava syndrome is a rare oncologic emergency in children. Non-Hodgkin's lymphoma is the most common tumor and the most common subtype is T-cell non-Hodgkin's lymphoma. Steroids, chemotherapy and radiotherapy are used for treatment. In this article, a case of non-Hodgkin's lymphoma causing superior vena cava syndrome and completely regressed with two doses of steroid is presented.

Key Words: Superior vena cava syndrome, Non-Hodgkin Lymphoma, Steroid

Giriş

Mediastinal tümörler timüs, tiroit, akciğer, plevra, perikart ve lenfatik sistemden köken alan benign ve malign olabilen tümörlerdir. Semptomları kitlenin büyüklüğüne ve yayılımına bağlı olarak değişebilir. Tümöral yapılar trakea ve büyük havayollarına bası yaparak nefes darlığına, özafagusa kitle etkisi ile disfajiye ve süperior vena kavaya bası yaparak vena cava süperior sendromuna (SVCS) neden olabilirler (1). SVCS tedavisinde kitle etkisini azaltmak için sıklıkla glukokortikoidler kullanılmaktadır (2).

Biz bu yazımızda SVCS ile ortaya çıkan ve iki doz glukokortikoid ile dramatik olarak regrese olan T-hücreli lenfoblastik lenfoma tanılı bir olguyu sunduk.

Olgu Sunumu

Dış merkezde mediastindeki gross kitle (Şekil 1) nedeniyle torakoskopik lenf nodu biyopsisi yapılmış ve patoloji sonucu beklenen 17 yaşında bir erkek hasta nefes darlığı şikayeti ile tekrar başvurunca tarafımıza konsülte edildi.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Doç. Dr. Doğan Köse,
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye
Tel.: +90 414 344 44 44 E-posta: drdogankose@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2903-2976
Geliş Tarihi/Received: 18.10.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 08.04.2020

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Anamnezinden; hastanın yüzünün şiştiği, nefes almakta zorlandığı, uzanamadığı, yutamadığı ve iştme kaybının olduğu öğrenildi.

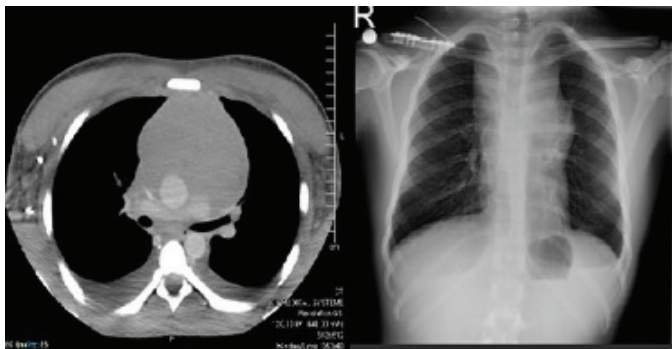
Hastanın fizik muayenesinde; genel durumu orta-kötüydü, halsiz görünümdeydi, yüzünde ve gözlerinde belirgin ödem vardı. Saçlı derisinde üç ayrı bölgede yaklaşık 3x2x1,5 cm'lik, hafif hiperemik ve kahverengi şişlikleri vardı. Takipneikti, uzanamıyordu, göğüs ve boyun venleri belirginleşmişti.

Acil olarak görüntülemeleri tekrarlandı ve biyopsininin de yapıldığı göz önüne alınarak ek destek tedavilerinin yanında 5 mg/m² deksametazon verildi. Hastanın kliniği uygun olmadığı için o anda kemik iliği alınamadı. Bir sonraki gün hasta klinik olarak stabil hale gelince kemik iliği aspirasyonu yapıldı ve direk bakısı normal olarak değerlendirildi. Kemik iliği ayrıca patolojiye de gönderildi. Aynı gün bir doz daha deksametazon verildi. Yatışının üçüncü gününde hastanın kliniği dramatik bir şekilde düzeldi. Ödemleri, venöz dolgunlukları, solunum sıkıntısı tamamen kayboldu, iştmesi normale döndü ve rahat bir şekilde beslenmeye başladı. Bunun üzerine hastanın deksametazon tedavisi kesildi.

Beyin bilgisayarlı tomografisi (BT); skalpte kontüzyona sekonder olabileceği yönünde değerlendirilen şişlikler dışında normaldi.

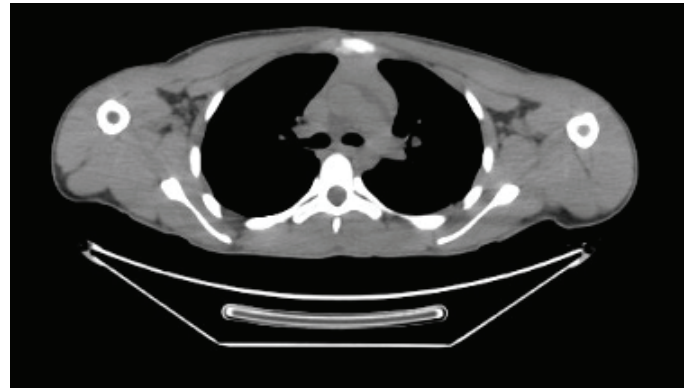
Toraks BT'sinde; anterior mediyastende, prevasküler alanda yaklaşık 121x108x62 mm boyutlarında, komşu yapılara bası yapan bir kitle ve bilateral plevral efüzyonu vardı (Şekil 1).

Daha önce alınan dokunun patolojik değerlendirmesi reaktif lenf nodu olarak raporlandı. Alınan kemik iliğinin patolojik değerlendirmesinde de bir özellik yoktu. Bunun üzerine yeniden biyopsi yapılması amacıyla çekilen Toraks BT'sinde (Şekil 2) daha önceki kitlenin tamamen kaybolduğu görüldü. Batın BT'si tekrarlandı ancak batında daha önce tarif edilen lezyonların da neredeyse tama yakın kaybolduğu ve biyopsi için uygun olmadığı söylendi. Bunun üzerine plevral aralıkta saptanan az miktardaki sıvı örneğinin incelenmesi ile hastaya T-hücreli lenfoblastik lenfoma tanısı konuldu.



Şekil 1: Solda Toraks BT'de ön mediastinal kitle, sağda başvuru anındaki akciğer grafisi

BT: Bilgisayarlı tomografi



Şekil 2: Steroid sonrası kaybolan kitle

Tartışma

Çocukluk çağı mediyasten kitleleri malign veya benign tümörler, metastatik kitleler, enfeksiyonla ilişkili lezyonlar veya kistik oluşumlar olabilir. Mediastinel tümörlerin sıklığı tam olarak bilinmesi de oldukça nadir olduğu tahmin edilmektedir. Mediasten kitleleri kaynaklandığı mediasten bölümüne göre sınıflandırılır. Bu kitleler lokalizasyon ve histolojik tiplerine göre farklı klinik ve radyolojik özellikler gösterir. Bütün mediasten kitlelerinin yaklaşık %35-55'i ön, %15'i orta ve %30-40'ı ise arka mediyastende görülür (1).

Ön mediyasten kitleleri genellikle lenfoma, teratom, timoma ve tiroit tümörleridir. Orta mediyastende lenfoma, bronkojenik ve perikardiyal kistler, arka mediyastende ise nörojenik tümörler, bronkojenik ve nöroenterik kistler daha sık görülmektedir. Çocuklarda görülen mediyasten kitlelerin %20 kadarı lenfomalardır. Ön mediyastende en sık görülen bu malignite çoğunlukla NHL tipindedir. NHL 15 yaş altı çocuklardaki malignitelerin yaklaşık %6'sını oluşturmaktadır. Bunların da %15-45'i ön ve orta mediyastende kitle olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir. Mediastinal kitle gelişenlerin %50'si ise T-hücreli non Hodgkin lenfomadır (T-NHL) (3-5).

T-NHL'lerin yaklaşık %75'i klinikte SVCS neden olan ön mediastinal kitle ile başvurmaktadır (6).

SVCS çocuklarda oldukça nadir görülen ve ön mediastinal kitlelerin toraks boşluğu içindeki büyük damarsal oluşumlara baskı yapması sonucunda klinikte yüz ve boyunda şişlik, kızarıklık, öksürük, ortopne, siyanoz, senkop, baş ağrısı ve azalmış bilinç durumu gibi semptomlarla ortaya çıkan onkolojik acil tablodur (7). Olgumuzun başvuru esnasında SVCS bulgularından yüzde ve boyunda şişlik, iştme kaybı, ortopnesi mevcuttu. Literatürde ilk olgu Hunter'ın (8) 1757 yılında yayınladığı sifilitik aortik anevrizma olgusudur. 1757 ile 1949 yılları arasında yayınlanan 502 SVCS'li olguların sadece dört hastanın pediatrik yaş grubunda olması sendromun nadir olduğunu kanıtlayan literatür bilgisidir (9).

Hodgkin lenfoma, Non Hodgkin lenfoma ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) SVCS'ye en sık neden olan ön mediasten tümörleridir. Lösemi hastalarının alınmadığı 188 olgu serili bir çalışmada HL ve NHL, olguların yaklaşık %45'ini oluşturmuş ve bunların da ön-orta mediastende yerleştiği gösterilmiştir. Sendromun acil tedavisinde radyoterapi, intravenöz steroid ve kombine kemoterapi yer almaktadır. İntravenöz deksametazon kanıtlanmış veya şüpheli ALL veya lenfoblastik lenfoma olgularında tanısal işlemlerden sonra acil olarak düşünülmelidir (10). Tümör dokusundaki nekrotizan etkisinden dolayı patoloji sonucunu etkileyeceğinden işlem öncesi steroid verilmemesi önerilir (1). Biz de olgumuzda tanısal amaçlı yapılan biyopsi işleminden sonra acil tedavi olarak düşük doz, 2 gün süreyle, intravenöz deksametazon tedavisini uyguladık ve semptomlarda belirgin gerileme fark ettik. Gupta ve ark. (7), SVCS tanılı 18 hastadan oluşan olgu serisinde 13 hastaya tanısal işlem sonrası 0,6 mg/kg deksametazon verildiğinde 24 saat içerisinde semptomların belirgin kaybolduğunu bildirmişlerdir.

Non-Hodgkin lenfomaların nerdeyse bütün alt tiplerinde glukokortikosteroid içeren kemoterapi protokolleri kullanılmaktadır (6).

Glukokortikosteroidlerin etki mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa bile hızlı bir şekilde lenfoma, lösemi ve diğer hematolojik malignitelerin boyutunu küçülttüğü bilinmektedir. Ayrıca T lenfoblastik lenfoma gibi bazı tümörlerin düşük doz steroid ile apoptozu indüklenerek anlamlı bir şekilde boyutlarında küçülme olduğu literatürde bildirilmiştir (1). Ancak yaptığımız literatür taramasında daha önce düşük doz steroid ile tamamen regrese olan mediastinal kitle yapan T-NHL olgusuna rastlamadık. Hastamızda steroid tedavisinden sonra 48 saat içerisinde tümörün tamamıyla regrese olduğu görüldü. Bu bağlamda olgumuz ilk olma özelliğine sahiptir.

Sonuç olarak akciğer grafisinde mediasten genişliği tespit edilen hastalar ayrıntılı değerlendirilmeli ve onkolojik acil olan SVCS neden olan kitleler açısından taranmalıdır. Klinik pratikte ayaktan tedavide sık kullanılan glukokortikoidlerin hematolojik tümörler üzerindeki etkileri düşünülp temkinli olunmalıdır. Literatür eşliğinde tartıştığımız bu olgumuzda çocuklarda nadir görülen SVCS ve ilişkili hematolojik tümörler irdelenerek katkı sunmak amaçlanmıştır.

Etik

Hasta Onayı: Yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: D.K., H.A., Konsept: D.K., H.A., Dizayn: D.K., H.A., Veri Toplama veya İşleme: H.A., Analiz veya Yorumlama: D.K., H.A., Literatür Arama: H.A., Yazan: H.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Lerman J. Anterior Mediastinal Masses in Children. Semin Anesthesia in Perioperative Med Pain. 2007;26:133-134.
2. Drews RE, Rabkin DJ. Malignancy-related superior vena cava syndrome. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/malignancy-related-superior-vena-cava-syndrome>
3. White L, Siegel Se, Quah Tc. Non-Hodgkin's Lymphomas in Children. I. Patterns Of Disease And Classification. Crit Rev Oncol Hematol. 1992;13:55-71.
4. Sandlund Jt, Downing Jr, Crist Wm. Non-Hodgkin's Lymphoma in Childhood. N Engl J Med. 1996;334:1238-1248.
5. Murphy Sb, Fairclough DI, Hutchison Re, Et Al. Non-Hodgkin's Lymphomas of Childhood: An Analysis of the Histology, Staging, and Response to Treatment of 338 Cases At A Single Institution. J Clin Oncol. 1989;7:186-193.
6. Pdq Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (Pdq®): Health Professional Version. 2019 Jun 18. In: Pdq Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (Md): National Cancer Institute (Us); 2002-. Available From: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk65738/>
7. Gupta V, Ambati Sr, Pant P, et al. Superior Vena Cava Syndrome In Children. Indian J Hematol Blood Transfus. 2008;24:28-30.
8. Hunter W. The History of An Aneurysms in the Aorta, with Some Remarks on Aneurysms in General. Med Obs Soc Phys. 1757;1:323-357.
9. Janin Y, Becker J, Wise L, et al. Superior Vena Cava Syndrome in Childhood and Adolescence. A Review of Literature and Report of Three Cases. J Pediatr Surg. 1982;17:290-295.
10. Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, et al. 8th edition. Philadelphia: Elsevier Inc; 2015

Minimally Invasive Approach in a Child's Renal Hydatid Disease: Laparoscopic Partial Nephrectomy

Çocuk Hastada Renal Hidatik Kistte Minimal İnvaziv Girişim: Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi

Yusuf Alper Kara, Ergun Ergün, Engin Yılmaz, Beytullah Yağız, İsmet Faruk Özgüner

Dr. Sami Ulus Health, Practice and Research Center, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey

Abstract

Echinococcosis is a parasitic disease which is caused by *Echinococcus granulosus*. Renal infection in children is rare. Besides medical treatment, open surgery, laparoscopy and retroperitoneoscopy have been started to be used increasingly. A 13-year-old girl with a kidney cyst hydatid applied to the hospital and laparoscopic excision was performed, and there was no complication in 12-month follow-up period. Laparoscopic partial nephrectomy is a safe and feasible method for kidney cyst hydatid disease.

Key Words: Children, Echinococcosis, Laparoscopy

Öz

Ekinokokkoz, *Echinococcus granulosus* tarafından oluşturulan parazitik bir hastalıktır. Renal enfeksiyon çocuklarda nadiren görülür. Medikal tedavinin yanı sıra; açık cerrahi, laparoskopi ve retroperitoneoskopi artan oranlarda kullanılmaktadır. On üç yaşında kız hasta renal kist hidatik nedeniyle hastaneye başvurdu ve laparoskopik eksizyon uygulandı. Takip eden 12 aylık süreçte herhangi bir komplikasyon görülmedi. Laparoskopik parsiyel nefrektomi çocuklarda renal kist hidatik tedavisinde güvenli ve kullanışlı bir seçenektir.

Anahtar Kelimeler: Çocuklar, Ekinokokkoz, Laparoskopi

Introduction

Echinococcosis is a parasitic disease which is caused by *Echinococcus granulosus* (1). Liver and lung are the most commonly infected organs but kidney, ovaries, brain, psoas muscle, bladder, lymph nodes and heart may be affected from the disease as well (1). Renal infection in children is rare, accounting 1.9% of all echinococcosis cases (2). It is suggested that left kidney involvement is more common than right and lower pole is the most common site (3). Besides medical treatment, open surgery is traditional method of treatment but minimal invasive options as laparoscopy and retroperitoneoscopy are started to be used increasingly (3). It is aimed to present laparoscopic excision of left renal cyst with partial nephrectomy in 13-year-old girl.

Case Report

13-year-old girl who was operated because of left pulmonary cyst hydatid was applied to the hospital with left renal lower pole cyst which was revealed in routine abdominal ultrasound imaging. The cyst's size was 4.5x3 cm and did not decrease in size during 3 months with Albendazole. All of the blood tests were normal and the patient did not have any symptoms. Ultrasound revealed a cyst with membrane formation; considered as a hydatid cyst. Magnetic resonance imaging (MRI) was performed and revealed a cyst which is 4 cm in diameter in a strict relation with kidney tissue (Figure 1). Although the lesion was thought of a hydatid cyst in ultrasonography; the MRI couldn't make differential diagnose and because of this condition, total

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: PA. Yusuf Alper Kara, MD,
Dr. Sami Ulus Health, Practice and Research Center, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey
Phone: +90 312 412 32 42 E-mail: dryakara1024@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1265-0997

Received/Geliş Tarihi: 22.02.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 01.05.2020

©Copyright 2020 Ankara University Faculty of Medicine
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.
All content are under CC BY-NC-ND license.



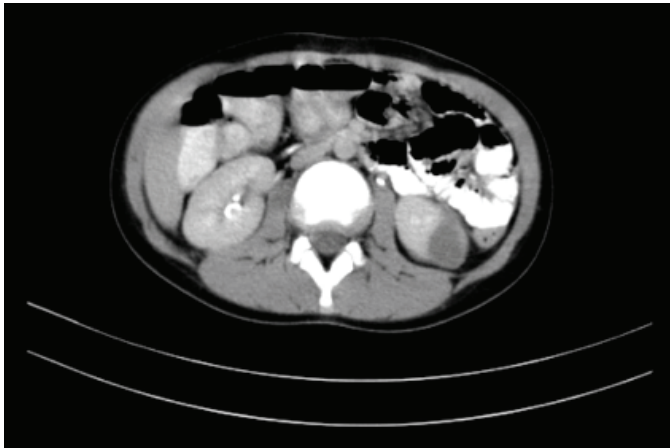


Figure 1: MRI of the cyst in left kidney

MRI: Magnetic resonance imaging

excision of the cyst was planned. Laparoscopic excision was performed while the child was left decubitus position. A 12 mm port for camera and endobag insertion was placed through the umbilicus and two 5 mm working ports were placed in left upper and left lower quadrants. Retroperitoneal cavity explored and the left kidney and infrarenal cyst was shown. The cyst was held with an atraumatic instrument and it was figured out that the border between the kidney and the cyst was not certain. As a result of this condition; total excision of the cyst with minimal excision of renal parenchymal tissue surrounding the cyst were planned. At the upper border of the cyst, the surrounding renal tissue was dissected by using hook and vessel sealing cautery. No demarcation line seen at the lower pole of the kidney. Closer intervention to the renal hilum was avoided and only minimal renal parenchymal tissue which was attached to the cyst. The cyst was taken out via Endobag (Medtronic®). No bleeding was seen after excision and the appearance of the kidney was natural. No complication seen in 12 months follow up period.

Discussion

Laparoscopic removal of the cyst seems to be feasible and safe in selected cases. In present case, partial nephrectomy was performed to assure the cyst remain intact. It may be suggested that to protect kidney function and also to remove the cyst completely it was the best choice.

Definitive hosts of Echinococcus' are dogs and intermediate hosts are sheep (4). Humans, on the other hand are accidental intermediate hosts and usually infected by egg contaminated soil or animal contact (1,3).

The most common sites of infection in human body are liver and lungs (4). After these, kidney seems to be the third most common infection site and it consists 2-3% of all Echinococcus infections (1). In children the renal involvement is even rarer; consisting 1.9% of all cases (2). In such rare disease, it may

be difficult to have a consensus of treatment methods but increasingly use of endoscopic surgery in last 30 years makes it possible to approach these kinds of cystic diseases in a more minimally invasive fashion. The total removal of the cyst is essential to avoid morbidities associated with hydatid cyst or other possible underlying diseases (5). Laparoscopy is a beneficial alternative for open surgical approach because of less pain in the postoperative period, less activity restriction and earlier return to daily routine.

Differential diagnose of the renal cyst would take much time and there was the risk of rupture or spread. So, these risks weren't taken and the cyst was excised totally. In patient with Echinococcosis, the treatment always requires a proper combination of drugs and surgery. Albendazole is the most common antihelminthic agent for Echinococcosis treatment because of better penetration capability into the cyst (6). Among the actual surgical options; open surgery, endoscopic surgery and puncture-aspiration-injection and re-aspiration are feasible with certain advantages and risks. The conventional option is open resection in cyst hydatid (3). Some authors suggest that endoscopic surgery is not the primary choice of surgery because of the risks of spillage and secondary hydatid but in selected cases and experienced hands, endoscopic surgery may be performed safely as a minimally invasive choice (3).

In conclusion, it may be suggested that, primary objectives of renal cyst hydatid treatment should be total cure without recurrence, excision of the cyst without pillage and protecting renal function as possible via the most minimal invasive method. In this case, laparoscopic partial nephrectomy was performed in line with these purposes. To ensure excising the cyst intact, nearly 2 millimeters of kidney tissue was removed with the cyst from the border of kidney.

Laparoscopic partial nephrectomy is a safe and feasible method for kidney cyst hydatid disease.

Ethics

Informed Consent: Informed consent was obtained from patient's parent.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: Y.A.K., E.E. Design: Y.A.K., E.E., İ.F.Ö. Data Collection or Processing: Y.A.K., E.E., E.Y., B.Y. Analysis or Interpretation: Y.A.K., E.E., E.Y., B.Y. Literature Search: Y.A.K., E.E., İ.F.Ö. Writing: Y.A.K., E.E., E.Y., B.Y., İ.F.Ö.

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

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Sarmast AH, Sherwani AY, Dangroo SA, et al. An isolated renal hydatid cyst in a 6-year-old child: A rare case report. *J Res Med Sci.* 2014;19:279-281.
2. Durakbasa CU, Tireli GA, Sehiralti V, et al. An audit on pediatric hydatid disease of uncommon localization: Incidence, diagnosis, surgical approach, and outcome. *J Pediatr Surg.* 2006;41:1457-1463.
3. Rexiati M, Mutalifu A, Azhatiet B, et al. Diagnosis and Surgical Treatment of Renal Hydatid Disease: A Retrospective Analysis of 30 Cases. *PLoS One.* 2014;9:e96602.
4. Cevik M, Boleken ME, Kurkcuoglu IC, et al. Pulmonary hydatid disease is difficult recognized in children. *Pediatr Surg Int.* 2014;30:737-741.
5. Bensghir M, Bouhabba N, Traore A, et al. Anaphylactic shock during hydatid cyst surgery. *Saudi J Anaesth.* 2012;6:161-164.
6. Aydogdu B, Sander S, Demirali O, et al. Treatment of spontaneous rupture of lung hydatid cysts into a bronchus in children. *J Pediatr Surg.* 2015;50:1481-1483.