



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mecmuası

Cilt-Volume: 75 Sayı-Issue: 3 Eylül-September 2022

Özgün Makaleler / Research Articles

- Endometrial Karsinomlarda Mikrosatellit İnstabilitesinin Morfolojik Bulgular ile Korelasyonu
- Karaciğer Nakli Hastalarında Preoperatif Sodyum Değerlerinin Postoperatif Döneme Etkilerinin Araştırılması
- Üst Ekstremitte Cerrahisi Geçiren ve Periferik Sinir Bloğu Uygulanan Hastalarda Parestezi İnsidansının Değerlendirilmesi
- Torakolomber Vertebra Kırıklarının Stabilizasyonuna Kırık Vertebra'nın Dahil Edilmesi: Tek-Merkezli Erken Dönem Klinik ve Radyolojik Sonuçlarımız
- The Effect of Microsatellite Instability on Clinicopathological Data and Survival in Colorectal Cancer
- Kienböck Hastalığı'nda Skafokapitat Artrodez Sonuçları
- Ortopedik Cerrahi Geçiren Hastalarda Perioperatif Bakım Kalitesi ve Hasta Memnuniyeti İlişkisinin Belirlenmesi
- *PTPN11* Gen Mutasyonu Saptanan Olguların Genotip/Fenotip İlişkisi: Doğu Karadeniz Deneyimi
- Hematolojik Febril Nötropeni Ataklarında Kan Kültürlerinden İzole Edilen Gram-negatif Bakterilerin Dağılımı ve Antimikrobiyal Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi
- The Importance of Education in the Compliance of Healthcare Workers with Hand Hygiene
- Toplum Kökenli Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi
- Clinical and Polysomnographic Differences in Elderly Obstructive Sleep Apnea Patients
- The Factors Affecting the Efficacy of Interleukin-1 Receptor Antagonists in COVID-19 Patients
- Does IL33/Sst2 Pathway Play a Role in the Pathogenesis of Familial Mediterranean Fever?
- The Effect of Transition from 12-hour to 24-hour Shiftwork on Burnout and Anxiety in Emergency Medicine Residents During the SARS-COV-2 Pandemic
- COVID-19 Pandemisi'nin Acil Servis Başvuruları Üzerine Etkisi
- Pattern of Cognitive Deficits in Patients with Post Coronavirus Disease-2019
- Acil Serviste Ayak ve Ayak Bileği Travmalarının Klinik Özelliklerinin ve Maliyetinin Değerlendirilmesi
- Determinants of Fear of Childbirth in Pregnant Women with a History of Cesarean Delivery
- The Relationship Between Serum IL-6 Level and Mean Platelet Volume with the Disease Severity in Pediatric Patients with Henoch Schönlein Purpura
- Work Characteristics and Axial Spondyloarthritis: Evaluation from a Broad Perspective with Clinical, Laboratory, Radiography and Ultrasonography
- Demir Eksikliği Tespit Edilip Anemi Tespit Edilmeyen Hastalar ile Yaş Uyumlu Sağlıklı Kontroller Arasındaki Enflamasyon ve Oksidatif Durumu Gösteren Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

Olgu Serisi / Case Series

- Fokal Nodüler Hiperplazide Cerrahiye Karar Verme: On Yedi Erişkin Olgu ile Tek-Merkez Deneyimi

Olgu Sunumları / Case Reports

- *Trichosporon Asahii* Superinfection in a Patient with COVID-19
- Insulation-Tipped Knife as an Endoscopic Treatment Method for Benign Anastomotic Stricture After Low Anterior Resection

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına İmtiyaz Sahibi ve Sorumlu Müdür

Prof. Dr. Zehra Aycan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-4584-2976

E-mail: zaycan@ankara.edu.tr

Yazı İşleri Müdürü

Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu

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

Baş Editör

Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu

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

ORCID ID: 0000-0001-7206-3552

E-mail: memikoglu@ankara.edu.tr

Yardımcı Editörler

Prof. Dr. Zeynep Ceren Karahan

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

ORCID ID: 0000-0001-7727-3363

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

Prof. Dr. Elif İnce

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

ORCID ID: 0000-0002-6846-6048

E-mail: Eince@ankara.edu.tr

Prof. Dr. Ayhan Cömert

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

ORCID ID: 0000-0002-9309-838X

E-mail: comertayhan@yahoo.com / comert@medicine.ankara.edu.tr

Prof. Dr. Volkan Genç

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

ORCID ID: 0000-0003-3883-4791

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

Prof. Dr. Mustafa Şahin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-4718-0083

E-mail: mustafasahin@ankara.edu.tr - drsahinmustafa@yahoo.com

Önceki Editörler

Prof. Dr. Yücel Kanpolat - Merhum

Prof. Dr. Çetin Erol

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilimleri Anabilim Dalı, Kardiyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-7396-3818

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

Prof. Dr. Aydın Yağmurlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Çocuk Cerrahisi Bölümü, Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-3294-4482

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

DANIŞMA KURULU/SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

George Feigl

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

ORCID ID: 0000-0001-6984-5413

E-mail: Georg.Feigl@uni-wh.de

David Kachlik

2. Tıp Fakültesi, Charles Üniversitesi, Prag, Çek Cumhuriyeti

ORCID ID: 0000-0002-8150-9663

E-mail: david.kachlik@ifmotol.cuni.cz

Mustafa Sargon

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

ORCID ID: 0000-0001-6360-6008

E-mail: mustafa.sargon@lokmanhekim.edu.tr

Belma Turan

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

ORCID ID: 0000-0003-2583-9294

E-mail: belma.turan@medicine.ankara.edu.tr

Derya Gökmen

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

ORCID ID: 0000-0001-6266-3035

E-mail: oztuna@ankara.edu.tr

Deniz Billur

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

ORCID ID: 0000-0001-8541-8251

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

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 Koordinatörleri/Finance Coordinators

Emre Kurtulmuş

Sevinç Çakmak

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators

Aybuke Ayvaz

Aysel Balta

Gamze Aksoy

Gülay Akın

Hatice Sever

Melike Eren

Nuran Akti

Özlem Çelik Çekil

Pınar Akpınar

Rabia Palazoğlu

Sümeyye Karadağ

Araştırma&Geliştirme/Research&Development

Nihan Karamanlı

**Dijital Pazarlama Uzmanı/
Digital Marketing Specialist**

Ümit Topluoğlu

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: Ekim 2022 / October 2022

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

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



DANIŞMA KURULU/SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Sinan Özkavukcu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-4525-9027
E-mail: ozkavukcu@ankara.edu.tr

Ali Doğan Dursun

Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000 E-mail: -0001-9056-0025
E-mail: ali.dursun@atilim.edu.tr

Aydın Karaaslan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1256-1051
E-mail: karaars@medicine.ankara.edu.tr

Gülşay Aral Akarsu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-0007-9006
E-mail: gakarsu@ankara.edu.tr

Erdinç Devrim

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7326-5104
E-mail: devrim@ankara.edu.tr

Meral Demirören

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7415-9602
E-mail: meraldemiroren@hacettepe.edu.tr

Berna Arda

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-2043-2444
E-mail: arda@medicine.ankara.edu.tr

Gürol Cantürk

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-3720-3963
E-mail: canturk@medicine.ankara.edu.tr

Onur Polat

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-4850-8052
E-mail: opolat@medicine.ankara.edu.tr

Ayşe Gülsen Ceyhan Peker

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-0856-9790
E-mail: ceyhan@medicine.ankara.edu.tr

Ergin Çiftçi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-4955-160X
E-mail: Ergin.Ciftci@ankara.edu.tr

Filiz Şimşek Orhon

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-5949-2298
E-mail: simsek@ankara.edu.tr

Önder Ergönül

Koç Üniversitesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1935-9235
E-mail: ondere@amerikanhastanesi.org

Şebnem Ataman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-3570-3825
E-mail: atamans@ankara.edu.tr

Birkan Sonel Tur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-0798-4554
E-mail: sonelb@medicine.ankara.edu.tr

Zeynep Pınar Önen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-9778-9882
E-mail: zponen@ankara.edu.tr

Ömür Aydın

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-3670-1728
E-mail: omuraydin@ankara.edu.tr

Deniz Çalışkan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-4877-0122
E-mail: dodabas@ankara.edu.tr

Mustafa Şahin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolik Hastalıklar Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-4718-0083
E-mail: mustafasahin@ankara.edu.tr

Özgür Demir

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolik Hastalıklar Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-6555-3579
E-mail: ozgdemir@ankara.edu.tr

Betül Hatipoğlu

Case Western Reserve Üniversitesi, Cleveland Clinic Ana Kampüsü, Endokrinoloji, Diyabet ve Metabolizma Anabilim Dalı, Cleveland, ABD
ORCID ID: 0000-00025285-5858
E-mail: hatipob@ccf.org

Nuray Yazihan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Patofizyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1237-8468
E-mail: nurayyazihan@yahoo.com

Mehmet Bektaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7644-4466
E-mail: info@drmehtembektas.com

Murat Varlı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1176-5255
E-mail: mvarli@ankara.edu.tr

Meltem Yüksel

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-0369-299X
E-mail: mkyuksel@ankara.edu.tr

Göksal Keskin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Tıbbi Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8553-5378
E-mail: goksalkeskin@ankara.edu.tr

Mark E. Rosenberg

Amerikan Nefroloji Derneği, Washington, ABD
ORCID ID:
E-mail: rosen0001@umn.edu

Şule Şengül

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-2831-2682
E-mail: sengul@medicine.ankara.edu.tr

Aşkın Ateş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahiliye Anabilim Dalı, Romatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1966-33
E-mail: askinates@ankara.edu.tr

DANIŞMA KURULU/SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Hakan Akbulut

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1631-5739
E-mail: akbulut@medicine.ankara.edu.tr

Defne Altıntaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-7885-8942
E-mail: ndaltintas@ankara.edu.tr

Cansın Tulunay Kaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-1168-9005
E-mail: kayac@ankara.edu.tr

Çağdaş Özdöl

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Kardiyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-3605-9365
E-mail: ozdol@ankara.edu.tr

Serdar Aksöyek

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-9118-6338
E-mail: serdar.aksoyek@hacettepe.edu.tr

Mine Hayriye Sorgun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-2370-7319
E-mail: mhsorgun@ankara.edu.tr

Çağlar Uzun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-8441-2912
E-mail: cuzun@ankara.edu.tr

Evren Üstüner

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-0932-1508
E-mail: eustuner@ankara.edu.tr

Ebru Düşünceli Atman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8515-281X
E-mail: eatman@ankara.edu.tr

Nurdan Çay

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7022-514X
E-mail: nurdancay@ybu.edu.tr

Serap Akyürek

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8840-0233
E-mail: akyurek@medicine.ankara.edu.tr

Vesile Şentürk Cankorur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-2911-8323
E-mail: senturk@ankara.edu.tr

Ayşe Boyvat

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7897-8349
E-mail: boyvat@medicine.ankara.edu.tr

Seray Çakmak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8536-5946
E-mail: seray.kulcucakmak@sbu.edu.tr

Rüştü Güner

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Spor Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-3473-346X
E-mail: guner@medicine.ankara.edu.tr

Kemal Sayar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-6807-4741
E-mail: ksayar@ankara.edu.tr

Nüket Kutlay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-2999-4745
E-mail: nykutlay@medicine.ankara.edu.tr

Menekşe Özçelik

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-5893-8577
E-mail: mozelic@ankara.edu.tr

Ömer Taylan Akkaya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-4559-1209
E-mail: dr.taylanakkaya@gmail.com

Gökmen Kahiloğulları

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8137-0510
E-mail: kahilogullari@ankara.edu.tr

Necmettin Tanrıöver

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7628-9443
E-mail: nyazihan@ankara.edu.tr

Gülnur Göllü Bahadır

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8163-2226
E-mail: ggollu@ankara.edu.tr

Eren Berber

Endokrin Cerrahi Merkezi Cleveland Klinik Ana Kampüsü, Cleveland, ABD
ORCID ID: 0000-0002-1964-9286
E-mail: BERBERE@ccf.org

Ayhan Kuzu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1561-9060
E-mail: kuzu@ankara.edu.tr

Cüneyt Köksoy

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Periferik Damar Cerrahisi Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-2767-2830
E-mail: cuneyt.koksoy@bcm.edu

Ayten Kayı Cangır

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-2052-1642
E-mail: cangir@medicine.ankara.edu.tr

Nilüfer Yalçındağ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-8963-5146
E-mail: nil.yalcindag@gmail.com

Ş. Esra Çetinkaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-2415-1236
E-mail: ecetinkaya@ankara.edu.tr

Şevki Çelen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etilik Zübeyde Hanım Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7033-3474
E-mail: sevki.celen@sbu.edu.tr

Süha Beton

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8195-4380
E-mail: sbeton@ankara.edu.tr



DANIŞMA KURULU/SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Ela Cömert

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz
Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7739-2717
E-mail: elacomert@kku.edu.tr

Gökhan Çakmak

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve
Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-7230-2871
E-mail: gokhancakmak@yiu.edu.tr

Bülent Özkurt

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-6135-1870
E-mail: drbulentozkurt@yahoo.com

Mehmet Armançil

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve
Travmatoloji Anabilim Dalı, El Cerrahisi Bölümü, Ankara,
Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-0433-0253
E-mail: armançil@ankara.edu.tr

Burak Kaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif
ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8516-3658
E-mail: burakkaya@ankara.edu.tr

Aylin Okçu Heper

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-7807-0717
E-mail: heper@medicine.ankara.edu.tr

Koray Ceyhan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,
Sitopatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-6835-8709
E-mail: ckoray@ankara.edu.tr

Evren Süer

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-4093-5436
E-mail: esuer@ankara.edu.tr

Ömer Gülpınar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-0869-708X
E-mail: ogulpinar@ankara.edu.tr

Berk Burgu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı,
Çocuk Ürolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1546-1179
E-mail: bburgu@ankara.edu.tr

Ferdi Tanır

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı
Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7408-8533
E-mail: ftanir@cu.edu.tr

Şehsuvar Ertürk

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim
Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-7437-318X
E-mail: erturk@medicine.ankara.edu.tr

AMAÇ VE KAPSAM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayınıdır. Bağımsız, çift-kör hakemli ve açık erişimli bir dergidir. Yılda 4 sayı olmak üzere Mart, Haziran, Eylül, Aralık aylarında 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.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, makale başvuru, işlem veya yayınlama ücreti uygulamamaktadır.

Derginin editöryal ve yayın süreçleri ile etik kuralları the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), ve National Information Standards Organization (NISO) gibi uluslararası kuruluşların kurallarına uygun olarak şekillenmektedir. Dergimiz, şeffaf olma ilkeleri ve "akademik yayıncılıkta en iyi uygulamalar ilkeleri" ile uyum içindedir.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, **Tübitak/Ulakbim, Ebsco, Index Copernicus, Gale, ProQuest, CABI, Idealonline, J-GATE, Hinari, GOALI, ARDI, OARE, AGORA, Türk Medline ve Türkiye Atıf Dizini** tarafından indekslenir.

Dergi Adı (İngilizce): Journal of Ankara University Faculty of Medicine

Dergi Adı (Türkçe): Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası

Resmi Kısaltma: J Ankara Univ Fac Med

E-ISSN: 1307-5608

Açık Erişim Politikası

Bu dergi, araştırmaları kamuya ücretsiz olarak sunmanın daha büyük bir küresel bilgi alışverişini desteklediği ilkesine dayanarak içeriğine anında açık erişim sağlar.

Yazarlar ve telif hakkı sahipleri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası'nda yayınlanan makaleler için tüm kullanıcılara ücretsiz olarak erişim sağlar. Makaleler kaynak gösterilmek şartıyla kullanıma açıktır.

Açık Erişim Politikası, Budapeşte Açık Erişim Girişimi'nin (BOAI) kurallarına dayanmaktadır. "Açık erişim" ile, onun ücretsiz erişilebilirliğini kastedilmektedir. Herhangi bir kullanıcının bu makalelerin tam metinlerini okumasına, indirmesine, kopyalamasına, dağıtmasına, yazdırmasına, aramasına veya bağlantı vermesine, indeksleme için taramasına, yazılıma veri olarak iletmesine veya başka herhangi bir yasal amaç için internetin kendisine erişim elde etmekten ayrılmaz olanlar dışında finansal, yasal veya teknik engeller olmadan kullanılmasına izin verir. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama ve bu alandaki telif hakkının tek rolü, yazarlara

çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol ve uygun şekilde tanınma ve alıntılanma hakkı vermek olmalıdır.

Gönderim, değerlendirme ve yayın sürecinde yazarlardan herhangi bir ücret talep edilmez.

Creative Commons

Creative Commons lisansı, telif hakkıyla korunan çalışmaların veya çalışmaların ücretsiz dağıtımını sağlayan bir kamu telif hakkı lisansıdır. Yazarlar, çalışmalarını kullanma, paylaşma veya değiştirme hakkını üçüncü şahıslara devretmek için CC lisansını kullanır. Bu dergi, Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) altında lisanslanmıştır ve bu, üçüncü tarafların bu bilgileri orijinal çalışmaya uygun şekilde referans vererek paylaşmasına ve uyarlamasına ticari olmayan amaçlar için izin verir.

Reklam Politikası

Potansiyel reklam verenler, Yazı İşleri ile iletişime geçmelidir. Reklam görselleri sadece Genel Yayın Yönetmeni'nin onayı ile yayınlanır.

Materyal Sorumluluk Reddi

Dergide yayınlanan makalelerde yer alan ifadeler veya görüşler editörlerin, yayın kurulunun ve/veya yayıncının görüşlerini yansıtmaz. Editörler, yayın kurulu ve yayıncı bu tür materyaller için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmez. Dergide yayınlanan tüm görüşler, makalelerin yazarlarına aittir.

Yazışma Adresi

Editorial Office:

Prof. Dr. K.Osman MEMİKOĞLU

Adres: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Komisyonu Başkanlığı, 06100 Sıhhiye, Ankara/Türkiye

Phone: +90 312 595 82 07

Fax: +90 312 310 63 70

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

Yayınevi Yazışma Adresi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade-İstanbul/Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25 Faks: +90 212 621 99 27

E-posta: info@galenos.com.tr



AIMS AND SCOPE

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 four times a year (March, June, September, 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.

Journal of Ankara University Faculty of Medicine does not charge any fees for submission, processing or publication of articles.

The editorial and publication process of the Journal of Ankara University Faculty of Medicine are shaped in accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal is in conformity with the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing.

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is indexed in **Tübitak/Ulakbim TR Dizin, Ebsco, Index Copernicus, Gale, ProQuest, CABI, Ideonline, J-GATE, Hinari, GOALI, ARDI, OARE, AGORA, Türk Medline and Türkiye Atf Dizini.**

English Title: Journal of Ankara University Faculty of Medicine

Turkish title: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası

Official abbreviation: J Ankara Univ Fac Med

E-ISSN: 1307-5608

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.

Author (s) and copyright owner (s) grant access to all users for the articles published in the Journal of Ankara University Faculty of Medicine as free of charge. Articles may be used provided that they are cited.

Open Access Policy is based on rules of 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.

Journal of Ankara University Faculty of Medicine does not demand any subscription fee, publication fee or similar payment for access to electronic resources.

Creative Commons

A Creative Commons license is a public copyright license that provides free distribution of copyrighted works or studies. Authors use the CC license to transfer the right to use, share or modify their work to third parties. This journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) which permits third parties to share and adapt the content for non-commercial purposes by giving the appropriate credit to the original work.

Open access is an approach that supports interdisciplinary development and encourages collaboration between different disciplines. Therefore, Journal of Ankara University Faculty of Medicine contributes to the scientific publishing literature by providing more access to its articles and a more transparent review process.

Advertisement Policy

Potential advertisers should contact the Editorial Office. Advertisement images are published only upon the Editor-in-Chief's approval.

Material Disclaimer

Statements or opinions stated in articles published in the journal do not reflect the views of the editors, editorial board and/or publisher; The editors, editorial board and publisher do not accept any responsibility or liability for such materials. All opinions published in the journal belong to the authors.

Contact

Editorial Office:

Prof. Dr. K.Osman MEMİKOĞLU

Address: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayın Komisyonu Başkanlığı, 06100 Sıhhiye, Ankara/Turkey

Phone: +90 312 595 82 07

Fax: +90 312 310 63 70

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

Publisher Info

Galenos Publishing House

Address: Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093 Fındıkzade - İstanbul/Turkey

Phone: +90 (212) 621 99 25

Fax: +90 (212) 621 99 27

E-mail: info@galenos.com.tr

YAZARLARA BİLGİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından üç ayda bir (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) yayınlanır. Temel, Dahili, ve Cerrahi Tıp Bilimleri konusunda araştırma, davetli derleme ve olgu sunumları yayınlamayı amaçlar.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli bir yaygın organıdır. Makale baş editöre ulaştığında bilimsel kalitesi değerlendirilir ve ön değerlendirmeyi 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 editöryal ve yayın süreçleri ile etik kuralları the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), ve National Information Standards Organization (NISO) gibi uluslararası kuruluşların kurallarına uygun olarak şekillenmektedir. Dergimiz, şeffaf olma ilkeleri ve "akademik yayıncılıkta en iyi uygulamalar ilkeleri" ile uyum içindedir.

Dergiye yayınlanmak amacıyla gönderilen ve etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalar ve Helsinki Bildirisine 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.

Makale türlerinin gönderimi, araştırma raporlama kılavuzlarına uygun olarak tasarlanmalıdır:

İnsan araştırmaları: Helsinki Declaration as revised in 2013

Sistemik incelemeler ve meta-analizler: PRISMA guidelines

Vaka raporları: Cthe CARE case report guidelines

Klinik denemeler: CONSORT

Hayvan çalışmaları: ARRIVE ve Guide for the Care and Use of Laboratory Animals

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-içi olarak kabul edilmektedir. Yazarların makale gönderebilmesi için Journal Agent web sayfasına 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 atıf 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 özeten sonunda yer almalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings'e (MESH)" uygun olarak verilmelidir. Türkçe anahtar kelimeler ise MESH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır.

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.



YAZARLARA BİLGİ

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 istatistik 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 cümlede 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 kısaltılmalıdır.

Kaynak yazımı için örnekler

Dergi: Vargün R, Özkan-Ulu H. Nörolojik problemlerli 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 eklemine 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 (Yayımlanmamış 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. Mikroskopik resimlerde büyüme oranı ve kullanılan boyama tekniği belirtilmelidir.

Tablolar yazının sonuna eklenebilir veya bütünleyici 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

Adres: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayın Komisyonluğu Başkanlığı 06100 Sıhhiye, Ankara/Türkiye

Tel: +90 312 595 82 07

Faks: +90 312 310 69 39

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

Yayınevi Yazışma Adresi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade, İstanbul/Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25

Faks: +90 212 621 99 27

E-posta: info@galenos.com.tr

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The Journal of Ankara University Faculty Medicine is published quarterly (March, June, September, 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 Medicine is J Ankara Univ Fac Med.

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

Authors are responsible for the contents of the manuscript and the 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 and publication process of the Journal of the Turkish Academy of Dermatology are shaped in accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal is in conformity with the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing

The Journal of Ankara University Faculty 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 to be returned or rejected.

Experimental, clinical and drug studies requiring approval by an ethics committee must be submitted to the Journal of Ankara University Faculty 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.

The presentation of the article types must be designed in accordance with trial reporting guidelines:

Human research: Helsinki Declaration as revised in 2013

Systematic reviews and meta-analyses: PRISMA guidelines

Case reports: the CARE case report guidelines

Clinical trials: CONSORT

Animal studies: ARRIVE and Guide for the Care and Use of Laboratory Animals

Authors must provide disclosure/acknowledgement 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 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 the 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 the 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 the 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. The abstract should not exceed 250 words. References should not be cited in the abstract. The 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.



INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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 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 signalling. *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 yüzey değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) geç 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. Berkley: 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 a separate page of main document. Each figure must be submitted as a 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 a 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 a separate page.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

Address: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayın Komisyonluğu Başkanlığı, 06100 Sıhhiye, Ankara/Turkey

Phone: + 90 312 595 82 07

Fax: + 90 312 310 69 40

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

Publisher Info

Galenos Publishing House

Address: Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093 Fındıkzade - İstanbul/Turkey

Phone: +90 (212) 621 99 25

Fax: +90 (212) 621 99 27

E-mail: info@galenos.com.tr



İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Özgün Makaleler / Research Articles

- 322** **Endometrial Karsinomlarda Mikrosatellit İnstabilitesinin Morfolojik Bulgular ile Korelasyonu**
Correlation of Mikrosatellit Instability with Morphological Findings in Endometrial Carcinomas
Cevriye Cansız Ersöz, Elif Kardelen Koltuk, Nermin Aras, Duygu Kankaya; Ankara, Türkiye
- 328** **Karaciğer Nakli Hastalarında Preoperatif Sodyum Değerlerinin Postoperatif Döneme Etkilerinin Araştırılması**
Evaluation of the Effects of Preoperative Sodium Values on Postoperative Period in Liver Transplant Patients
Tuçe Merve Kalaycı, Süheyla Karadağ Erkoç, Ali Abbas Yılmaz; Ankara, Türkiye
- 335** **Üst Ekstremitte Cerrahisi Geçiren ve Periferik Sinir Bloğu Uygulanan Hastalarda Parestezi İnsidansının Değerlendirilmesi**
Evaluation of the Incidence of Paresthesia in Patients Having Upper Extremity Surgery and Being Performed Peripheral Nerve Block
Ezgi Güneş, Süheyla Karadağ Erkoç, Volkan Baytaş, Sanem Çakar Turhan; Ankara, Türkiye
- 342** **Torakolomber Vertebra Kırıklarının Stabilizasyonuna Kırık Vertebra Dahil Edilmesi: Tek-Merkezli Erken Dönem Klinik ve Radyolojik Sonuçlarımız**
Including the Fractured Vertebra in Stabilization of Thoracolumbar Vertebral Fractures: Our Single-Centered Early Stage Clinical and Radiological Results
Faruk Tonga; Amasya, Türkiye
- 348** **The Effect of Mikrosatellite Instability on Clinicopathological Data and Survival in Colorectal Cancer**
Kolonrektal Kanserde Mikrosatellit İnstabilitesinin Klinikopatolojik Veriler ve Sağlık Üzerine Etkisi
Meriç Emre Bostancı, Murat Can Mollaoğlu, Hatice Özer, Kürşat Karadayı; Sivas, Turkey
- 356** **Kienböck Hastalığı'nda Skafokapitat Artrodez Sonuçları**
Results of Scaphocapitate Arthrodesis in Kienböck Disease
Kenan Güvenç, Zeynel Mert Asfuroğlu, Erdem Ateş, Metin Manouchehr Eskandari; Eskişehir, Mersin, Türkiye
- 361** **Ortopedik Cerrahi Geçiren Hastalarda Perioperatif Bakım Kalitesi ve Hasta Memnuniyeti İlişkisinin Belirlenmesi**
Determination of the Relationship Between Perioperative Care Quality and Patient Satisfaction in Patients Undergoing Orthopedic Surgery
Tuğba Koçak, Gökçen Aydın Akbuğa; Yozgat, Türkiye
- 368** **PTPN11 Gen Mutasyonu Saptanan Olguların Genotip/Fenotip İlişkisi: Doğu Karadeniz Deneyimi**
Genotype/Phenotype Correlation of Cases with PTPN11 Gene Mutation: Eastern Black Sea Experience
Şule Altuner, Alper Han Çebi, Said Çelik, Mehmet Gökçü; Trabzon, Ankara, Türkiye
- 373** **Hematolojik Febril Nötropeni Ataklarında Kan Kültürlerinden İzole Edilen Gram-negatif Bakterilerin Dağılımı ve Antimikrobiyal Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi**
Evaluation of the Distribution and Antimicrobial Susceptibility of Gram-negative Bacteria Isolated from Blood Cultures in Hematologic Febrile Neutropenia Attacks
Güle Çınar, Duygu Öcal, Güldane Cengiz Seval, İrem Akdemir Kalkan, Ezgi Gülten, Elif Mukime Sarıcaoğlu, Haluk Güriz, Sinem Civriz Bozdağ, Selami Koçak Toprak, Meltem Kurt Yüksel, Alpay Azap; Ankara, Türkiye
- 379** **The Importance of Education in the Compliance of Healthcare Workers with Hand Hygiene**
Sağlık Çalışanlarının El Hijyenine Uyumunda Eğitimin Önemi
Nilgün Altın, Şebnem Eren Gök; Ankara, Turkey
- 388** **Toplum Kökenli Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi**
Evaluation of Community-acquired Lower Urinary Tract Infections
Belgin Coşkun, Müge Ayhan; Ankara, Türkiye
- 394** **Clinical and Polysomnographic Differences in Elderly Obstructive Sleep Apnea Patients**
Yaşlı Obstrüktif Uyku Apneli Hastalarda Klinik ve Polisomnografik Farklılıklar
Fatma Çiftci, Banu Gülbay, Barış Bulut, Merda Erdemir Işık, Zeynep Pınar Önen, Turan Acıcan; Ankara, Turkey
- 400** **The Factors Affecting the Efficacy of Interleukin-1 Receptor Antagonists in COVID-19 Patients**
COVID-19 Hastalarında İnterlökin-1 Reseptör Antagonistlerinin Etkinliğini Etkileyen Faktörler
Emine Uslu Yurteri, Volkan Alparslan, Mehmet Serindere, Mücteba Enes Yayla, Metin Eser, Leyla Batmaz, Dilşa Mizrak Kaya; Ankara, Hatay, Adana, Mersin Turkey
- 406** **Does IL33/St2 Pathway Play a Role in the Pathogenesis of Familial Mediterranean Fever?**
Ailevi Akdeniz Ateşi Patogenezinde IL33/sST2 Yolağı Rol Oynamakta mıdır?
Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinger, Serdar Sezer, Emine Gözde Aydemir Gülöksüz, Mücteba Enes Yayla, Murat Torgutalp, Emine Uslu Yurteri, İlyas Ercan Okatan, Ebru Us, Tahsin Murat Turgay, Gülay Kınıklı, Aşkın Ateş; Ankara, Turkey

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

- 413** **The Effect of Transition from 12-hour to 24-hour Shiftwork on Burnout and Anxiety in Emergency Medicine Residents During the SARS-COV-2 Pandemic**
SARS-COV-2 Pandemisi Sırasında Acil Tıp Asistanlarının 12 Saatlik Şift Sisteminden 24 Saatlik Nöbet Sistemine Geçişinin Tükenmişlik ve Kaygıya Etkisi
Ayça Koca, Ömer Yusuf Erdurmuş, Ahmet Gündüz, Ahmet Burak Oğuz, Sinan Genç, Onur Polat, Müge Günalp Eneyli; Ankara, Turkey
- 421** **COVID-19 Pandemisi'nin Acil Servis Başvuruları Üzerine Etkisi**
The Impact of COVID-19 Pandemic on Emergency Department Visits
Yaşar Çatal, İsmail Altıntop; Kayseri, Türkiye
- 428** **Pattern of Cognitive Deficits in Patients with Post Coronavirus Disease-2019**
Koronavirüs Hastalığı-2019 Sonrası Hastalardaki Bilişsel Bozukluk Paternleri
Neşe Güngör Yavaşoğlu, Aycan Cemil Ülker; Ankara, Turkey
- 433** **Acil Serviste Ayak ve Ayak Bileği Travmalarının Klinik Özelliklerinin ve Maliyetinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of Clinical Features and Cost of Foot and Ankle Traumas in the Emergency Department
Sinan Genç, Yaşar Çatal, Muhammedcan Şen, Ahmet Burak Oğuz, Ayça Koca, Müge Günalp Eneyli, Onur Polat; Ankara, Kayseri, Türkiye
- 441** **Determinants of Fear of Childbirth in Pregnant Women with a History of Cesarean Delivery**
Sezaryen Doğum Öyküsü Olan Gebelerde Doğum Korkusunun Belirleyicileri
Elçin Özçelik Eroğlu, M. İrem Yıldız, Dilek Şahin; Ankara, Turkey
- 448** **The Relationship Between Serum IL-6 Level and Mean Platelet Volume with the Disease Severity in Pediatric Patients with Henoch Schönlein Purpura**
Henoch Schönlein Purpuralı Pediatrik Hastalarda Serum IL-6 Düzeyi ve Ortalama Trombosit Hacmi ile Hastalık Şiddeti Arasındaki İlişkisi
Kübra Aykaç, Nilgün Çakar; Ankara, Turkey
- 454** **Work Characteristics and Axial Spondyloarthritis: Evaluation from a Broad Perspective with Clinical, Laboratory, Radiography and Ultrasonography**
Çalışma Koşulları ve Aksiyel Spondiloartrit: Klinik, Laboratuvar, Radyoloji ve Ultrasonografi Yöntemleri ile Geniş Bir Perspektiften Değerlendirilmesi
Nuray Gülgönül, Ebru Karaca Umay, Bilge Kesikburun, Fatma Hülya Şahin, Rabia Sökmen; Ankara, Turkey
- 462** **Demir Eksikliği Tespit Edilip Anemi Tespit Edilmeyen Hastalar ile Yaş Uyumlu Sağlıklı Kontroller Arasındaki Enflamasyon ve Oksidatif Durumu Gösteren Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması**
Comparison of Hematological and Biochemical Parameters which Indicate Inflammatory and Oxidative Status Between Pediatric Patients with Iron Deficiency but Without Anemia and Age-matched Healthy Subjects
Şeyma Ertem, Cüneyt Ensari, Özcan Erel; Ankara, Türkiye
- Olgu Serisi / Case Series**
- 468** **Fokal Nodüler Hiperplazide Cerrahiye Karar Verme: On Yedi Erişkin Olgu ile Tek-Merkez Deneyimi**
Decision for Surgery of Focal Nodular Hyperplasia: Single-Center Experience of 17 Adult Cases
Elvan Onur Kırımker, Mehmet Emre Yılmaz; Ankara, Türkiye
- Olgu Sunumları / Case Reports**
- 472** **Trichosporon Asahii Superinfection in a Patient with COVID-19**
COVID-19 Hastasında *Trichosporon Asahii* Süperenfeksiyonu
Serdar Budak, Gülseren Yılmaz, Ebru Kaya, Ramazan Ahmet Altunbay, Tuğçe Bayer, Gizem Cinel, Emirhan Kahraman, Okan Kölgeli, Ayça Sultan Şahin, Ümmühan Topal, Ziya Salihoğlu; İstanbul, Turkey
- 475** **Insulation-Tipped Knife as an Endoscopic Treatment Method for Benign Anastomotic Stricture After Low Anterior Resection**
Low Anterior Rezeksiyon Sonrası Gelişen Benign Anastomoz Darlığı için Endoskopik Tedavi Yöntemi Olarak Insulation-Tipped Knife
Mehmet İbiş, Mustafa Ergin; Ankara, Turkey
- 478** **Erratum**

Endometrial Karsinomlarda Mikrosatellit İnstabilitesinin Morfolojik Bulgular ile Korelasyonu

Correlation of Microsatellit Instability with Morphological Findings in Endometrial Carcinomas

© Cevriye Cansız Ersöz, © Elif Kardelen Koltuk, © Nermin Aras, © Duygu Kankaya

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

Öz

Amaç: Endometrial karsinomların prognozunu anlayabilmek ve tedavilerini belirleyebilmek için endometrium karsinomlarında mikrosatellit instabiliteyi (MSI) değerlendirmek ve tümörün moleküler profilini anlayabilmek her geçen gün daha önemli bir hal almaktadır. Biz de çalışmamızda son iki yıl içerisinde MSI durumu immünohistokimyasal ve moleküler olarak araştırılan hastalarda morfolojik parametreleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Mikrosatellit stabilite durumu araştırılan 43 endometrium karsinomu hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta yaşı, tümör boyutu ve tümör lokalizasyonu, gönderilen materyalin tipi ve rezeksiyon materyali ise TNM evresi, immünohistokimyasal boyama sonuçları ve yapıldı ise sekanslama analiz sonuçları patoloji raporlarından elde edilmiş ve kaydedilmiştir. Hastalara ait H&E boyalı camlar arşivden çıkarılarak retrospektif olarak tekrar değerlendirilmiş; intratümöral ve peritümöral iltihabi hücre infiltrasyonu varlığı, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı incelenerek kaydedilmiştir.

Bulgular: MSS olguların hepsinde peritümöral ve intratümöral enflamatuvar hücre yanıtı hafif düzeyde (+1) saptanmış, MSI grupta ise peritümöral enflamatuvar yanıt 5 (%28) tümörde hafif (+1), 11 (%61) tümörde orta (+2) ve 2 (%11) tümörde şiddetli (+3) olarak tespit edilmiştir. İntratümöral enflamasyon 3 (%17) tümörde hafif (+1) düzeyde iken 8 (%44) tümörde orta (+2) ve 7 (%39) tümörde de şiddetli (+3) düzeyde saptanmıştır. Hem peritümöral enflamasyon hem de intratümöral enflamasyon açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir ($p < 0,05$ ve $p < 0,001$).

Sonuç: MSI grupta hem intratümöral hem de peritümöral iltihabi hücre yoğunluğu, literatür ile benzer olacak şekilde, MSS gruba oranla yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p < 0,05$). Literatürdeki birçok çalışma göstermiştir ki d-MMR veya MSI-H grup tümörler PD-1 inhibisyonu tedavilerine çok daha iyi yanıt vermektedir. Bu durum, MSS ve d-MMR grubu tümörlere göre daha kötü prognozlu olduğu bilinen bu grup tümörler için bir tedavi umudu oluşturmaktadır. Histomorfolojik değerlendirme ile saptanan intratümöral ve peritümöral iltihabi hücre yoğunluğu, bu grup hastayı mikrosatellit inceleme yapma endikasyonu açısından uyarıcı nitelikte kabul edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Endometrial Karsinom, Mikrosatellit İnstabilite, MSI, MSS

Abstract

Objectives: To understand the prognosis of endometrial carcinomas and determine their treatment, it is becoming increasingly important to evaluate microsatellite instability (MSI) in endometrial carcinomas and to understand the molecular profile of the tumors. So, in our study, we aimed to determine morphological parameters in patients whose MSI status was investigated immunohistochemically and molecularly in the last two years.

Materials and Methods: Forty-three patients with endometrial carcinoma, whose microsatellite stability was investigated, were included in the study. Patient age, tumor size and tumor localization, type of material sent and resection material, TNM stage, immunohistochemical staining results and sequencing analysis results, if performed, were obtained from pathology reports and recorded. The H&E stained glasses of the patients were removed from the archive and reevaluated retrospectively. The presence of intratumoral and peritumoral inflammatory cell infiltration, lymphovascular and perineural invasion were examined and recorded.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Cevriye Cansız Ersöz

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

Tel.: +90 505 688 77 11 E-posta: cevriye80@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4961-6159

Geliş Tarihi/Received: 24.06.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 21.07.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Results: Peritumoral and intratumoral inflammatory cell response was found to be mild (+1) in all MSS cases. In the MSI group, the peritumoral inflammatory response was mild (+1) in 5 (28%) tumors, moderate (+2) in 11 (61%) tumors, and severe (+3) in 2 (11%) tumors. Intratumoral inflammation was mild (+1) in 3 (17%) tumors, moderate (+2) in 8 (44%) tumors, and severe (+3) in 7 (39%) tumors. There was a statistically significant difference between the two groups in terms of both peritumoral and intratumoral inflammation ($p<0.05$ and $p<0.001$).

Conclusion: In the MSI group, both intratumoral and peritumoral inflammatory cell densities were found to be higher than in the MSS group, similar to the literature ($p<0.001$ and $p<0.05$, respectively). Many studies in the literature have shown that d-MMR or MSI-H group tumors respond much better to PD-1 inhibition treatments. This creates a treatment choice for this group of tumors, which are known to have a worse prognosis than MSS and d-MMR group tumors.

Key Words: Endometrial Carcinoma, Microsatellite Instability, MSI, MSS

Giriş

Endometrium karsinomları dünya popülasyonunun yaşlanması ve obezite sıklığının artışı ile insidansı artan bir karsinom türüdür. Bu karsinomlar patogenetik, histopatolojik ve moleküler açıdan birbiriyle örtüşen çeşitli gruplara ayrılır (1). Histopatolojik sınıflama 2021 Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre endometrioid adenokarsinoma, seröz karsinoma, clear hücreli adenokarsinoma, karsinosarkoma, andiferansiye karsinoma, nöroendokrin karsinoma, küçük hücreli karsinoma, yassı hücreli karsinoma ve diğerleri şeklinde yapılırken moleküler sınıflama, the Cancer Genome Atlas'a (TCGA) göre polimeraz epsilon (POLE) (ultramutated) mutant, mikrosatellit instabilite (MSI) (hypermütated), düşük kopya sayılı (endometrioid) ve yüksek kopya sayılı (seröz-benzeri) olarak dört gruba ayrılır (1). Endometrioid karsinomlar bu moleküler grupların dördünde de yer alabilirken seröz karsinomlar neredeyse her zaman yüksek kopya sayılı grupta bulunurlar (1).

Endometrium karsinomları kalıtsal olduklarında en sık Lynch sendromunun ekstraintestinal komponenti olarak izlenirler ve %40-60 hastada ilk gözlenen tümör türüdür (2). Endometrial karsinomlar Lynch sendromunun komponenti olarak ortaya çıktığında sporadik formlardan farklı olarak daha genç yaşta, vücut kitle indeksi düşük hastalarda ve daha çok alt uterin segmentte izlenir ve histopatolojik olarak en sık karşılaşılan form endometrioid tiptir (2).

Tümörde mutasyon yükü arttıkça neoantijenlerin de artması nedeniyle MSI/DNA mismatch repair deficiency (MSI/dMMR) grubundaki endometrium karsinomları mikrosatellit stabilite/ DNA mismatch repair proficiency (MSS/pMMR) grubundaki karsinoma göre tümörü infiltre eden lenfositleri daha fazla bulundurlar. Bu lenfositlerin bulunması her ne kadar iyi prognoza işaret ediyor gibi görünse de lenfositlerdeki upregüle PD-1 ve PD-L1 kötü prognoza işaret etmektedir. Kliniklerde son zamanlarda kullanımı artan immün checkpoint inhibitörlerinin bu hastalarda kullanımı ile kötü prognostik olduğu bilinen bu grup tümörlerde tümörün PD-1 aksını anlamak, tedavi planı açısından önem arz etmektedir (2-4).

Bu nedenle endometrial karsinomların prognozunu anlayabilmek, hastalara erken tanı ve tedavi şansı verebilmek, immün checkpoint tedavilerinden göreceği faydayı öngörebilmek için endometrium karsinomlarında MSI'yi değerlendirmek ve tümörün moleküler profilini anlayabilmek her geçen gün daha önemli bir hal almaktadır. Bu nedenle çalışmamızda, bölümümüzde MSS durumu incelenmiş endometrial karsinomlarının morfolojik özelliklerini değerlendirmek ve enflamatuvar hücre yoğunluğunun MSS durumu ile ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

2021-2022 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde immünohistokimyasal olarak MSS durumu araştırılan, bölümümüzde tanı almış 46 endometrium karsinomu hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta yaşı, tümör boyutu ve tümör lokalizasyonu, gönderilen materyalinin tipi ve rezeksiyon materyali ise TNM evresi, immünohistokimyasal boyama sonuçları ve yapıldı ise sekanslama analiz sonuçları patoloji raporlarından elde edilmiş ve kaydedilmiştir. Hastalara ait H&E boyalı camlar arşivden çıkarılarak retrospektif olarak tekrar değerlendirilmiş; intratümöral ve peritümöral iltihabi hücre infiltrasyonu varlığı histomorfolojik olarak hafif: +1 [1 büyük büyütme alanında (BBA) 1-10 arası lenfosit], orta: +2 (1 BBA'da 10-25 arası lenfosit), şiddetli: +3 (1 BBA'da >25 lenfosit) olacak şekilde skorlanmıştır. Lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı yeniden incelenerek kaydedilmiştir. İmmünohistokimyasal olarak MSI olan hastalarda sekanslama analizi ile teyit için hastaya ait normal tümörsüz doku ile karşılaştırma yapılması gerektiği ve küretaj materyallerinde tümörsüz doku bulunmadığı için küretaj materyali özelliğindeki materyaller çalışmadan çıkartılmış istatistiksel değerlendirmelere dahil edilmemiştir.

İstatistiksel Analiz

Grup karşılaştırmaları için t-test ve ki-kare testleri kullanılarak tanısız performans analizi yapılmış, $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

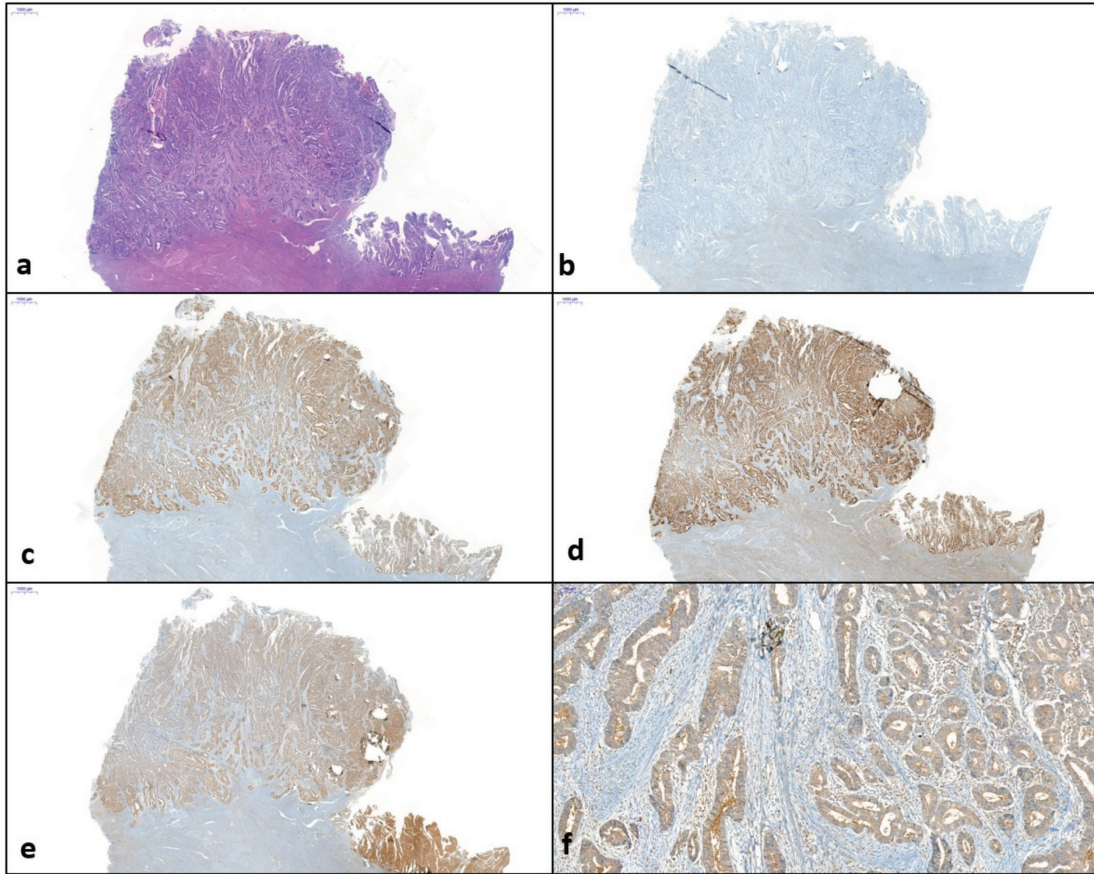
Dokuz probe küretaj, 37'si rezeksiyon materyali olmak üzere toplam 46 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. MSS'ye yönelik yapılan immünohistokimyasal incelemede 20 (%43) hastaya ait tümörün 4 immünohistokimyasal belirteci (MSH-2, MSH-6, MLH-1, PMS-2) de eksprese ettiği yani MSS olduğu anlaşılmıştır. Geri kalan 26 (%57) hastada ise tümör immünohistokimyasal olarak ekspresyon kaybı göstermekteydi. Yirmi dört (%52) hastada PMS-2 ve MLH-1 birlikte ekspresyon kaybı gösterirken 2 (%4) olguda, izole PMS-2 kaybı saptanmıştır (Resim 1). İmmünohistokimyasal olarak MSI saptanan olgulardan 5'inin sekanslama analizi ile MSS olduğu saptanmıştır. Böylelikle 25 hastadan oluşan MSS grubu oluşturulmuştur. Geri kalan 21 olgudan 3 tanesi küretaj materyali özelliğinde olduğu ve tümörsüz normal doku alanı bulunmadığı için moleküler inceleme yapılamaması nedeniyle çalışmaya dahil edilmeyerek hem immünohistokimyasal hem de moleküler sekanslama analizi ile MSI olduğu saptanan 18 olgu da MSI grubu olarak kabul edilmiştir. Sonraki tüm klinik ve patolojik değerlendirmeler bu iki grup ve toplam 43 tümör üzerinden yapılmıştır.

MSI olguların yaş ortalaması 66,7, MSS olguların yaş ortalaması ise 58,3 olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Moleküler olarak sekanslama analizi ile teyit edilen MSI olguların 5'inin (%28) tek bölgede instabil olduğu diğer 13 (%72) olguda ise iki ve daha üzeri bölgede instabilite bulunduğu ve yüksek MSI olan olgular olduğu tespit edilmiştir (Resim 2).

MSS grubunda tümör lokalizasyonlarına bakıldığında 2 (%8) olguda fundus posteriorunda, 3 (%12) olguda fundus anteriorunda, kalan 20 (%80) olguda ise her iki duvarda da tümör saptanmıştır. MSI olguların ise 1 (%5) tanesi alt uterin segmentte, 1 (%5) tanesi posterior duvar ve 1 (%5) olguda da anterior duvarda tümör varlığı saptanmış, kalan olgularda tümörün iki duvarda da yerleştiği saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Gruplar arası dağılım göz önüne alındığında 18 MSI olgudan 5'i (%28) evre 3, 8'i (%44) evre 2 ve 5'inin (%28) evre 1 endometrioid tip karsinom özelliğinde olduğu saptanmış, MSS grupta ise 12 (%48) evre 1, 7 (%28) evre 2 ve 3 (%12) tane de evre 3 endometrioid tip karsinom bulunduğu saptanmış, 2



Resim 1 a-f: MSI gösteren bir olgunun immünohistokimyasal boyanma paterni. a. Endometriuma sınırlı evre 1 endometrioid tipte adenokarsinom (H.E.x10), b. MLH1 negatif (MLH1x10), c. MSH2 nükleer pozitif (MSH2x10), d. MSH6 nükleer pozitif (MSH6x10), e. PMS2 negatif (PMS2x10), f. PMS2 non-spesifik sitoplazmik boyanma göstermiş nükleer boyanma bulunmadığı için negatif olarak kabul edilmiştir (PMS2x100)

MSI: Mikrosatellit instabilite

(%8) seröz karsinom ve 1'de (%4) karsinosarkom olgusunun bulunduğu saptanmıştır. Gruplar ve tümör tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her gruptaki olguların TNM evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Beş (%28) MSI olguda ve 6 (%24) MSS olguda lenfovasküler invazyon saptanmış, yalnızca 1 (%5) MSI olguda perinöral invazyon gözlenmiştir ($p>0,05$).

MSS olguların hepsinde peritümöral ve intratümöral enflamatuvar hücre yanıtı hafif düzeyde (+1) saptanmış, MSI grupta ise peritümöral enflamatuvar yanıt 5 (%28) tümörde hafif (+1), 11 (%61) tümörde orta (+2) ve 2 (%11) tümörde şiddetli (+3) olarak tespit edilmiştir. İntratümöral enflamasyon 3 (%17) tümörde hafif (+1) düzeyde iken 8 (%44) tümörde orta (+2) ve 7 (%39) tümörde de şiddetli (+3) düzeyde saptanmıştır. Hem peritümöral enflamasyon hem de intratümöral enflamasyon açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir ($p<0,05$ ve $p<0,001$) (Resim 3).

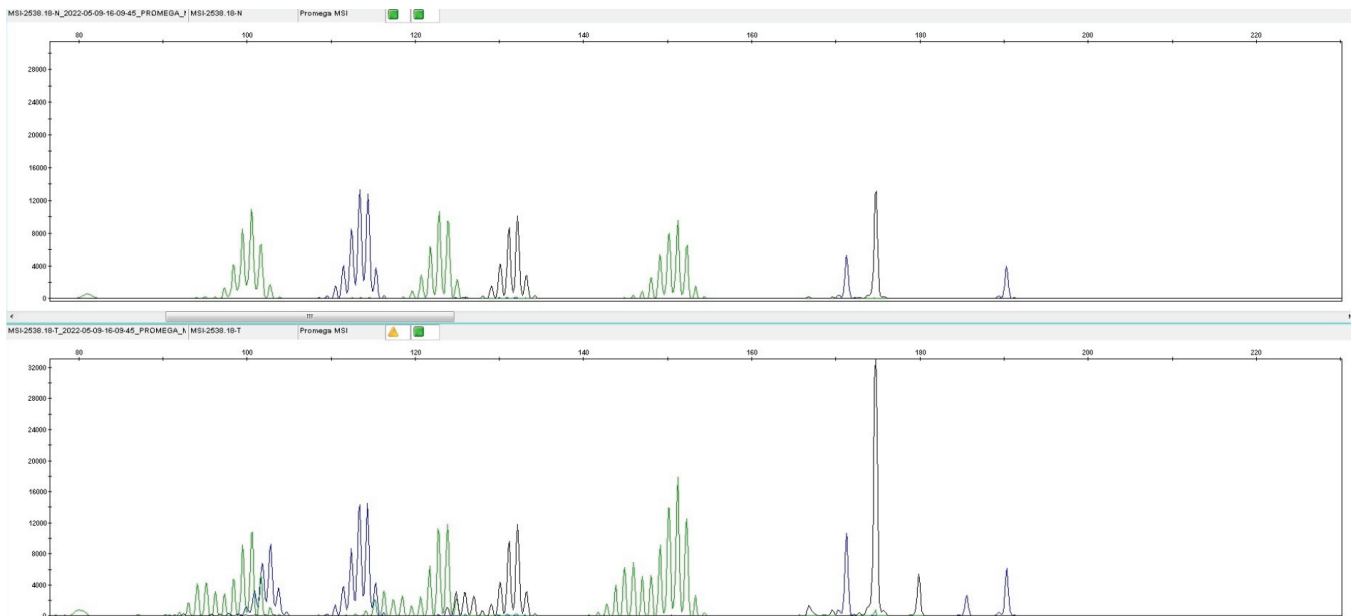
Tartışma

1983'te Borkhman (5), endometrium karsinomlarının iki gruba ayrılması gerektiğini öne sürmüştür. Buna göre birinci grup, daha genç yaşta hastalardan oluşan, obezite, hiperlipidemi ve hiperöstrojenizm ile karakterli düşük dereceli, sıklıkla endometrioid tipte ve daha iyi prognozluken ikinci grup tümörler, ileri yaşta gözlenen, daha yüksek dereceli, sıklıkla non-endometrioid tipte ve daha kötü prognoz ile karakterlidir.

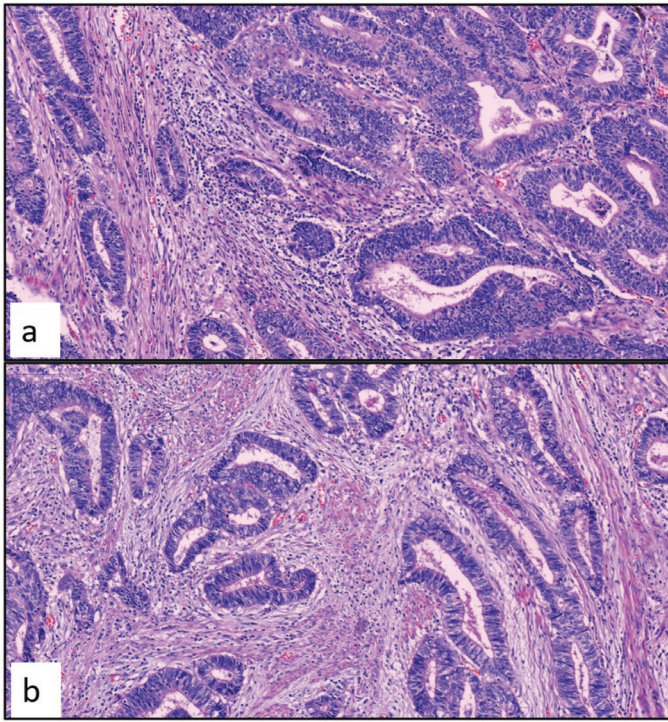
2013 yılında TCGA tümör mutasyon yükü ve somatik kopya sayısı değişiklikleri ile karakterli, i. POLE mutant/ultramutant

grup; ii. MSI-yüksek derece (MSI-H)/Hipermutant; iii. Düşük kopya sayılı/MSS grup ve son olarak iv. Yüksek kopya sayılı/($p53$ mutant) seröz benzeri grup olmak üzere prognostik olarak da farklılık gösteren dört grup olduğunu ortaya koymuştur (6). TCGA moleküler olarak farklı endometrial karsinomların, örtüşen histolojik özellikler sergilediğini ve biyolojik olarak benzer endometrial karsinomların çeşitli morfolojik görünümlere sahip olabileceğini ortaya çıkarmıştır.

MSI-H hipermutasyonlu endometrium karsinomlarında *MMR* genlerinde mutasyon veya *MLH-1* promoter metilasyonu saptanır. *MMR* sistemi *MSH2-MSH6/MSH3* ve *MLH1-PMS2/PMS1/MLH3* heterodimerlerinin önemli rol oynadığı DNA tamir mekanizmasıdır. *MSH2-MSH6* heterodimeri DNA sarmalındaki hatayı görüp buraya bağlanırken *MLH1-PMS2* heterodimerini de ortama çağırır. Bu ikili heterodimer sonradan replikasyon faktörü C, ekzonükleaz 1, DNA ligaz 1 ve replikasyon protein A gibi molekülleri de ortama çağırarak bir kompleks oluşturur. Bu kompleks hücre döngüsünün G2 aşamasında bir checkpoint oluşturarak DNA'da düzeltilemez bir hata varlığında hücreyi apoptoza yönlendirir (4,7). Mikrosatellitler genelde DNA'nın kodlanmayan bölgelerinde daha sık olarak yerleşen ve 1-5 nükleotidden oluşan tekrarlar alanlarıdır. Bu alanlar tekrarlardan ibaret olması nedeniyle mismatch hatalarının sık yapıldığı yerlerdir. Bu alanlarda bir hata yapıldığı zaman *MMR* sistemini inaktive eder ve MSI oluşur (4,7). Mikrosatellit durumunu değerlendirmede MSS, MSI-düşük derece (MSI-L) ve MSI-yüksek derece (MSI-H) terimlerini kullanılmaktadır. MSI *MMR* sisteminin bozulmuş olmasının bir sonucudur ve değerlendirilirken tekrarı bozulan nükleotid tek ise düşük dereceli, birden fazla nükleotid ise



Resim 2: Yüksek-MSI saptanan olgunun sekanslama analizi sonucu, üstte hastaya ait normal doku, altta ise tümörden alınan örnek. Araştırılan yedi bölgede de farklı patern ve yüksekliklerde pikler saptanmıştır



Resim 3: a. İntratümöral enflamasyonu şiddetli olarak izlenen evre 3 endometrioid karsinom (H.E.x20) b. İntratümöral enflamasyonu hafif şiddette izlenen evre 1 endometrioid karsinom (H.E.x20)

yüksek dereceli olarak adlandırılmaktadır. Bizim çalışmamızda iki yılda değerlendirilen toplam 43 olgudan 25'inin MSS, 18'inin ise MSI olduğu anlaşılmıştır. Bu 18 olgudan 5'inde tek lokalizasyonda 13 olguda ise birden fazla loküste MSI saptanmış ve MSI-H olarak değerlendirilmiştir. MMR sistemi klinikte immünohistokimyasal, konvansiyonel polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), gerçek-zamanlı PCR ve NGS sistemleri ile araştırılabilir. İmmünohistokimyasal yöntemin kolay ulaşılabilir olması, hızlı sonuç vermesi, sensitivite (%96) ve spesifite (%95) olarak diğer yöntemler ile neredeyse benzer olması nedeniyle bu yöntemler arasında en sık tercih edilen yöntemdir (8-10). Bizim çalışmamızda da ilk olarak immünohistokimyasal inceleme uygulanmış, nükleer ekspresyon kaybı saptanan olgularda instabilite, sekanslama analizi uygulanarak teyit edilmiştir. Bizim çalışmamızda immünohistokimyasal olarak pozitif olgularda sekanslama analizleri uygulanmadığı için net bir spesifite ve sensitivite tayini yapmak mümkün olamamıştır.

Tümör infiltre eden lenfositler, peritümöral lenfositler, tümör heterojenitesi, andiferansiye/dediferansiye karsinomalar, genç hastalarda endometrioid dışı morfolojik görünüm gibi çeşitli morfolojik ve topografik özelliklerin MSI tümörlerde izlendiğini bildirir çalışmalar mevcuttur (8-10). Bizim çalışmamızda MSI hasta grubunun, MSS grubuna göre daha ileri yaşta olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). MSI grubu hastaların küçük bir kısmı ailesel Lynch sendromu ile ilişkili olup daha erken yaşta saptanan tümörlerdir.

Çalışmamızda incelenen 18 MSI olgunun klinik verilerinde herhangi bir aile öyküsüne rastlanmamış olması, bu olguların sporadik olgular olabileceğini, o nedenle de daha ileri yaş grubu hastaları olduklarını düşündürmektedir.

Çalışmamızda MSI grupta hem intratümöral hem de peritümöral iltihabi hücre yoğunluğu, literatür ile benzer olacak şekilde, MSS gruba oranla yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,05$) (10-12). Literatürdeki birçok çalışma göstermiştir ki d-MMR veya MSI-H grup tümörler PD-1 inhibisyonu tedavilerine çok daha iyi yanıt vermektedir. Bu durum, MSS ve d-MMR grubu tümörlere göre daha kötü prognozlu olduğu bilinen bu grup tümörler için bir tedavi umudu oluşturmaktadır (3,8-10).

Literatürde yüksek tümör evresi ve tümör lokalizasyonu ile MSI korelasyonunu bildirir çalışmalar mevcuttur (10-12). Bizim çalışmamızda tümör dereceleri ve lokalizasyonları ile mikrosatellit durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Tümörlerin TNM evreleri arasında da yine benzer şekilde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız tek merkezin yaklaşık 2 yıllık olgularını içermektedir. Bu nedenle bu karşılaştırmanın daha geniş olgu serisinde yapılması gerekmektedir.

Sonuç

Endometrium karsinomlarında immün checkpoint tedavilerinden fayda görebilecek hasta grubunun saptanmasında ve olası ailesel riskin belirlenmesinde mikrosatellit stabilite durumunun belirlenmesi oldukça önemlidir. Histomorfolojik değerlendirme ile saptanan intratümöral ve peritümöral iltihabi hücre yoğunluğu, bu grup hastayı mikrosatellit inceleme yapma endikasyonu açısından uyarıcı nitelikte kabul edilebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif bir çalışma olduğu için insan ve hayvan deneyi içermemektedir. Bu nedenle onay alınmamıştır.

Hasta Onayı: Hasta onamı rutin histopatolojik incelemeler için alınmış ancak çalışma için gerek bulunmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: C.C.E., Konsept: C.C.E., D.K., Dizayn: C.C.E., D.K., Veri Toplama veya İşleme: E.K.K., N.A., Analiz veya Yorumlama: C.C.E., D.K., Literatür Arama: E.K.K., N.A., Yazan: C.C.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Bell DW, Ellenson LH. Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma. *Annu Rev Pathol.* 2019;14:339-367.
2. Zhao S, Chen L, Zang Y, et al. Endometrial cancer in Lynch syndrome. *Int J Cancer.* 2022;150:7-17.
3. Yang G, Zheng RY, Jin ZS. Correlations between microsatellite instability and the biological behaviour of tumours. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019;145:2891-2899.
4. Olave MC, Graham RP. Mismatch repair deficiency: The what, how and why it is important. *Genes Chromosomes Cancer.* 2022;61:314-321.
5. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15:10-17.
6. Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology.* 2020;76:52-63.
7. Stinton C, Fraser H, Al-Khudairy L, et al. Testing for lynch syndrome in people with endometrial cancer using immunohistochemistry and microsatellite instability-based testing strategies - A systematic review of test accuracy. *Gynecol Oncol.* 2021;160:148-160.
8. Hussein YR, Soslow RA. Molecular insights into the classification of high-grade endometrial carcinoma. *Pathology.* 2018;50:151-161.
9. Wade R, Grayson W. A potpourri of pathogenetic pathways in endometrial carcinoma with a focus on Lynch Syndrome. *Ann Diagn Pathol.* 2019;39:92-104.
10. Kurnit KC, Westin SN, Coleman RL. Microsatellite instability in endometrial cancer: New purpose for an old test. *Cancer.* 2019;125:2154-2163.
11. Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR, et al. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer. *CA Cancer J Clin.* 2019;69:258-279.
12. Kahn RM, Gordhandas S, Maddy BP, et al. Universal endometrial cancer tumor typing: How much has immunohistochemistry, microsatellite instability, and MLH1 methylation improved the diagnosis of Lynch syndrome across the population? *Cancer.* 2019;125:3172-3183.

Karaciğer Nakli Hastalarında Preoperatif Sodyum Değerlerinin Postoperatif Döneme Etkilerinin Araştırılması

Evaluation of the Effects of Preoperative Sodium Values on Postoperative Period in Liver Transplant Patients

© Tuçe Merve Kalaycı, © Süheyla Karadağ Erkoç, © Ali Abbas Yılmaz

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

Öz

Amaç: Karaciğer nakli, son dönem karaciğer yetmezliği olan hastalarda kür sağlayan ve yaşam kalitesini artıran bir cerrahi yöntemdir. Bu hastalarda birçok organ sistemi bozukluğu yanında sıklıkla metabolik ve elektrolit düzensizlikleri görülmektedir. Bu çalışmada karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda, sodyum (Na) değerlerindeki preoperatif değişikliklerin hasta sonuçları üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2014-Haziran 2019 yılları arasında canlı vericiden karaciğer transplantasyonu yapılan ve 18 yaşından büyük olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, karaciğer yetmezliğine neden olan primer hastalık, CTP skoru, MELD skoru ve cerrahiye ait veriler kaydedildi. Hastalarda hiponatremi; $Na \leq 130$ mEq/L, normonatremi; Na değerinin 131-145 mEq/L ve hipernatremi ise Na değerinin >145 mEq/L olması olarak tanımlandı. Preoperatif Na değeri ve postoperatif ilk Na değeri arasındaki fark hesaplanarak Delta-Na (ΔNa) değeri belirlendi. Erken dönem komplikasyonlar ve mortalite oranları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamıza 117 hasta dahil edildi. Bu hastaların %35,9'u kadın, %64,1'i erkek idi ve yaş ortalamaları 50.18 ± 12.25 bulundu. Hastaların MELD-Na skoru ortalama 19.58 ± 7.46 hesaplandı. $\Delta Na > 10$ mEq/L olan hastalarda, $\Delta Na = 5-10$ mEq/L aralığında ve $\Delta Na < 5$ mEq/L olan hastalara göre komplikasyon oranı daha yüksekti (sırası ile $p=0,039$, $p=0,011$). $\Delta Na > 10$ mEq/L olan hastalarda yoğun bakımda kalış süresi ($7,78 \pm 7,63$ gün), $\Delta Na < 5$ mEq/L ve $\Delta Na = 5-10$ mEq/L olan hastalara ($4,51 \pm 4,08$ gün ve $5,22 \pm 5,16$ gün) göre daha uzundu ($p=0,032$). Preoperatif dönemde hiponatremi, normonatremi veya hipernatremi olan hastalarda, komplikasyon oranının, yoğun bakımda ve hastanede kalış süresinin benzer olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$). Preoperatif dönemde sodyum değerindeki bozuklukların ve ΔNa değerinin postoperatif ilk 90 günlük mortalite üzerine etkisi görülmedi.

Sonuç: Canlı vericiden karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda sodyum değerinde görülen değişikliklerin, komplikasyonların artmasına ve yoğun bakımda kalış süresinin uzamasına neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer Transplantasyonu, Sodyum, Postoperatif Komplikasyon, Sağlık

Abstract

Objectives: Liver transplantation provides cure and improves the quality of life in patients with end-stage liver failure. But in these group of patients metabolic and electrolyte abnormalities are frequently seen as well as many organ system disorders. In this study, we aimed to investigate the effect of preoperative changes in sodium (Na) values on patient outcomes in patients undergoing liver transplantation.

Materials and Methods: The files of patients older than 18 years who underwent liver transplantation from living donors between January 2014 and June 2019 were retrospectively examined. Demographic data of the patients, primary disease causing liver failure, CTP score, MELD score and surgery data were recorded. Hyponatremia, normonatremia and hypernatremia were defined as $Na \leq 130$ mEq/L, 131-145 mEq/L and >145 mEq/L, respectively. The difference between the preoperative Na value and the first postoperative Na value was calculated as Delta-Na (ΔNa). Early complications and mortality rates were noted.

Results: One hundred seventeen patients were included in our study. Of these patients, 35.9% were female, 64.1% were male and the mean age was 50.18 ± 12.25 . The mean MELD-Na score of the patients was 19.58 ± 7.46 . The complication rate was higher in patients with $\Delta Na > 10$ mEq/L than

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Süheyla Karadağ Erkoç

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

Tel.: +90 506 399 48 39 E-posta: suheylakaradag@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5086-5916

Geliş Tarihi/Received: 24.07.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 02.08.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



in patients with $\Delta\text{Na}=5-10$ mEq/L and $\Delta\text{Na}<5$ mEq/L ($p=0.039$, $p=0.011$, respectively). The length of intensive care unit stay (7.78 ± 7.63 days) was longer in patients with $\Delta\text{Na}\geq 5$ mEq/L and $\Delta\text{Na}=5-10$ mEq/L (4.51 ± 4.08 days and 5.22 ± 5.16 days) ($p=0.032$). The complication rate was similar to the duration of intensive care and hospital stay ($p<0.05$) for all patients. In the preoperative period, changes in sodium level and ΔNa level did not have an effect on mortality in the first 90 days postoperatively.

Conclusion: We believe that changes in sodium value in patients undergoing liver transplantation from living donors may lead to increased complications and prolonged intensive care unit stays.

Key Words: Liver Transplantation, Sodium, Postoperative Complication, Survival

Giriş

Karaciğer transplantasyonu (KT), son dönem karaciğer yetmezliği (SDKY) olan hastalarda kür sağlayan ve yaşam kalitesini artıran bir tedavi şeklidir. Bu grup hastalar, sıklıkla karaciğer hastalığı ile ilişkili ya da ilişkili olmayan komplikasyonlar veya komorbiditeler nedeni ile sağlık profili kötü olan bir yaşam sürmektedirler. Pek çok organ ve/veya sistem bozukluğu yanında metabolik düzensizlikler ve sıvı-elektrolit anormallikleri de SDKY'de sıklıkla görülmektedir. Özellikle hiponatremi (sodyum düzeyinin <130 mmol/L olması) bu hastalarda hepatorenal sendrom, asit ve mortalite ile ilişkili olabilen en önemli elektrolit bozukluklarından birisidir (1). SDKY'de hastaların yaklaşık %50'si normal sodyum değerinin altında (<135 mmol/L) bir sodyum değerine sahiptir (1,2).

Karaciğer yetmezliğinin şiddetini ve nakil yapılamadığı takdirde üç ay içinde ölüm riskini belirlemek için SDKY hastalığı için model (*Model for end-stage liver disease*-MELD) skoru kullanılmaktadır. 2016 yılında, MELD skorunun hesaplanmasına sodyum düzeylerinin entegrasyonu ile perioperatif morbidite ve mortalite konusunda daha doğru öngörüler sağlanmıştır (3-5). Hiponatremi sadece bekleme listesindeki hastalar için değil cerrahi sonrası dönemdeki hastaların sonuçları için de önemli bir belirleyicidir. Perioperatif dönemde sodyum değerindeki düzensizliklerde NaHCO_3 , kristaloid/kolloid, taze donmuş plazma, eritrosit süspansiyonu kullanımı ve hiperglisemi de önemli rol oynar. Sodyum değerinin intraoperatif dönemdeki hızlı artışı, erken dönemde kötü sonuçlarla ilişkilidir ve preoperatif dönemde hiponatremisi olan hastalar özellikle risk altında olabilir (6,7). Benzer şekilde KT'den önce hastada hipernatremi (>145 mmol/L) olması da, hastanede kalış süresinin uzamasına ve mortalite de önemli bir risk artışına neden olmaktadır (8).

Çalışmamızda canlı vericiden KT yapılan hastalarda, preoperatif Na değerinin ve bu değerdeki değişikliklerin hasta sonuçları ve postoperatif komplikasyonlar üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (karar no: İ2-34-19) etik onay alındıktan sonra,

çalışmamıza Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Genel Cerrahi Ameliyathanesi'nde Ocak 2014 ile Haziran 2019 tarihleri arasında canlı vericiden KT yapılan hastalar dahil edildi. Kadavradan veya fulminan karaciğer yetmezliğine bağlı acil KT yapılan, re-transplantasyon yapılan ve 18 yaşın altındaki hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların verileri hasta dosyaları, anestezi gözlemleri, yoğun bakım ünitesindeki hasta takip formları ve hastanenin elektronik veri tabanından retrospektif olarak elde edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, kilo, boy ve vücut kitle indeksini içeren demografik verileri, Child-Turcotte-Pugh (CTP) skoru ve MELD skoru, sağ veya sol greft kullanımı, greft ağırlığı, anhepatik faz süresi ve cerrahi süre, anestezi süresi, kan/kan ürünü transfüzyon miktarı ve uygulanan kristaloid/kolloid sıvı miktarları kaydedildi. Karaciğer yetmezliğine neden olan primer sebep ve preoperatif dönemde mevcut komorbiditeler da kayıt altına alındı. Ayrıca SDKY hastalığının varis kanaması, asit ve hepatik ensefalopati (HE) gibi sık görülen komplikasyonları da değerlendirildi.

Preoperatif Na değeri ve postoperatif ilk Na değeri arasındaki fark hesaplanarak Delta-Na (ΔNa) değeri tanımlandı. Hastalarda hiponatremi $\text{Na}\leq 130$ mEq/L, normonatremi Na değerinin $131-145$ mEq/L arasında olması ve hipernatremi de Na değerinin >145 mEq/L olması olarak tanımlandı.

Hastaların postoperatif takipleri sırasında gelişen komplikasyonlar ve özellikleri, postoperatif mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakımda ve hastane yatış süresi değerlendirildi.

İstatiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 11.5 programı kullanıldı. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise hasta sayısı (yüzde) kullanıldı. Nicel değişken bakımından iki kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Student's t-testi, sağlanmıyorsa Mann-Whitney U testi ile bakıldı. İki nitel değişken arasındaki ilişki incelenmek istendiğinde ise ki-kare ve Fisher's exact testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 kabul edildi.

Bulgular

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Genel Cerrahi Ameliyathanesi'nde Ocak 2014 ile Haziran 2019 tarih aralığında canlı vericiden elektif koşullarda toplam 126 hastaya KT yapıldığı belirlendi. Bu hastalardan 4 tanesi fulminan karaciğer yetmezliğine bağlı KT, 1 tanesi dual lob kullanılarak KT ve 4 tanesi de eksik verisi olduğu için çalışma dışında bırakılarak kalan 117 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamıza dahil edilen ve canlı vericiden KT yapılan 117 hastanın %35,9'u kadın (n=42), %64,1'i erkek (n=75) idi. Hastaların yaş ortalaması 50.18±12.25, vücut kitle indeksi ortalaması 26,8±5 olarak bulundu. Hastaların MELD-Na skoru ortalama 19,58±7,46 idi.

Hastalara ait demografik veriler, cerrahi özellikler, kan/kan ürünü transfüzyonu ve uygulanan kristalloid/kolloid sıvı miktarları Tablo 1'de yer almaktadır. Hastaların 105 tanesinde sağ lob, 12 tanesinde ise sol lob karaciğer grefti kullanılmıştı. Bu hastalarda ortalama greft ağırlığı: 823,28±218,86 gram'dı. Hastalardan alınan greftteki yağ oranı incelendiğinde; %45,3'ünde %5'in altında olduğu, %40,2'sinde %5-10, %9,4'ünde %10-15, %2,6'sında %15-20 ve %2,6'sında %20-25 oranında yağlanma olduğu gözlemlendi.

Karaciğer yetmezliği nedenleri arasında en sık %32,5 oranında Hepatit B enfeksiyonu bulunurken, daha az sıklıkta kriptojenik (%18,8), otoimmün hepatit (%10,3) ve alkol kullanımı (%9,4)

gözlemlendi. Hastaların %12,8'inde varis kanaması öyküsü, %12'sinde asit, %9,4'ünde HE olmak üzere dekompanseasyon bulguları vardı. Yüz on yedi hastanın %21,4'ünde sirozla birlikte hepatosellüler kanser tanısı vardı (Tablo 2).

Hastaların preoperatif dönemdeki sodyum değerleri incelendiğinde; %10,3'ünde hiponatremi, %3,4'sinde hipernatremi gözlemlenmiş olup, hastaların %86,3'ü normonatremik grupta yer almıştı. Yüz on yedi hastanın sadece 3'ünde (%2,56) derin hiponatremi gözlemlendi (Na <125). Hastalarda preoperatif ve postoperatif dönemdeki sodyum değerleri arasındaki farklar değerlendirildiğinde %41,9'unda ΔNa <5 mEq/L, %42,7'sinde ΔNa=5-10 mEq/L arasında ve %15,4'ünde ΔNa>10 mEq/L olduğu belirlendi.

Postoperatif erken dönemde hastaların %57,3'ünde (n=67) komplikasyon görülmüştür. Erken dönemde en sık görülen komplikasyon ateletazi (n=35, %29,9) olmuştur. Daha az sıklıkla ve sırası ile akut böbrek hasarı (ABH) (n=32, %27,4), cerrahi müdahale gerektiren kanama (n=20, %17,1), idrar yolu enfeksiyonu (n=14, %12) ve deliryum (n=9, %7,7) gözlemlendi. ABH gelişen hastalar KDIGO evrelendirmesine göre %75'i Evre 1, %15,6'sı Evre 2 ve %9,3'ü Evre 3 sınıfında yer almıştır (Tablo 3).

Hastalarda ΔNa değerleri ile erken dönem komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, gruplar arasında fark vardı. ΔNa>10 mEq/L olan hastalarda, ΔNa=5-10 mEq/L aralığında ve ΔNa<5 mEq/L olan hastalara göre komplikasyon oranı daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırası ile p=0,039, p=0,011) (Tablo 4). ΔNa değeri ile ABH ve

Tablo 1: Demografik veriler ve cerrahi özellikler

| | | n (%) | Ort. ± SS | Ortanca (Min.-Maks.) |
|-----------------------------|-------|------------|---------------|----------------------|
| Cinsiyet | Kadın | 42 (35,9) | | |
| | Erkek | 75 (64,1) | | |
| Yaş | | | 50,18±12,24 | 53 (21-71) |
| Boy (cm) | | | 169,00±8,95 | 168 (150-189) |
| Kilo (kg) | | | 76,65±14,90 | 76 (45-115) |
| VKİ (cm/kg ²) | | | 26,83±5,06 | 26,40 (17,90-41,70) |
| CTP | A | 1 (0,9) | | |
| | B | 93 (79,5) | | |
| | C | 23 (19,6) | | |
| MELD-Na | | | 19,58±7,46 | 20 (6-40) |
| Sağ lob | | 105 (89,7) | | |
| Sol lob | | 12 (10,3) | | |
| ES replasmanı (ünite) | | 98 (%83,8) | 6,35±8,31 | |
| TDP replasmanı (ünite) | | 95 (%81,2) | 5,19±4,94 | |
| Albümin %20 replasmanı (mL) | | | 817,27±423,27 | |
| Kristalloid replasmanı (mL) | | | 12795±7244 | |
| Anestezi süresi (dak.) | | | 697,49±87,45 | 690 (510-910) |
| Cerrahi süresi (dak.) | | | 634,71±85,92 | 632 (433-840) |
| Anhepatik süre (dak.) | | | 44,52±10,82 | 42 (25-75) |

CTP: Child-Turcotte-Pugh, MELD: Model for end-stage liver disease, ES: Eritrosit süspansiyonu, TDP: Taze donmuş plazma, Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, Min.: Minimum, Maks.: Maksimum, dak.: Dakika, VKİ: Vücut kitle indeksi

idrar yolu enfeksiyonu arasındaki ilişki incelendi, ancak bu iki komplikasyona ΔNa 'nın etkisi anlamlı bulunmadı ($p=0,316$ ve $p=0,754$). Deliryum gözlemlenen hastaların %66,7'si ($n=6$), $\Delta\text{Na}<5$ mEq/L altında olan hastalardı. Sodyum değerindeki değişimin ilk 90 günlük mortalite üzerine etkisi anlamlı bulunmadı ($p=0,117$). Sodyum değerindeki değişimin yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri üzerindeki etkilerine bakıldığında; hastanede yatış süreleri üzerine benzer ($p=0,154$), yoğun bakımda yatış süreleri üzerine ise farklı dağılımlara sahip olduğu görüldü ($p=0,032$). $\Delta\text{Na}>10$ mEq/L olan hastalarda yoğun bakımda kalış süresi $\Delta\text{Na} <5$ mEq/L ve $\Delta\text{Na} =5-10$ mEq/L olan hastalara göre daha uzundu (sırası ile ortalama $7,78\pm 7,63$ gün, $4,51\pm 4,08$ gün ve $5,22\pm 5,16$ gün). Preoperatif dönemde hiponatremi, normonatremi veya hipernatremi olan hastalarda yoğun bakımda ve hastanede kalış süresinin benzer olduğu gözlemlendi (sırası ile $p=0,952$ ve $p=0,786$) (Tablo 5).

Preoperatif dönemde hiponatremi, normonatremi veya hipernatremi varlığının komplikasyon gelişmesi üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı tespit edildi ($p=0,344$). Postoperatif dönemde deliryum gelişen hastaların tamamı, idrar yolu enfeksiyonu gelişenlerin %92,8'i ve ABH gelişenlerin %93,75'i normonatremisi olan hastalardı. Postoperatif dönemde ilk 90 günlük mortalite görülen hastaların %87,5'i ($n=14$) normonatremisi olan hastalardı.

Tartışma

SDKY olan hastaların serum sodyum düzeyi genellikle 135 mmol/L-130 mmol/L değeri aralığındadır (9). Serum sodyum değeri <135 mmol/L olan hasta prevalansı %49,4 iken hiponatremik hastalarda ($\text{Na}<130$ mmol/L) prevalans %21,6'ya ulaşmaktadır (2). Hiponatremiden sorumlu ana

Tablo 2: Son dönem karaciğer yetmezliği için etioloji ve komplikasyonlar/ko-morbiditeler

| | N (%) |
|---------------------------|-----------|
| HBV Hepatiti | 38 (32,5) |
| Kriptojenik Siroz | 22 (18,8) |
| Otoimmün Hepatit | 12 (10,3) |
| Alkole bağlı siroz | 11 (9,4) |
| HBV+HDV Hepatiti | 9 (7,7) |
| HCV Hepatiti | 8 (6,8) |
| Primer Sklerozan Kolanjit | 6 (5,1) |
| Wilson Hastalığı | 3 (2,6) |
| Fibrozis | 3 (2,6) |
| Primer Bilier Siroz | 3 (2,6) |
| Caroli Hastalığı | 1 (0,9) |
| HBV+HCV Hepatiti | 1 (0,9) |
| Varis kanaması | 15 (12,8) |
| Asit | 14 (12,0) |
| Hepatik ensefalopati | 11 (9,4) |
| Hepatosellüler karsinom | 25 (21,4) |

HBV: Hepatit B virüsü, HDV: Hepatit D virüsü, HCV: Hepatit C virüsü

faktör, SDKY'deki dolaşım bozukluğu sebebi ile arginin-vazopressinin (antidiüretik hormon) nörohipofizden ozmotik olmayan hipersekresyonudur. Genellikle hipervolemik hiponatremi görülür, plazma hacmi ve hücre dışı sıvı artar (9,10). Hipernatremi (serum sodyum değeri >145 mmol/L) ise hiponatremiye göre çok daha düşük bir prevalansa sahiptir ve %5'e ulaşan oranlarda görülmektedir (2). Hipernatremi genellikle ozmotik diürez (glikozüri) veya laktulozun neden olduğu diyare sebebi ile ortaya çıkar (10). Hiponatremi veya hipernatremi karaciğer yetmezliğinin ileri evresinde görülür ve hem siroz komplikasyonları hem de artan mortalite ile ilişkilidir (6-10). Çalışmamızda $\text{Na} \leq 130$ mEq/L olması hiponatremi olarak tanımlandı. Preoperatif dönemde hastaların %86,3'ünde normonatremi, %10,3'ünde hiponatremi, %2,56'sında derin hiponatremi ve %3,4'ünde hipernatremi gözlemlendi. Hiponatremisi veya hipernatremisi olan hastalarda komplikasyon oranlarında ve ilk 90 günlük mortalite oranlarında artma gözlemlenmedi.

KT planlanan hastalarda serum sodyum düzeyindeki değişiklikler sadece siroz ile ilişkili komplikasyonların artmasına katkı sağlamaz aynı zamanda postoperatif süreci de olumsuz yönde etkiler. Leise ve ark.'nın (8) yaptığı preoperatif dönemde sodyum düzeyindeki anormalliklerin postoperatif sonuçlara etkisinin araştırıldığı bir çalışmada 3 gruba ayrılan hastaların %84,6'sında serum Na düzeyleri normal aralıkta iken, %13'ünde hiponatremi ve %2,4'ünde hipernatremi saptanmıştır. KT'den önce var olan hipernatremi transplantasyon sonrası mortalite için oldukça önemli bir risk faktörü iken, hiponatreminin sağkalımı etkilemediği gözlemlenmiştir. Hastanede kalış süresinin de hipernatremik hastalarda anlamlı olarak daha uzun olduğu belirtilmiştir (8). Yun ve ark.'nın (11) yaptığı preoperatif

Tablo 3: Postoperatif erken dönemde görülen komplikasyonlar

| | N (%) |
|------------------------|-----------|
| Atektazi | 35 (29,9) |
| Akut böbrek hasarı | 32 (27,4) |
| Akut böbrek hasarı | |
| Evre 1 | 24 (75,0) |
| Evre 2 | 5 (15,6) |
| Evre 3 | 3 (9,3) |
| Kanama | 20 (17,1) |
| İdrar yolu enfeksiyonu | 14 (12,0) |
| Deliryum | 9 (7,7) |
| Trombüs | 8 (6,8) |
| Aritmi | 8 (6,8) |
| Biloma | 7 (6,0) |
| Plevral efüzyon | 6 (5,1) |
| Miyokart enfarktüsü | 5 (4,3) |
| Pnömoni | 5 (4,3) |
| Pulmoner ödem | 5 (4,3) |
| Koledokta darlık | 1 (0,9) |

dönemde sodyum düzeyindeki anormalliklerin postoperatif sonuçlara etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise serum sodyum düzeyinin KT'den sonraki ilk 90 gün içinde mortalite üzerine etkisinin olmadığı, ancak şiddetli hiponatremisi (<125 mEq/L) olan hastalarda normonatremik hastalara göre yoğun bakımda ve hastanede kalma süresinin daha uzun olduğu bildirilmiştir. Londoño ve ark.'nın (12) 241 hasta üzerinde yaptıkları tek merkezli bir çalışmada, hiponatremik hastalarda 90 günlük mortalite oranı %16 iken, normonatremik hastalarda %5 olduğu görülmüştür. Bununla birlikte sağkalımın 3 aydan sonra benzer olduğu belirlenmiştir. Dawwas ve ark.'nın (13) yaptığı çok merkezli bir çalışmada serum Na düzeyi <130 mEq/L olan hastalarda, KT sonrası sağkalımı etkileyebilecek diğer faktörler için ayarlamalar yapıldıktan sonra 3 yıllık mortalite daha yüksek bulunmuştur ve bu yüksek oranın ilk 90 günle sınırlı olduğu, sonrasında önemli bir fark olmadığı gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda hiponatremi veya hipernatremisi olan hastalarda komplikasyon oranları, ilk 90 günlük mortalite oranları, yoğun bakımda ve hastanede kalış süresi normonatremik hastalara benzer bulundu. Bununla birlikte preoperatif ve postoperatif dönemde serum Na düzeyinde önemli değişimler saptanan hastalarda, komplikasyon oranlarında ve yoğun bakımda kalış süresinde artma gözlemlendi. KT sürecinde serum sodyumundaki değişikliklerin etiyojisi, transplantasyondan sonra hepatik ve renal

fonksiyonların iyileşmesinin yanı sıra transplantasyon sırasında kan ürünleri ve albümin infüzyonu uygulanması nedeni ile çok faktörlüdür (14). Preoperatif ve postoperatif dönemde serum Na düzeyindeki değişikliklerin hasta sonuçlarına etkisi farklı çalışmalarda araştırılmıştır. Preoperatif ve postoperatif dönemde serum Na konsantrasyonları arasındaki farkın Δ Na olarak tanımlandığı bir çalışmada, transplantasyon öncesi hiponatremi (<130 mEq/L) 3 aylık mortaliteyi öngörmemesine rağmen büyük Δ Na (>10 mEq/L) değeri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Hastanede kalış süresinin de nakil öncesi sodyum seviyesi ile ilişkili olmadığı, ancak büyük Δ Na değeri ile uzadığı bulunmuştur (15). Δ Na değerinin, KT sonrası 48 saat içindeki maksimum sodyum değeri ile KT öncesi 7 gün içindeki en düşük sodyum değeri arasındaki fark olarak tanımlandığı bir çalışmada Δ Na'daki her 5 mmol/L'lik yükselmenin santral sinir sistemi komplikasyon olasılığında %47'den daha fazla artma ve hastanede yatış süresinde %7 artma ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (16). Çalışmamızda Δ Na >10mEq/L olan hastalarda, hem komplikasyon oranlarının hem de yoğun bakımda kalış süresinin Δ Na <5mEq/L ve Δ Na=5-10mEq/L olan hastalara göre daha uzun olduğu gözlemlendi. Bu veriler doğrultusunda KT sırasında serum sodyum düzeyindeki büyük değişikliklerin, preoperatif dönemde serum sodyum düzeyindeki anormalliklerden daha çok postoperatif sonuçları olumsuz yönde etkileyeceğini düşünmekteyiz.

Sirotik hastalarda preoperatif dönemde hiponatremiye klinik olarak asit ve ödem eşlik eder. Spontan bakteriyel peritonit ve hepatorenal sendrom riski çok yüksektir, hiponatremi beyin fonksiyonlarını etkiler ve HT'ye yatkınlık yaratır (2,9). Hiponatremi postoperatif dönemde ise özellikle transplantasyondan sonraki ilk ayda nörolojik bozuklukların, enfeksiyöz komplikasyonların ve böbrek yetmezliği insidansının artmasına neden olur (12,17). Bununla yanı sıra hiponatreminin hızlı düzeltilmesi de nakil sonrası nörolojik komplikasyonların gelişmesinde önemli bir faktördür (17). Nakil

Tablo 4: Δ Na düzeyi ile komplikasyon gelişmesi arasındaki ilişki

| | Δ Na | Komplikasyon, n (%) | | p-değeri |
|---------------------|------------------|---------------------|------------|----------|
| | | Yok | Var | |
| Sodyum değişimi (1) | Δ Na<5 | 25 (%51) | 24 (%49) | p=0,484 |
| | Δ Na=5-10 | 22 (%44) | 28 (%56) | |
| Sodyum değişimi (2) | Δ Na=5-10 | 22 (%44) | 28 (%56) | p=0,039 |
| | Δ Na>10 | 3 (%16,7) | 15 (%83,3) | |
| Sodyum değişimi (3) | Δ Na<5 | 25 (%51) | 24 (%49) | p=0,011 |
| | Δ Na>10 | 3 (%16,7) | 15 (%83,3) | |

Tablo 5: Δ Na düzeyi ve preoperatif Na değerinin yoğun bakımda yatış süresi ve hastanede kalma süresi arasındaki ilişki

| | Sodyum Değişimi | | | | | | p-değeri |
|-----------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------|
| | Δ Na<5 (n=49) | | Δ Na=5-10 (n=50) | | Δ Na>10 (n=18) | | |
| | Ort. \pm SS | Ortanca (Min.-Maks.) | Ort. \pm SS | Ortanca (Min.-Maks.) | Ort. \pm SS | Ortanca (Min.-Maks.) | |
| YB süresi | 4,51 \pm 4,08 | 3 (2-29) | 5,22 \pm 5,16 | 4 (1-29) | 7,78 \pm 7,63 | 5 (2-34) | 0,032 |
| Hastane süresi | 20,41 \pm 10,09 | 17 (5-64) | 24,76 \pm 19,97 | 21 (10-144) | 27,56 \pm 16,57 | 22,5 (5-60) | 0,154 |
| | Preoperatif Na Değeri | | Normonatremi (n=101) | | Hipernatremi (n=4) | | p-değeri |
| | Ort. \pm SS | Ortanca (Min.-Maks.) | Ort. \pm SS | Ortanca (Min.-Maks.) | Ort. \pm SS | Ortanca (Min.-Maks.) | |
| YB süresi | 4,58 \pm 3,23 | 4 (2-14) | 5,43 \pm 5,55 | 4 (1-34) | 4,75 \pm 3,09 | 4 (2-9) | 0,952 |
| Hastane süresi | 23,00 \pm 11,23 | 20 (10-50) | 23,42 \pm 16,85 | 21 (5-144) | 23,25 \pm 7,41 | 21,5 (17-33) | 0,786 |

YB: Yoğun bakım, Δ Na: Delta sodyum, Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma. Min.: Minimum, Maks.: Maksimum

sonrası mental durumda değişikliklerin etiolojisinde preoperatif hiponatremi veya HE varlığı risk oluşturur ve %13'e ulaşan oranlarda gözlemlenebilir (15). Preoperatif dönemde şiddetli hiponatremisi ($Na < 125$ mmol/L) olan hastalarda deliryum insidansı %54,8'e ulaşan yüksek oranlarda bildirilmiştir (17). Özellikle şiddetli HE olan hastalarda serum sodyumunda büyük değişiklikler ortaya çıkar ve KT'den sonra hastalarda mental durumda bozulmaya neden olur (14). Çalışmamızdaki hastaların %9,4'ünde preoperatif dönemde HE vardı ve postoperatif dönemde deliryum %7,7, idrar yolu enfeksiyonu %12 ve ABH %27,4 oranında görüldü. Bununla birlikte serum sodyum düzeyindeki preoperatif anormalliklerin ve perioperatif süreçteki önemli değişikliklerin bu komplikasyonlar üzerine etkisi gözlemlenmedi. Serum sodyumunda büyük değişikliklerin olduğu hastalarda santral pontin miyelinozis gelişebilir ve insidansı %0,5-3,5 arasında bildirilmiştir (11,18). Bununla birlikte, hızlı ve büyük serum sodyum değişiklikleri olan hastalarda, manyetik rezonans görüntüleme ile beyin görüntülemesi her zaman yapılmadığından santral pontin miyelinozis teşhis edilemeyebilir (14). Çalışmamızda deliryum görülen hasta oranı %7,7 idi ve bu hastalara manyetik rezonans beyin görüntüleme yapılmamıştı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın retrospektif olması, çalışmaya dahil edilen olgu sayısının 117 olması verilerin değerlendirilmesinde kısıtlayıcı bir faktördür. Hiponatremi ve hipernatremi görülen grupta örneklem sayısının az olması nedeni ile komplikasyon oranlarında ve 90 günlük mortalite oranlarında anlamlı farklılık görülmemiş olabilir. Hastalara ait veriler retrospektif olarak analiz edildiği için, hipoaktif deliryumu olan hastalar detaylı değerlendirilememiştir. Preoperatif hiponatremi ve hipernatreminin postoperatif sonuçlara etkisini değerlendirecek daha geniş örneklem hacmine sahip prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç

Son dönem karaciğer yetmezliği olan hastalarda preoperatif dönemde sodyum düzeyinde önemli anormallikler gözlemlenebilir. Bunun yanı sıra KT sırasında yüksek volümde kan/kan ürünü ve sıvı replasmanları nedeni ile de sodyum düzeyinde önemli değişiklikler ortaya çıkabilir. Literatürde serum sodyum düzeyindeki anormalliklerin ve değişikliklerin morbidite ve mortaliteyi artırdığı gözlenmiştir. Çalışmamızda da serum sodyum düzeyinde 10 mEq/L'den daha fazla artış olan hastalarda komplikasyonların arttığını ve yoğun bakımda kalış süresinin daha uzun olduğunu belirledik. Bu nedenle serum sodyum düzeyindeki anormalliklerin uygun tedaviler ile düzeltilmesinin ve önemli düzeydeki ani değişikliklerin önlenmesinin hasta sonuçlarına olumlu yönde etkisi olacağını düşünmekteyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamıza Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan, İ2-34-19 karar numarası ile etik onayı alındı.

Hasta Onayı: Retrospektif olarak hasta dosyaları değerlendirildi.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirildi.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.A.Y., S.K.E., Konsept: A.A.Y., T.M.K., Dizayn: A.A.Y., T.M.K., S.K.E., Veri Toplama veya İşleme: T.M.K., Analiz veya Yorumlama: S.K.E., T.M.K., Literatür Arama: T.M.K., S.K.E., Yazan: T.M.K., S.K.E., A.A.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med.* 2008;359:1018-1026.
2. Angeli P, Wong F, Watson H, et al. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology.* 2006;44:1535-1542.
3. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, et al. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl.* 2005;11:336-343.
4. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, et al. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41:32-39.
5. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology.* 2006;130:1652-1660.
6. Hudcova J, Ruthazer R, Bonney I, et al. Sodium homeostasis during liver transplantation and correlation with outcomes. *Anesth Analg.* 2014;119:1420-1428.
7. Park C, Kim D, Choi J, et al. Intraoperative changes in hyponatremia as a risk factor for prolonged mechanical ventilation after living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42:3612-3616.
8. Leise MD, Yun BC, Larson JJ, et al. Effect of the pretransplant serum sodium concentration on outcomes following liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014;20:687-697.
9. Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology.* 2008;48:1002-1010.
10. Bernardi M, Zaccherini G. Approach and management of dysnatremias in cirrhosis. *Hepato Int.* 2018;12:487-499.
11. Yun BC, Kim WR, Benson JT, et al. Impact of pretransplant hyponatremia on outcome following liver transplantation. *Hepatology.* 2009;49:1610-1615.
12. Londoño MC, Guevara M, Rimola A, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology.* 2006;130:1135-1143.
13. Dawwas MF, Lewsey JD, Neuberger JM, et al. The impact of serum sodium concentration on mortality after liver transplantation: a cohort multicenter study. *Liver Transpl.* 2007;13:1115-1124.
14. Brandman D, Biggins SW, Hameed B, et al. Pretransplant severe hepatic encephalopathy, peritransplant sodium and post-liver transplantation morbidity and mortality. *Liver Int.* 2012;32:158-164.

15. Mihaylov P, Nagai S, Ekser B, et al. Prognostic Impact of Peritransplant Serum Sodium Concentrations in Liver Transplantation. *Ann Transplant.* 2019;24:418-425.
16. Berry K, Copeland T, Ku E, et al. Perioperative Delta Sodium and Post-Liver Transplant Neurological Complications in Liver Transplant Recipients. *Transplantation.* 2022;106:1609-1614.
17. Lee J, Kim DK, Lee JW, et al. Rapid correction rate of hyponatremia as an independent risk factor for neurological complication following liver transplantation. *Tohoku J Exp Med.* 2013;229:97-105.
18. Yu J, Zheng SS, Liang TB, et al. Possible causes of central pontine myelinolysis after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2004;10:2540-2543.

Üst Ekstremitte Cerrahisi Geçiren ve Periferik Sinir Bloğu Uygulanan Hastalarda Parestezi İnsidansının Değerlendirilmesi

Evaluation of the Incidence of Paresthesia in Patients Having Upper Extremity Surgery and Being Performed Peripheral Nerve Block

© Ezgi Güneş, © Süheyla Karadağ Erkoç, © Volkan Baytaş, © Sanem Çakar Turhan

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

Öz

Amaç: Ultrasonografi kullanımının yaygınlaşması ile periferik sinir blokları çoğu cerrahi prosedürde etkin bir anestezi tekniği olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada farklı seviyelerde gerçekleştirilen brakiyal pleksus blokajı uygulamalarındaki (supraklaviküler, aksiller ve interskalen) parestezi insidansının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: İbni Sina Hastanesi Ortopedi Ameliyathanesi'nde üst ekstremitte cerrahisi için periferik sinir bloğu yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, operasyon tipi ve süresi, brakiyal pleksus bloğu tipi, lokal anestetik dozu, sedasyon ve ek anestezi gereksinimleri hasta kayıtlarından kaydedildi. Postoperatif dönemde 6 aydan uzun süren duyuşal veya motor defisit varlığı uzamış parestezi olarak tanımlandı.

Bulgular: Çalışmamıza üst ekstremitte cerrahisi geçiren 205 hasta dahil edildi. Bu hastaların %50'si (n=102) el cerrahisi, %25'i (n=51) ön kol ve %25'i (n=51) omuz cerrahisi geçirmişlerdi. Hastaların %44,4'üne (n=91) supraklaviküler blokaj, %29,8'ine (n=61) aksiller blokaj ve %25,6'sına (n=53) interskalen blokaj uygulanmıştı. Hastaların yaş ortalaması 44,44±16,73 idi. %52,2'si (n=107) erkek, %47,8'i (n=98) kadındı. Parestezi insidansı %36,1 (n=74) idi. Hastaların %30,2'si (n=62) uyuşukluk, %25,4'ü (n=52) karıncalanma, %4,4'ü (n=9) normal olmayan his, %16,6'sı (n=34) ağrı ve %23,9'u güçsüzlük bildirdi. Parestezi görülen ve görülmeyen hastalar arasında demografik veriler, uygulanan blokaj türü, sedasyon uygulanması, ameliyat süresi, lokal anestezi miktarları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05). Parestezisi olan hastaların %52,7'sinde (n=39) 6 ay veya daha kısa süre parestezi, %47,3'ünde (n=35) 6 aydan uzun süre parestezi vardı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da 6 aydan uzun süren parestezi supraklaviküler blok grubunda daha sıklıkla (p>0,05).

Sonuç: Üst ekstremitte periferik sinir bloğunda parestezi insidansı yüksektir ve belirlenmemiş birçok risk faktörü etkili olabilir. Bu nedenle hasta seçimi yapılırken detaylı bir preoperatif değerlendirme yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Parestezi, Üst Ekstremitte, Brakiyal Pleksus, Sinir Blokajı

Abstract

Objectives: With the widespread use of ultrasonography, peripheral nerve blocks are used as an effective anesthesia technique in most surgical procedures. We aimed to evaluate the incidence of paresthesia in brachial plexus blockade performed at different levels.

Materials and Methods: Patients who underwent peripheral nerve block for upper extremity surgery in İbni Sina Hospital Orthopedics Operating Room were included in this study. Demographic data of the patients, type and duration of operation, type of brachial plexus block, local anesthetic dose, sedation and additional anesthetic requirement were recorded from patients' files. The presence of sensory or motor deficits lasting more than 6 months in the postoperative period was defined as prolonged paresthesia.

Results: Our study included 205 patients who underwent upper extremity surgery. Of these patients, 50% (n=102) had hand surgery, 25% (n=51) had forearm surgery, and 25% (n=51) had shoulder surgery. Supraclavicular blockade was performed in 44.4% (n=91), axillary blockade in 29.8% (n=61), and interscalene blockade in 25.6% (n=53). The mean age of the patients was 44.44±16.73 years. 52.2% (n=107) were male and 47.8% (n=98) were female. The incidence of paresthesia was 36.1% (n=74). Among the patients, 30.2% (n=62) reported numbness, 25.4% (n=52) reported

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Süheyla Karadağ Erkoç

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

Tel.: +90 506 399 48 39 E-posta: suheylakaradag@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5086-5916

Geliş Tarihi/Received: 19.07.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 11.08.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



tingling, 4.4% (n=9) reported abnormal sensation, 16.6% (n=34) reported pain, and 23.9% reported weakness. There was no statistically significant difference between patients with and without paresthesia in terms of demographic data, type of blockade, sedation, duration of surgery, and amount of local anesthesia ($p>0.05$). 52.7% (n=39) of patients had paresthesia for 6 months or less, 47.3% (n=35) had paresthesia longer than 6 months. Although not statistically significant, paresthesia lasting longer than 6 months was more common in the supraclavicular blockade group ($p>0.05$).

Conclusion: The incidence of paresthesia is high in upper extremity peripheral nerve block and many undetermined risk factors may be effective. Therefore, a detailed preoperative evaluation should be performed when selecting patients.

Key Words: Paresthesia, Upper Extremity, Brachial Plexus, Nerve Blockade

Giriş

Periferik sinir blokları pek çok cerrahi prosedürde etkin anestezi ve sistemik opioidlerden daha etkin analjezik etki sağlaması ve ultrasonografi kullanımının yaygınlaşması nedeniyle son yıllarda daha çok uygulanmaktadır. Bununla birlikte periferik sinir bloklarında kullanılan lokal anestezikler ve uygulama tekniği ile ilişkili komplikasyonlar görülebilir. Lokal anesteziklerin sistemik dolaşıma hızlı ve yüksek konsantrasyonda karışması ile oluşabilecek sistemik toksisitenin yanı sıra lokal anesteziklerin kendilerine ve kullanılan adjuvanlara ait lokal toksisiteleri nedeni ile sinir hasarı gelişebilir. Lokal sinir hasarı insidansının düşük olduğu bilinmesine karşın, ortaya çıktığında hasta ve hekim açısından oldukça katastrofik olabilmektedir (1,2).

Periferik sinir bloklarından sonra sinir hasarı gelişmesi birçok değişkene bağlıdır ve multifaktöriyeldir. Hastaya, tekniğe, uygulayıcının tecrübe ve becerisine, kullanılan ajanlara ve bloğun uygulandığı bölgeye ait birçok faktör tanımlanmıştır. Risk faktörlerinden biri de uygulanan bloğun tipidir (2). Periferik sinir blokları ile ilişkili lokal sinir hasarı yaklaşık %0,4 oranında bildirilmiş olmasına karşın genellikle üst ekstremité brakiyal pleksus bloklarından sonra oluşur (3). Bunun muhtemel nedeni brakiyal pleksusun bir fasiyal kılıf içinde bulunması ve etkin blok için gereken lokal anestezi dozlarının yüksek olmasıdır. Nöral hasar semptomları hafiften ağrı dizestezi, parestezi, ağrılı parestezi, nöropatik ağrı, sensoriyel kayıp, motor güçsüzlük, ciddi kozalji, refleks sempatik distrofi olarak sayılabilir (2).

Bu çalışmada interskalen, supraklaviküler ve aksiller bölgede yapılan brakial pleksus bloğundan sonra gelişebilecek sinir hasarı semptomları, bu komplikasyonun insidansını ve risk faktörlerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda 18.06.2020 tarihli ve i6-327-20 karar numarası ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra Ortopedi Ameliyathaneleri'nde Ocak 2018-Ocak 2020 tarihleri arasında periferik sinir bloğu eşliğinde üst ekstremité cerrahisi yapılan 430 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen ve iletişim

kurulamayan, araştırma kapsamında toplanması hedeflenen verilere hasta kayıtlarından ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya toplam 205 hasta dahil edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) ve diabetes mellitus (DM) varlığını içeren demografik verileri dosya kayıtlarından belirlendi. Cerrahi lokalizasyon, brakiyal pleksus bloğunun yapıldığı seviye, kullanılan lokal anestezi tipi ve dozu, genel anestezi veya sedasyon gereksinimi, operasyon süresi kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan, cerrahi sonrasında gelişen nörolojik duyu ve motor hasar varlığını tespit etmeye yönelik aşağıdaki 5 kapalı uçlu soruya "evet/hayır" şeklinde cevap vermeleri istenildi;

1. "Kolunuzda uyuşukluk oldu mu?"
2. "Kolunuzda karıncalanma oldu mu?"
3. "Kolunuzda normal olmayan his oldu mu?"
4. "Kolunuzda ağrı oldu mu?"
5. "Kolunuzda güçsüzlük oldu mu?"

Cerrahi sonrasında duyu veya motor kayıplarından herhangi birinin olması durumunda hastalarda parestezi geliştiği ve semptomların 6 aydan uzun süre devam etmesi durumunda ise uzun süreli parestezi geliştiği kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 11.5 programından faydalanılmıştır. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise hasta sayısı (yüzde) kullanılmıştır. Nicel değişken bakımından iki kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Student' t-testi, sağlanmıyorsa Mann-Whitney U testi ile bakılmıştır. İki nitel değişken arasındaki ilişki incelenmek istendiğinde ise ki-kare ve Fisher's Exact testleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

Bulgular

Çalışmamızdaki 205 hastanın %44,4'üne (n=91) supraklaviküler, %29,8'ine (n=61) aksiller ve %25,6'sına (n=53) interskalen periferik sinir bloğu yapılmıştı. Periferik sinir

bloğu eşliğinde üst ekstremitte cerrahisi yapılan hastaların yaş ortalaması $44,44 \pm 16,73$ olarak tespit edildi. Hastaların %52,2'si (n=107) erkek %47,8'i (n=98) kadındı. Hastaların ortalama VKİ $27,45 \pm 5,12$ ve DM görülme oranı %9,8 (n=20) idi (Tablo 1).

Araştırma kapsamına alınan periferik sinir bloğu eşliğinde üst ekstremitte cerrahisi yapılan hastaların %50'si (n=102) el, %25'i (n=51) önkol ve %25'i (n=51) omuz cerrahisi geçirmişti. Hastaların %44,4'üne (n=9) supraklaviküler, %29,8'ine (n=61), aksiller ve %25,6'sına (n=53) interskalen periferik sinir blokajı yapılmıştı. Hastaların %49,3'üne (n=101) genel anestezi,

Tablo 1: Hastaların demografik verileri, operasyon özellikleri ve parestezi ölçütlerine yönelik bulgular

| Demografik veriler | | |
|---|-----------------|-------------------|
| Yaş (yıl) (Ort. \pm SS) | | 44,44 \pm 16,73 |
| VKİ (kg/m ²) (Ort. \pm SS) | | 27,45 \pm 5,12 |
| Cinsiyet (% , n) | Erkek | 52,2 (107) |
| | Kadın | 47,8 (98) |
| Diabetes mellitus (% , n) | Var | 9,8 (20) |
| | Yok | 90,2 (184) |
| Operasyon özellikleri | | |
| Cerrahi lokalizasyon (% , n) | El | 50,0 (102) |
| | Kol | 25,0 (51) |
| | Omuz | 25,0 (51) |
| Sinir bloğu seviyesi (% , n) | Supraklaviküler | 44,4 (91) |
| | Aksiller | 29,8 (61) |
| | İnterskalen | 25,9 (53) |
| | Var | 49,3 (101) |
| Genel anestezi (% , n) | Yok | 50,7 (104) |
| | Var | 21,5 (44) |
| Sedasyon (% , n) | Yok | 78,58 (161) |
| | Var | 21,5 (44) |
| Ameliyat süresi (saat) (Ort. \pm SS) | | 2,33 \pm 0,89 |
| Parestezi ölçütleri | | |
| Uyuşukluk (% , n) | Var | 30,2 (62) |
| | Yok | 69,8 (143) |
| Karıncalanma (% , n) | Var | 25,4 (52) |
| | Yok | 74,6 (153) |
| Normal olmayan his (% , n) | Var | 4,4 (9) |
| | Yok | 95,6 (196) |
| Ağrı (% , n) | Var | 16,6 (34) |
| | Yok | 83,4 (171) |
| Güçsüzlük (% , n) | Var | 23,9 (49) |
| | Yok | 76,1 (156) |
| Parestezi insidansı (% , n) | | 36,1 (74) |
| 6 aydan daha uzun süren parestezi (% , n) | | 17,1 (35) |
| 6 aydan daha kısa süren parestezi (% , n) | | 19,0 (39) |

SS: Standart sapma, Ort.: Ortalama, VKİ: Vücut kitle indeksi

%21,5'ine (n=44) sedasyon uygulanmıştı. Cerrahi süre ortalama $2,33 \pm 0,89$ saat idi (Tablo 1). Blok yapılan hastalarda eş zamanlı genel anestezi uygulanma oranları blok seviyelerine göre karşılaştırıldığında; genel anestezi uygulanma oranı aksiller sinir bloğu için %31,1 (n=19), interskalen sinir bloğu için %94,3 (n=50), supraklaviküler sinir bloğu için %35,2 (n=32) idi.

Parestezi ölçütlerinin dağılımı %30,2'si (n=62) uyuşukluk, %25,4'ü (n=52) karıncalanma, %4,4'ü (n=9) normal olmayan his, %16,6'sı (n=34) ağrı ve %23,9'u güçsüzlüktü. Hastalarda parestezi insidansının %36,1 (n=74) olduğu gözlemlendi. Üst ekstremitte cerrahisi geçiren hastalarda ameliyat sonrası 6 aydan uzun süreli parestezi insidansı %17,1 (n=35) ve 6 aydan daha kısa süren parestezi insidansı %19 (n=39) olarak tespit edildi (Tablo 1).

Parestezi gelişmesindeki risk faktörlerinin belirlenmesi açısından hastalar değerlendirildiğinde; parestezi gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında yaş, cinsiyet, VKİ, DM tanısı olması, geçirdiği operasyon, brakial pleksus bloğunun yapıldığı seviye, sedasyon uygulanma, ameliyat süresi, kullanılan lokal anestezi tip ve miktarı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 2).

Altı aydan uzun süreli parestezi gözlemlenen ve gözlemlenmeyen hastalar sinir bloğu seviyesine göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,591$). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememesine rağmen, 6 aydan fazla parestezi görülen hastalar arasında supraklaviküler sinir blokajının en yüksek oranda %19,8 (n=18) olduğu görüldü (Tablo 3).

Tartışma

Rejyonel anesteziye bağlı lokal toksisite santral bloklardan sonra geçici nörolojik semptom ve Kauda Ekuina olarak değerlendirilirken, periferik bloklardan sonra lokal nörotoksiste ve miyotoksiste olarak değerlendirilir. Lokal nörolojik komplikasyon gelişmesinde birçok faktör rol oynar ve genel olarak oldukça düşük oranda görülür. Brull ve ark. (3) rejyonel anestezinin nörolojik komplikasyonlarını araştıran ve 1995-2005 yılları arasında yayınlanan 32 çalışmayı gözden geçirmiştir. Sık uygulanan periferik sinir blok tekniklerinde nöropati insidansı; interskalen, aksiller ve femoral sinir bloğu için sırasıyla %2,84, %1,48 ve %0,34 olarak bildirmiştir (3). Periferik sinir bloğundan sonra nörolojik komplikasyonların insidansında farklılıklar olmasına rağmen kalıcı nörolojik hasar oldukça az sayıda gözlenmiştir. Periferik sinir bloğu uygulanan 16 araştırmanın incelendiği çalışmada bir olguda kalıcı nöropati raporlanmıştır. Bu olguda femoral kateter yerleştirilmesi sonrası 6. haftada motor defisit olmadan femoral sinir alanında parestezi geliştiği ve 1 yılın sonunda kısmi olarak düzeldiği bildirilmiştir. Uygulanan solüsyon 15 mL %0,5 bupivakain, 15

mL %2 lidokain ve 1:200000 epinefrin olarak hazırlanmıştır (4). Farklı periferik sinir bloklarının tek enjeksiyon yöntemiyle veya kateter ile uygulandığı; %0,2'lik ropivakainin üst ekstremité kateterleri için 7 mL/saat ve alt ekstremité kateterleri için 10-12 mL/saat infüzyon hızında verildiği ve postoperatif 12 ay takip edilen 1.065 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada, cerrahi ve blok ilişkili nörolojik komplikasyonlar araştırılmıştır; anlamlı klinik bulgular gösteren hastalar, değerlendirmeyi yapan anestezi uzmanının görüşüyle nörolog ve kronik ağrı uzmanına yönlendirilmiştir. Yeni başlangıçlı motor disfonksiyon gösteren tüm hastalara sinir iletim çalışmaları yapılmış ve genel olarak sinir bloğu ile ilişkili nöropati insidansı %0,22 olarak bulunmuştur (5).

Brakiyal pleksus bloğunun uygulandığı seviyelere göre parestezi insidansı farklılıklar gösterebilir ve birçok çalışmada bu konu araştırılmıştır. Aksiller yaklaşımla brakiyal pleksus bloğu uygulanan 1.000 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada ulnar ve muskulokutanöz sinir alanında %0,2 parestezi görölmüştür (6). İki yüz altmış altı interskalen blok ve 242 aksiller blok yapılan hastanın dahil edildiği üst ekstremité cerrahisi geçiren toplam 508 hastayı içeren bir çalışmada

operasyondan sonraki ilk gün birçok hastada hafif parestezi bildirilmiştir ve insidansı interskalen brakiyal pleksus bloğu için %9, aksiller brakiyal pleksus bloğu için %19 olarak bildirilmiştir (7). Rejyonel anestezi sonrası tüm majör komplikasyonların incelediği 3459 interskalen brakiyal pleksus bloğu uygulamasının değerlendirildiği bir çalışmada sadece 1 (%0,03) hastada periferik nöropati tespit edilmiştir (8). Genel anestezi altında omuz cerrahisi geçiren ve nörostimülatör eşliğinde interskalen brakiyal pleksus bloğu uygulanmış 521 erişkin hastanın takip edildiği prospektif bir çalışmada, hastalar 10 gün boyunca her gün parestezi, dizestezi, cerrahi ilişkisiz ağrı ve kas güçsüzlüğü açısından gözlemlenmiş ve tüm hastalar cerrahi sonrası 1, 3, 6, ve 9. aylarda tekrar değerlendirilmiştir. Bu 10 günlük periyotta 74 (%14) hastada parestezi semptomları gözlemlenmiş ancak hiçbirinde kas güçsüzlüğü şikayeti olmadığı belirtilmiştir (9). İlaç olarak %0,6 ropivakain, vücut ağırlığı <60 kg olan hastalar için 40 mL ve vücut ağırlığı >60 kg olan hastalar için 50 mL dozunda uygulanmıştır. İlaç tek enjeksiyon yöntemiyle ya da interskalen kateter ile uygulanmıştır. Kateteri olan hastalarda ilk interskalen blok sonrası 6. saatte sürekli infüzyon olarak %0,2 ropivakain başlanmıştır (9). İnterskalen ve supraklaviküler brakiyal pleksus blokları ile ilişkili nörolojik komplikasyonların

Tablo 2: Parestézi gelişen ve gelişmeyen hastalarda demografik ve operasyon özelliklerinin değerlendirilmesi

| Klinik özellikler | | Parastezi var | Parestézi yok | Tüm hastalar | p |
|--------------------------------|-------------------|---------------|---------------|--------------|-------|
| Yaş (Ort. ± SS) | | 47,57±14,82 | 42,65±17,53 | 44,44±16,73 | 0,056 |
| VKİ (Ort. ± SS) | | 28,29±5,04 | 26,98±5,12 | 27,45±5,12 | 0,069 |
| Cinsiyet (% , n) | Erkek | 36,4 (39) | 63,6 (68) | 100,0 (107) | 0,913 |
| | Kadın | 35,7 (35) | 64,3 (63) | 100,0 (98) | |
| DM (% , n) | Var | 40,0 (8) | 60,0 (12) | 100,0 (20) | 0,715 |
| | Yok | 35,9 (66) | 64,1 (118) | 100,0 (184) | |
| Operasyon özellikleri | | | | | |
| Cerrahi lokalizasyon (% , n) | El | 41,2 (42) | 58,8 (60) | 100,0 (102) | 0,346 |
| | Kol | 31,4 (16) | 68,6 (35) | 100,0 (51) | |
| | Omuz | 31,4 (16) | 68,6 (35) | 100,0 (47) | |
| Sinir bloğu seviyesi (% , n) | Supraklaviküler | 36,3 (33) | 63,7 (58) | 100 (91) | 0,488 |
| | Aksiller | 41,0 (25) | 59,0 (36) | 100,0 (61) | |
| | İnterskalen | 30,2 (16) | 69,8 (37) | 100,0(53) | |
| Ameliyat süresi (saat) | | 2,18±0,79 | 2,42±0,93 | 2,33±0,89 | 0,055 |
| Lokal anestezikler (Ort. ± SS) | Bupivakain (mg.) | 51,62±22,69 | 52,63±28,54 | 52,26±26,52 | 0,769 |
| | Bupivakain (%) | 0,17±0,07 | 0,17±0,09 | 0,17±0,08 | 0,769 |
| | Prilokainin (mg.) | 119,86±45,94 | 108,77±54,20 | 112,78±0,51 | 0,127 |
| | Prilokainin (%) | 0,39±0,15 | 0,36±0,18 | 0,37±0,17 | 0,127 |

SS: Standart sapma, Ort.: Ortalama, VKİ: Vücut kitle indeksi DM: Diabetes mellitus

Tablo 3: Altı aydan uzun süreli parestezi görölen ve görölmeyen hastalarda periferik sinir bloğu seviyesinin karşılaştırılması

| Periferik sinir bloğu seviyesi | Parastezi >6 ay (+) | Parastezi >6 ay (-) | p |
|--------------------------------|---------------------|---------------------|-------|
| Supraklaviküler (% , n) | 19,8 (18) | 80,2 (73) | 0,591 |
| Aksiller (% , n) | 16,4 (10) | 83,6 (51) | |
| İnterskalen (% , n) | 13,2 (7) | 86,8 (46) | |

incelediği 121 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada ise 96 interskalen blok ve 22 supraklaviküler blok uygulanmıştır. Birinci haftada interskalen brakiyal pleksus bloğu uygulanan hastaların %9'unda ve supraklaviküler brakiyal pleksus bloğu uygulanan hastaların %14'ünde nörolojik semptom saptanmıştır (10). Yapılan çalışmalar göz önüne alındığında, aksiller brakiyal pleksus bloğu ile ilişkili sinir hasarı insidansının %0,2 ile %19 arasında değiştiği, interskalen brakiyal pleksus bloğu ilişkili sinir hasarı insidansının %0,03 ile %14 arasında değiştiği görülmektedir. Çalışmamızda periferik sinir bloğu eşliğinde üst ekstremitte cerrahisi yapılan hastalarda parestezi insidansı %36,1 olarak belirlendi. Parestezi gözlemlenen hastaların %44,4'ü supraklavikular brakiyal pleksus bloğu uygulanan hastalardı. Brakiyal pleksus bloğu uygulanan seviyeye göre parestezi insidansının ve risk faktörlerinin değerlendirildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Brakiyal pleksus bloğu uygulamalarından sonra postoperatif dönemde parestezi anlamlı derecede gerileyebilir ve insidansı zamanla azalır (7,9-11). 2020 yılında yapılan retrospektif kohort çalışmada, 19.219 hastada uygulanan 26.251 periferik sinir bloğu değerlendirilmiştir. Telefon ile aranarak takip edilen hastaların %14,4'ünde ilk 10 gün içinde nörolojik semptomlar bildirilmiştir, ancak bunların tümünde semptomlar gerilemiştir. Uzun süreli (>10 gün) postoperatif nörolojik semptomlar 20 olguda (%0,1) saptanmıştır. Bu 20 olgunun etiyojisi araştırıldığında; sadece 3'ünün blok ile ilişkili, 7'sinin cerrahi ile ilişkili, 3'ünün kas iskelet sistemi ya da ağrı sendromlarıyla ilişkili ve 1'nin enflamatuvar etiyojisi olduğu gözlemlenirken, 6 hastada etiyojisi belirlenememiştir. Takibi tamamlanan hastaların %56'sında semptomlar tamamen iyileşmiş, geri kalanı ise kısmi iyileşme göstermiştir (11). Çalışmamızda da benzer olarak 6 aydan uzun süreli parestezi insidansı (%17,1), 6 ay ve daha kısa süren parestezi insidansından (%19) daha düşüktü. Çalışmamızdaki hastalarda 6 aydan uzun süren parestezi insidansının literatürdeki parestezi insidansından daha yüksek olmasında, periferik sinir bloğu uygulaması ile ilişkili risk faktörlerinin yanı sıra birçok farklı risk faktörünün etkili olduğunu düşündürmektedir. Çalışmalardan elde edilen verilerdeki bu farklılıklar komplikasyonları tanımlanma şekline, gözlem süresinden, cerrahi teknikten, blok tipinden ve sinir hasarının nedeninin belirlenmesindeki zorluklardan kaynaklanıyor olabilir.

Periferik sinir bloğu uygulanan ve sinir hasarı gelişen hastalarda başlangıçtaki semptom genellikle parestezidir ve tanı konulması gecikebilir. Bu nedenle postoperatif bakımda hastalarla daha iyi iletişim kurarak taburculuk sonrası postoperatif iyileşmenin dikkatle takip edilmesi, uzun dönem kalıcı hasarları önleme açısından önemlidir (12). Aynı zamanda postoperatif dönemde takip ve tedavisi yapılmayan hastalardan sözel olarak subjektif bilgilere dayalı veriler elde edilebilir. Lokalize sinir hasarı, azalmış his, Semmes-Weinstein monofilament basınç

eşik hassasiyeti, Weber iki nokta diskriminasyon testi ve kavrama gücü verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada subjektif verilerle objektif veriler arasında korelasyon olmadığı belirtilmiştir (13). Çalışmamız retrospektif olduğu için cerrahi ile ilişkili parestezi insidansı ve sinir dermatomuna uyan alanların değerlendirilmesi yapılamamıştır.

Periferik sinir bloğu uygulamalarında komplikasyonları azaltmak ve blok etkinliğini artırmak için sinir stimülatörü ile birlikte ultrasonografi kullanılmaktadır. Bununla birlikte sadece sinir stimülatörü kullanılarak yapılan sinir bloğuna göre ultrasonografi eşliğinde yapılan bloklarda; iğne ile penetrasyon sonucu istemsiz parestезinin iki kat fazla olduğu gösterilmiştir (14). Parestезinin sadece ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan sinir bloklarında, sadece sinir stimülatörü eşliğinde veya her ikisinin kombinasyonu ile yapılan sinir bloklarına göre daha sık görüldüğü gözlemlenmiştir (15). Ancak, ultrasonografi ile sinir bloğu uygulanması sırasında oluşan ağrının geç ya da uzun dönem nörolojik defisit insidansı artışıyla ilişkisi gösterilememiştir (14,15). Ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan sinir bloklarında sinir stimülatörü ile yapılan sinir bloklarına göre parestezi insidansını azaltmadaki başarısızlık, siniri çevre dokulardan ayırmadaki teknik ve deneyim eksikliği sonucu istemsiz sinir teması nedeni ile olabilir (16,17). Başka bir nedeni ise sinir stimülasyonu sırasındaki parestезinin subjektif olarak kas kasılmaları ile karıştırılması sonucu az bildirilmesi olabilir (15). Kliniğimizde periferik sinir bloğu uygulamaları nörostimülatör ve ultrasonografi eşliğinde yapılmaktadır. Sinir çevresi bağ dokusunun önemli mekanik ve koruyucu rolü vardır ve yapısı her bir sinir boyunca değişir. Proksimal segmentte yapılan bir sinir bloğu, sinir dokusunun daha yüksek konsantrasyonda olmasından dolayı teorik olarak daha yüksek bir nöronal komplikasyon riski oluşturması nedeni ile önemlidir (18,19). Otuz iki çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede periferik nöral bloklar arasında en çok parestezi oluşturan tekniğin interskalen brakiyal pleksus bloğu olduğu gösterilmiştir (3). İnfraklaviküler ve supraklaviküler brakiyal pleksus bloklarının karşılaştırıldığı ve 35 mL %0,5 ropivakainin uygulandığı bir çalışmada, sinir bloğu yaparken iğnenin yönlendirilmesi sırasında parestezi insidansını supraklaviküler grupta (%23,3) infraklaviküler gruba (%8) oranla daha yüksek bulmuşlardır (20). İnterskalen blokda brakiyal pleksus kılıfının içine ve dışına yapılan enjeksiyonların karşılaştırıldığı bir çalışmada ise iğne penetrasyonu sırasında oluşan geçici parestezi insidansı; kılıf dışı grubu için %6,7 ve kılıf içi grup için %96,7 bulunmuştur. Ancak takipte hiçbir hastada kalıcı yan etki veya uzamış nörolojik defisit bildirilmemiştir (21). 2015 Amerikan Rejyonel Anestezi ve Ağrı Topluluğu verileri iğnenin ilerlemesi sırasındaki parestезinin periferik sinir hasarını tam olarak öngörmediğini göstermiştir (16). Bu bilgiler dahilinde çalışmamızda brakiyal pleksus bloğunun 3 ayrı seviyedeki

(interskalen, supraklaviküler, aksiller) uzun süreli parestezi insidansını değerlendirdiğimizde, daha distal seviyelerde daha az oranda uzun süreli parestezi görülmesi öngörülmüştür. Bununla birlikte çalışmamızda 6 aydan fazla parestezi tespit edilen hastaların en yüksek oranda, supraklaviküler seviyede sinir bloğu yapılan hasta grubunda olduğu gözlemlenmiştir. Kliniğimizde interskalen bölgede sinir bloğu daha çok omuz ameliyatlarında postoperatif analjezi amaçlı kullanırken, aksiller ve supraklaviküler bölgedeki sinir bloğu operasyon şartları sağlamak için anestezi amaçlı kullanılmaktadır. Bu nedenle interskalen bölgedeki sinir bloklarının %94,3'ünde genel anestezi uygulaması tamamlayıcı anestezi yöntemi iken; supraklaviküler bölgedeki sinir bloklarının %35,2'sinde ve aksiller bölgedeki sinir bloklarının %31,1'inde başarısız blok nedeniyle kurtarıcı anestezi yöntemi olarak uygulanmıştır. Çalışmamızda supraklaviküler bölgedeki sinir bloğunda interskalen bölgedeki sinir bloğuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla parestezi görülmesinin nedeni; kliniğimizde postoperatif analjezi amacıyla interskalen bölgeden sinir bloğunun daha fazla uygulanması ve anestezistin klinik deneyiminin bu sinir bloğunda diğer bloklardan daha yüksek olması olabilir. Bunun yanı sıra gruplardaki örneklem sayısının benzer olmaması da farklılığa neden olmuş olabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın retrospektif olarak planlanmış olması, gruplardaki örneklem dağılımının benzer olmaması ve örneklem sayısının az olması önemli kısıtlılığdır. Aynı zamanda çalışmaya alınan hastalarda gerçekleştirilen bloklar farklı zamanlarda farklı anestezi uzmanları tarafından gerçekleştirilmiştir. İşlemi uygulayan kişinin deneyiminin de parestezi gelişmesinde etkili bir faktör olabileceği dikkate alındığında bu durum çalışmamızın önemli kısıtlılıkları arasındadır.

Sonuç

Çalışmamızda interskalen, supraklaviküler ve aksiller brakial pleksus bloklarını içeren üst ekstremité sinir bloğundan sonra gelişebilecek kısa ve uzun süreli parestezi insidansı göreceli olarak yüksek olabilmemesine rağmen parestezi bulgularının %30,2'sinin uyuşukluk ve %25,4'ünün karıncalanmayı içeren hafif semptomlar olduğu gözlemlendi. Risk faktörü olarak hastaya ait etiyolojik özellik bulunmadı. Bu nedenle parestezi gelişmesinde anestezi ve hasta ile ilgili faktörlerin yanı sıra cerrahi yöntem ile ilişkili risk faktörlerinin de araştırılması gerekmektedir. Parestezi gelişmesinde etkili olabilecek risk faktörlerinin tanımlanabilmesi ve doğru hasta seçiminin yapılabilmesi için blok seviyesinin aynı olduğu, daha fazla hasta sayısını içeren prospektif ve randomize çalışmaların yapılması gereklidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız için, 18.06.2020 tarihli ve i6-327-20 karar numarası ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.G., S.K.E., V.B., S.Ç.T., Dizayn: E.G., S.K.E., V.B., S.Ç.T., Veri Toplama veya İşleme: E.G., S.K.E., V.B., S.Ç.T., Analiz veya Yorumlama: E.G., S.K.E., V.B., S.Ç.T., Literatür Arama: E.G., S.K.E., V.B., S.Ç.T., Yazan: E.G., S.K.E., V.B., S.Ç.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Drasner K. Local anesthetic neurotoxicity: clinical injury and strategies that may minimize risk. *Reg Anesth Pain Med.* 2002;27:576-580.
2. Pietraszek PM. Regional anaesthesia induced peripheral nerve injury. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2018;50:367-377.
3. Brull R, McCartney CJ, Chan VW, et al. Neurological complications after regional anesthesia: contemporary estimates of risk. *Anesth Analg.* 2007;104:965-974.
4. Cuvillon P, Ripart J, Lalourcey L, et al. The continuous femoral nerve block catheter for postoperative analgesia: bacterial colonization, infectious rate and adverse effects. *Anesth Analg.* 2001;93:1045-1049.
5. Watts SA, Sharma DJ. Long-term neurological complications associated with surgery and peripheral nerve blockade: outcomes after 1065 consecutive blocks. *Anaesth Intensive Care.* 2007;35:24-31.
6. Stan TC, Krantz MA, Solomon DL, et al. The incidence of neurovascular complications following axillary brachial plexus block using a transarterial approach. A prospective study of 1,000 consecutive patients. *Reg Anesth.* 1995;20:486-492.
7. Urban MK, Urquhart B. Evaluation of brachial plexus anesthesia for upper extremity surgery. *Reg Anesth.* 1994;19:175-182.
8. Auroy Y, Benhamou D, Barges L, et al. Major complications of regional anesthesia in France: The SOS Regional Anesthesia Hotline Service. *Anesthesiology.* 2002;97:1274-1280.
9. Borgeat A, Ekatothramis G, Kalberer F, et al. Acute and nonacute complications associated with interscalene block and shoulder surgery: a prospective study. *Anesthesiology.* 2001;95:875-880.
10. Bilbao Ares A, Sabaté A, Porteiro L, et al. Complicaciones neurológicas asociadas a bloqueos interescalénico y supraclavicular guiados con ecografía en cirugía electiva de hombro y extremidad superior. Estudio observacional prospectivo en un hospital universitario [Neurological complications associated with ultrasound-guided interscalene and supraclavicular block in elective surgery of the shoulder and arm. Prospective observational study in a university hospital]. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2013;60:384-391.
11. Lam KK, Soneji N, Katzberg H, et al. Incidence and etiology of postoperative neurological symptoms after peripheral nerve block: a retrospective cohort study. *Reg Anesth Pain Med.* 2020;45:495-504.
12. Saba R, Brovman EY, Kang D, et al. A Contemporary Medicolegal Analysis of Injury Related to Peripheral Nerve Blocks. *Pain Physician.* 2019;22:389-400.

13. Faryniarz D, Morelli C, Coleman S, et al. Interscalene block anesthesia at an ambulatory surgery center performing predominantly regional anesthesia: a prospective study of one hundred thirty-three patients undergoing shoulder surgery. *J Shoulder Elbow Surg.* 2006;15:686-690.
14. Barrington MJ, Watts SA, Gledhill SR, et al. Preliminary results of the Australasian Regional Anaesthesia Collaboration: a prospective audit of more than 7000 peripheral nerve and plexus blocks for neurologic and other complications. *Reg Anesth Pain Med.* 2009;34:534-541.
15. Bomberg H, Wetjen L, Wagenpfeil S, et al. Risks and Benefits of Ultrasound, Nerve Stimulation, and Their Combination for Guiding Peripheral Nerve Blocks: A Retrospective Registry Analysis. *Anesth Analg.* 2018;127:1035-1043.
16. Neal JM, Barrington MJ, Brull R, et al. The Second ASRA Practice Advisory on Neurologic Complications Associated With Regional Anesthesia and Pain Medicine: Executive Summary 2015. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40:401-430.
17. Sites BD, Spence BC, Gallagher JD, et al. Characterizing novice behavior associated with learning ultrasound-guided peripheral regional anesthesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2007;32:107-115.
18. Pham MN, Cunningham-Rundles C. Evaluation of Lymphoproliferative Disease and Increased Risk of Lymphoma in Activated Phosphoinositide 3 Kinase Delta Syndrome: A Case Report With Discussion. *Front Pediatr.* 2018;6:402.
19. Andersen HL, Andersen SL, Trandum-Jensen J. Injection inside the paraneural sheath of the sciatic nerve: direct comparison among ultrasound imaging, macroscopic anatomy, and histologic analysis. *Reg Anesth Pain Med.* 2012;37:410-414.
20. Dhir S, Brown B, Mack P, et al. Infraclavicular and supraclavicular approaches to brachial plexus for ambulatory elbow surgery: A randomized controlled observer-blinded trial. *J Clin Anesth.* 2018;48:67-72.
21. Maga J, Missair A, Visan A, et al. Comparison of Outside Versus Inside Brachial Plexus Sheath Injection for Ultrasound-Guided Interscalene Nerve Blocks. *J Ultrasound Med.* 2016;35:279-285.

Torakolomber Vertebra Kırıklarının Stabilizasyonuna Kırık Vertebra'nın Dahil Edilmesi: Tek-Merkezli Erken Dönem Klinik ve Radyolojik Sonuçlarımız

Including the Fractured Vertebra in Stabilization of Thoracolumbar Vertebral Fractures: Our Single-Centered Early Stage Clinical and Radiological Results

© Faruk Tonga

Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Amasya, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, torakolomber vertebra kırığı nedeniyle uzun segment (US) ve kırık vertebra'nın dahil edildiği kısa segment (KS+) stabilizasyon teknikleriyle opere ettiğimiz hastaların erken dönem klinik ve radyolojik sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2014-Ağustos 2021 tarihleri arasında T11-L2 vertebra kırığı nedeniyle kliniğimizde opere edilen 38 hasta çalışmaya dahil edildi. İki farklı operasyon tekniği için retrospektif olarak elde edilen radyolojik ve klinik sonuçlar karşılaştırıldı. Ağrı şiddeti için vizüel analog skala (VAS) kullanıldı.

Bulgular: Hastaların 17'si kadın ve 21'i erkekti. Ortalama yaş 40,39 idi. Yirmi sekiz hasta trafik kazası, 10 hasta düşme nedeniyle opere edilmişti. Yirmi hastaya US, 18 hastaya KS+ yapıldı. Operasyon süresi, kan kaybı, preoperatif lokal kifoz açısı ve korpus anterior yükseklik kaybı, postoperatif mobilizasyon süresi, postoperatif VAS, hastane kalış süresi, postoperatif lokal kifoz açısı ve korpus anterior yükseklik kaybı US ve KS+ hastalar için sırasıyla; 171-141 dk, 400-300 mL, 11,70°-11,11°, %46-45, 1,7-1,1 gün, 4,8-3,3, 6,4-4,6 gün, 5,30°-4,89°, %29,70-%30 idi. KS+ hasta grubunda; operasyon süreleri, kan kaybı miktarı, postoperatif VAS değerleri, postoperatif mobilizasyon süresi ve hastanede kalış gün sayısı açısından US hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık vardı. Radyolojik ölçümlerde farklılık yoktu.

Sonuç: Kırık vertebra'nın dahil edildiği KS+ stabilizasyonun erken dönem klinik sonuçları US stabilizasyona göre daha iyi olabilir. Bu konuda daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Lokal Kifoz Açısı, Korpus Anterior Yükseklik Kaybı, Vertebra Kırığı, Posterior Stabilizasyon, Torakolomber Fraktür

Abstract

Objectives: To compare the early stage clinical and radiological results of patients suffering from thoracolumbar vertebral fracture, who we operated with the long segment (LS) and short segment (SS+) stabilization techniques, including the fractured vertebra.

Materials and Methods: Thirty-eight patients who were operated in our clinic for T11-L2 vertebral fracture between January 2014 and August 2021 were included in the study. The radiological and clinical results obtained retrospectively for two different operating techniques were compared. The visual analogue scale (VAS) was used for evaluating pain intensity.

Results: There were 17 female and 21 male patients. The mean age was 40.39 years. Of the patients, 28 were operated due to traffic accidents, 10 due to falls. LS was performed in 20 patients and SS+ was performed in 18 patients. Operation times, blood loss, preoperative local kyphosis angle and corpus anterior height loss, postoperative mobilization time, postoperative VAS, hospital stay, postoperative local kyphosis angle and corpus anterior height loss for LS and SS+ patients were 171-141 min, 400-300 mL, 11.70°-11.11°, 46-45%, 1.7-1.1 day, 4.8-3.3, 6.4-4.6 day, 5.30°-4.89°, and 29.70-30%, respectively. In the SS+ group, there were statistically significant differences in terms of operation times, blood loss, postoperative

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Faruk Tonga

Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Amasya, Türkiye

Tel.: +90 507 117 71 87 E-posta: ftonga68@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7133-8613

Geliş Tarihi/Received: 30.03.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 24.07.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



VAS values, postoperative mobilization time and number of days of hospitalization compared to the LS patients group. There was no difference in radiological measurements.

Conclusion: The early stage clinical results of SS+ stabilization including the fractured vertebra may be better than LS stabilization. Further clinical studies are needed on this subject.

Key Words: Local Kyphosis Angle, Anterior Corpus Height Loss, Fractured Vertebra, Posterior Stabilization, Thoracolumbar Fracture

Giriş

Torakolomber bölge (TKLB), kısmen hareketsiz ve hafif kifotik alt torakal vertebralar ile daha hareketli üst lomber vertebralar (T10-L2). Biyomekanik özelliklerine bağlı olarak TKLB bölge, vertebra travmalarının en fazla görüldüğü bölgedir (1,2).

TKLB bölge kırıkları, travmanın tipine göre cerrahi ya da medikal olarak tedavi edilir. Tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde çeşitli sınıflamalar mevcuttur. Günümüzde AO spine TKLB spine travma sınıflama sistemi kullanılmaktadır (1). Cerrahi tedavi seçenekleri arasında anterior, posterior, lateral veya kombine yaklaşımlar bulunmaktadır. Posterior pediküler stabilizasyon, her üç kolonun da tespitine olanak sağladığından, spinal cerrahlar tarafından en çok tercih edilen cerrahi tekniktir (2). Posterior stabilizasyon kısa segment (KS) ya da uzun segment (US) olarak uygulanır. Kırık vertebranın 2 üst ve 2 alt vertebrayı içine alacak şekilde stabilizasyonu US, 1 üst ve 1 alt vertebrayı içine alacak şekilde stabilizasyonu ise KS stabilizasyon olarak tanımlanmaktadır. Bu tekniklerin; kırık vertebranın stabilizasyona dahil edildiği US+ ve KS+ versiyonları da bulunmaktadır (1,2).

Çalışmamızın amacı; kliniğimizde TKLB vertebra kırığı nedeniyle US ve KS+ teknikleriyle opere edilen hastaların erken dönem klinik ve radyolojik sonuçlarını karşılaştırmak, KS+ ve US stabilizasyonun avantaj ve dezavantajlarını tartışmaktır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2014-Ağustos 2021 tarihleri arasında T11-L2 vertebra kırığı nedeniyle kliniğimizde 38 hasta opere edildi. Preoperatif ağır nörolojik defisiti olmayan, AO Spine TKLB yaralanma skoru (TLAOSIS) 4 ve üzeri olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar US ve KS+ olmak üzere 2 gruba ayrıldı. US grupta kırık vertebraya vida yerleştirilmedi (Şekil 1). KS+ da ise kırık vertebraya 2 adet pedikül vidası yerleştirildi (Şekil 2). Retrospektif olarak hastaların demografik özellikleri, preoperatif-postoperatif vizüel analog skala (VAS) değerleri, operasyon süreleri ve intraoperatif kan kaybı miktarları, preoperatif ve postoperatif lokal kifoz açıları (LKA) ve kırık vertebralardaki korpus anterior yükseklik kayıpları (KAYK), postoperatif mobilizasyon süreleri ve hastane kalış süreleri karşılaştırıldı. Postoperatif LKA ve KAYK ölçümleri hastalar taburcu edilmeden önce çekilen kontrol grafileri üzerinde yapıldı. Hastaların hepsi yazar tarafından opere edildi.

Hastaların preoperatif ve postoperatif ağrı şiddetlerini ölçmek için VAS kullanıldı. LKA ölçümlerinde Kuklo ve ark.'nın (3) en güvenilir yöntem olarak kabul ettiği metod 1, KAYK ölçümlerinde ise Mumford ve ark.'nın (4) tanımladığı yöntem kullanıldı [$KAYK = Z / ((X+Y)/2) \times 100$] (Şekil 1A, D).

Bu çalışma için Amasya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar no: 146, tarih: 04.11.2021).

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 25.0 programı ile yapıldı (IBM, Armonk, NY, USA). Kategorik değişkenler, frekans ve yüzde olarak tanımlandı; sürekli değişkenler ortalama \pm standart hata olarak tanımlandı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. İkili grupların ortalamasını karşılaştırmak için bağımsız örneklem t-testi ve normal dağılıma uymayan ikili grupların ortancasını karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Araştırmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 38 hasta (17 K, 21 E) katıldı. Hastaların ortalama yaşı 40,39 (25-58) idi. Travma nedenleri; 28 (%73,68) hastada trafik kazası, 10 (%26,32) hastada yüksekte düşme olarak belirlendi. Yirmi bir (%55,26) hastada L1, 10 (%26,32) hastada T12, 5 (%13,16) hastada L2, 2 (%5,26) hastada ise T11 vertebra kırığı vardı. Otuz iki (%84,21) hasta burst kırığı (Şekil 2B, C), 6 (%15,79) hasta distraksiyon tipi kırık (Şekil 1A-C) nedeniyle opere edildi. Bu kırık tipleri US ve KS+ grupta sırası ile 16 /16 burst tipi ve 4 /2 distraksiyon tipi idi. US grupta 3, KS+ grupta 1 olmak üzere toplam 4 hastada geçici nörodefisit saptandı. Diğer hastaların preoperatif nörolojik muayeneleri normaldi (Tablo 1). Posterior yaklaşımla 20 hastaya US, 18 hastaya KS+ stabilizasyon yapıldı. Operasyon süreleri; US'de 171 dakika ve KS+'da ise 141 dakika, intraoperatif kan kaybı; US'de 400 mL ve KS+'da 380 mL idi. Postoperatif mobilizasyon süreleri; genel ortalama 1,4 gün, US grupta 1,7 gün ve KS+'da ise 1,1 gündü. Postoperatif VAS değerleri; US'de 4,8, KS+'da ise 3,3 idi. Postoperatif hastane kalış süreleri; US'de 6,4 gün, KS+'da 4,6 gündü. Preoperatif LKA, postoperatif LKA, preoperatif KAYK ve postoperatif KAYK ortalama değerleri US ve KS+ grupta sırası ile 11,70° ve 11,11°, 5,30° ve 4,89°, %46 ve %45,83, %29,70 ve %30 idi. Her iki gruptaki hastaların yaşları, preoperatif VAS, LKA ve KAYK, postoperatif LKA ve KAYK değerlerinde istatistiksel olarak

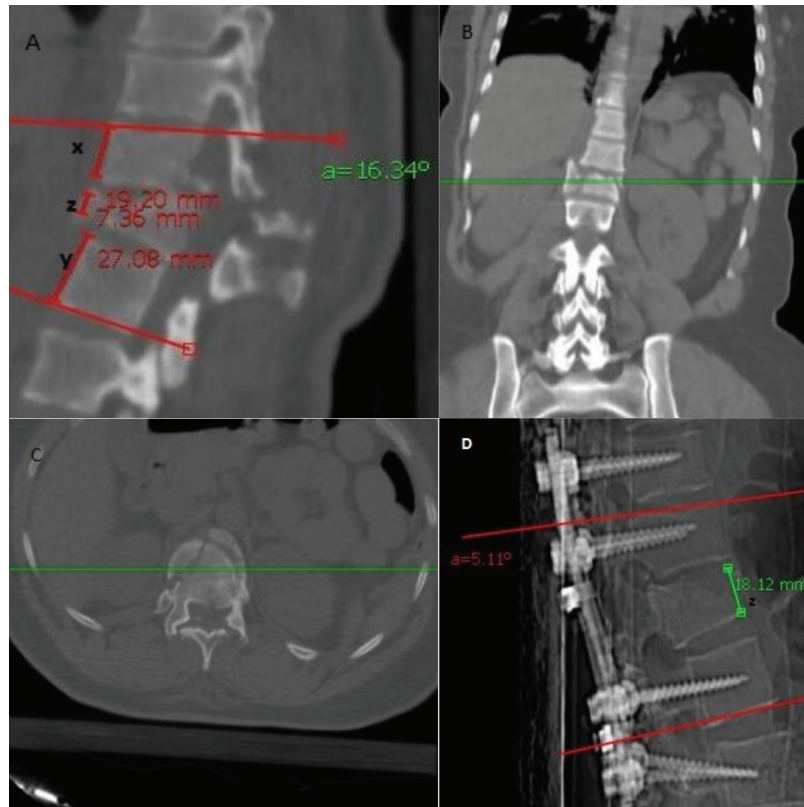
farklılık yoktu. KS+ hasta grubunda operasyon süreleri, kan kaybı miktarı, postoperatif VAS değerleri, postoperatif mobilizasyon süresi ve hastanede kalış gün sayısı açısından US hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık vardı (Tablo 2). Postoperatif dönemde US grupta, obez olan 2 hastada insizyon yerinden yağ

nekrozuna bağlı hafif akıntı oldu. Bu iki hastada postoperatif 7. günde oral antibiyotik ile taburcu edildi. US tekniği çoğunlukla çalışmanın ilk yıllarındaki hastalarda uygulandı. Çalışmanın son yıllarında ise KS+ tekniği tercih edildi.

Tablo 1: Hastaların genel özellikler

| Özellik | | Toplam hasta | US (n=20) | KS+ (n=18) |
|--------------------|--------------------|--------------|-----------|------------|
| Cinsiyet (%) | Kadın | 17 (44,7) | 8 | 9 |
| | Erkek | 21 (55,3) | 12 | 9 |
| Kırık seviyesi (%) | T11 | 2 (5,26) | 2 | - |
| | T12 | 10 (26,32) | 3 | 7 |
| | L1 | 21 (55,26) | 12 | 9 |
| | L2 | 5 (13,16) | 3 | 2 |
| Travma nedeni (%) | Trafik kazası | 28 (%73,68) | 15 | 13 |
| | Düşme | 10 (%26,32) | 5 | 5 |
| Yaş (ortalama yıl) | | 40,39 | 40,05 | 40,78 |
| Kırık tipi (%) | Burst | 32 (%84,21) | 16 | 16 |
| | Distraksiyon | 6 (%15,79) | 4 | 2 |
| Nörolojik durum | Nörodefisit yok | 34 | 17 | 17 |
| | Geçici nörodefisit | 4 | 3 | 1 |

US: Uzun segment, KS+: Kısa segment



Şekil 1: US tekniikle opere edilen T12 vertebra kırığı. A) Preoperatif sagittal planda LKA ve AVYK ölçümleri, B,C) Preoperatif koronal ve aksiyal tomografi kesitleri D) Postoperatif LKA ve AVYK ölçümleri

US: Uzun segment, LKA: Lokal kifoz açısı, AVYK: Anterior cisim yükseklik kaybı

Tartışma

TKLB vertebra kırıklarında cerrahi tedavinin amacı, kırığın neden olduğu mekanik stabilizasyonun sağlanması, nörolojik defisitın önlenmesi ya da var olan nörolojik defisitın iyileşmesinin hızlandırılması, hastaların ağrılarının azaltılması, erken mobilizasyon ve uzun hastane kalış sürelerinin önlenmesidir.

TKLB vertebra kırıklarının cerrahi tedavi seçenekleri arasında posterior, anterior, lateral ya da bunların kombinasyonlarından oluşan cerrahi teknikler kullanılır. Posterior stabilizasyon teknikleri, spinal cerrahlar tarafından en çok uygulanan cerrahi tekniktir ve posterior segmental stabilizasyon 1986'da Roy-Camille ve ark. (5) tarafından tanımlanmıştır.

TKLB vertebra kırıklarında US ve KS posterior transpediküler fiksasyon sıklıkla kullanılan cerrahi tekniklerdendir (6,7).

Tablo 2: US ve KS+ hasta gruplarının karşılaştırılma sonuçları

| | US (n=20) $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ | KS+ (n=18) $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ | p-değeri |
|------------------------------------|--|---|----------|
| Yaş (yıl) | 40,051,565 | 40,781,748 | 0,757 |
| Operasyon süresi (dk) | 171,152,444 | 141,282,717 | 0,001 |
| Kan kaybı (mL) | 400,03,536 | 380,03,593 | 0,001 |
| Postop. mobilizasyon (gün) | 1,700,105 | 1,110,111 | 0,001 |
| Preop. VAS | 8,500,115 | 8,670,162 | 0,510 |
| Postop. VAS | 4,800,2 | 3,330,214 | 0,001 |
| Postop. hastane kalış süresi (gün) | 6,400,134 | 4,610,143 | 0,001 |
| Preop. LKA (°) | 11,700,963 | 11,111,357 | 0,721 |
| Postop. LKA (°) | 5,300,524 | 4,890,874 | 0,682 |
| Preop. KAYK (%) | 46,001,948 | 45,831,511 | 0,947 |
| Postop. KAYK (%) | 29,705,411 | 30,001,532 | 0,878 |

\bar{X} : Ortalama, $S_{\bar{x}}$: Standart hata, dk: Dakika, mL: Mililitre, LKA: Lokal kifoz açısı, KAYK: Korpus anterior yükseklik kaybı



Şekil 2: L2 vertebra kırığı. A-B-C) Preoperatif sagittal aksiyal CT ve lateral X-ray, D) Postoperatif KS+ ve X-ray görüntüleri
CT: Bilgisayarlı tomografi, KS+: Kısa segment

Kifoz korreksiyonu ve vertebra yüksekliğinin US posterior transpediküler stabilizasyon ile daha iyi sağlandığı bildirilmiştir (8,9). 1994 yılında Dick ve ark. (10), kırık vertebraya da transpediküler vida yerleştirerek KS internal fiksasyonunun US fiksasyona göre dezavantajlarını ortadan kaldırmıştır. Bu biyomekanik çalışmanın sonucunda, aksiyel yük kapasitesinin %160, eğilme rezistansının %48 ve torsional rijiditenin %38 arttığı bildirilmiştir. Daha az segmentin fikse edildiği KS stabilizasyonda füzyon yetmezliği ve kifoz gelişimi yüksektir (2,11-13). Kırık vertebranın KS füzyona dahil edilmesinin bu komplikasyonları önlediği (önleyebileceği) bildirilmiştir (11-19). Biyomekanik çalışmalar, KS stabilizasyonda kırık vertebranın stabilizasyona dahil edilmesinin stabilizasyon direncini artırdığı, kırık vertebraya vida yerleştirilmeyen stabilizasyonlara göre vidalar üzerindeki stresi ve fleksiyon-ekstansiyonda omurganın hareketini %30-100 oranında azalttığını göstermiştir (9,14,20,21). Radyolojik çalışmalarda KS+ ve US stabilizasyon teknikleri karşılaştırılmış, gerek erken dönemde gerekse uzun dönem takiplerde benzer radyolojik sonuçların elde edilmesi nedeniyle KS+ tekniğinin US stabilizasyona tercih edilebileceği bildirilmiştir (16,18,22-24). US ve KS+ tekniğini karşılaştırdığımız çalışmamızda preoperatif LKA, KAYK ve postoperatif LKA, KAYK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit etmedik (sırası ile $p>0,721$, $p>0,947$, $p>0,682$, $p>0,878$). Bu konuda çalışmamız literatür ile uyumludur. Çalışmada her iki stabilizasyon tekniğinin kullanılmasının nedeni, ilk yıllarında çoğunlukla US tekniğini tercih etmekten, son yıllarda deneyimimizin artması ve klinik sonuçların memnuniyet verici olması nedeniyle KS+ tekniği kullanmamızdır.

TKLB vertebra kırıkları en sık 3. ve 4. dakikada, sıklıkla L1 ve T12 vertebralarda görülür. En sık neden trafik kazasıdır (%34-78) (8,11,15,25). Çalışmamızda da en sık neden trafik kazası (%73,68) olarak saptanmıştır. TKLB vertebra kırıklarının erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilse de opere ettiğimiz hastalarda cinsiyet farkı yoktur (8,11,12,15,16,25-27). Çalışmamızdaki yaş ortalaması 40,39 ve en sık rastlanan neden trafik kazası (%73,68) olarak saptanmıştır. L1 (21 hasta) ve T12 (10 hasta) vertebralardan en sık kırılan vertebralardır.

KS+ tekniğinin diğer tekniklerle karşılaştırıldığı çalışmalarda operasyon öncesi ve sonrası VAS değerlendirilmesinin yapıldığı çalışmalar çok fazla değildir. Kapoen ve ark.'nın (19), yaptığı meta-analizde, KS+ stabilizasyonun diğer tekniklerle karşılaştırıldığında, postoperatif VAS değerlerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşürdüğünü tespit etmiştir. Ancak başka bir çalışmada postoperatif VAS değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (28). Bizim 38 hastalık serimizde de KS+ stabilizasyonu uyguladığımız hastaların VAS değerleri de US stabilizasyona göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Bunun nedeninin kırık vertebraya yerleştirilen vidaların, kırık parçaları erken dönemde stabilize etmesine bağlı olduğunu düşünüyoruz.

TKLB vertebra kırıklarının cerrahi tedavileri sırasında operasyon süresi ve kan kaybı miktarı, operasyonun yapıldığı merkez, cerrahi ve anestezi ekibinin deneyimi yanında cerrahi teknikle de ilişkilidir. Cerrahi teknikten bağımsız olarak operasyon süresi ve kan kaybı açısından çok fazla farklılık olmadığı bildirilse de (13,25), 176 hastalık bir meta-analiz çalışmasında KS stabilizasyonda, US stabilizasyona göre daha kısa operasyon süresi ve kan kaybı miktarında ise farklılık olmadığı saptanmıştır (29). Çalışmamızda operasyon süresi ve intraoperatif kan kaybı KS+ stabilizasyonda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Bunun nedeni, 5 vertebra yerine 3 vertebraın eksplore edilmesi, deri kesisinin ve disseke edilen kas miktarının daha az olmasıdır.

US ve KS/KS+ stabilizasyon yapılan hastaların postoperatif mobilizasyon ve hastanede kalış sürelerini karşılaştıran çok fazla çalışma yoktur. Guven ve ark.'nın (25), 72 hastalık US, US+, KS ve KS+ tekniklerinin karşılaştırmasını yaptığı çalışmada cerrahi teknikten bağımsız olarak hastaları postoperatif ortalama 3. günde mobilize etmiş ve 10. günde ise taburcu etmiştir. Biakto ve ark. (30), US teknikle opere edilen hastaların %37,5 oranında 14 günden fazla hastanede kaldıklarını, KS hastalarda ise 14 günden fazla hastanede kalan olmadığını bildirmiştir. Wang ve ark. (8), tüm hastalarını postoperatif 2. veya 3. günde mobilize etmiştir. Bizim serimizde ise tüm hastalar postoperatif ortalama 1,4 günde, US hastalar 1,7 günde, KS+ hastalar 1,1 günde mobilize edildi ve US hastalar 6,4 günde, KS+ hastalar 4,6 günde taburcu edildi. KS+ gruptaki hastaların US gruba göre daha erken mobilizasyonu ve hastanede kalış sürelerinin daha kısa olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). İntraoperatif kan kaybının ve operasyon süresinin kısa olması, postoperatif VAS değerlerinin düşük olması, kırık vertebranın stabilizasyona dahil edilmiş olmasının bu süreleri etkilediğini düşünmekteyiz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hastaların takip süreleri kısadır. Bunun nedeni; hastanemiz ülkemizin batısı ile doğusu arasındaki birçok ilin kavşak noktasında bulunması ve opere ettiğimiz hastaların çoğunluğu bu iller arasındaki yolculuk sırasında trafik kazası geçiren hastalardan oluşmasıdır. Bu hastalar taburculuk sonrası ikamet ettikleri merkezlere nakledildiği için uzun dönem izlemleri ve radyolojik verileri elde edilememiştir.

Sonuç

Torakolomber vertebra kırıklarında kırık vertebrayı stabilizasyona dahil ederek yapılan KS stabilizasyonu; US stabilizasyona göre erken dönemde radyolojik olarak benzer, klinik seyir açısından ise daha iyi sonuçlar vermektedir. Yine de daha çok olgulu ve daha uzun süre takipli retrospektif/prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Amasya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar no: 146, tarih: 04.11.2021).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Vaccaro AR, Schroeder GD, Kepler CK, et al. The surgical algorithm for the AOSpine thoracolumbar spine injury classification system. *Eur Spine J.* 2016;25:1087-1094.
- Paşahan R, Doğan Ş. Torakolomber Bileşke Kırıklarına Yaklaşım. *Türk Nöroşir Derg.* 2020;30:428-431.
- Kuklo TR, Polly DW, Owens BD, et al. Measurement of thoracic and lumbar fracture kyphosis: evaluation of intraobserver, interobserver, and technique variability. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001;26:61-5; discussion 66.
- Mumford J, Weinstein JN, Spratt KF, et al. Thoracolumbar burst fractures. The clinical efficacy and outcome of nonoperative management. *Spine (Phila Pa 1976).* 1993;18:955-970.
- Roy-Camille R, Saillant G, Mazel C. Internal fixation of the lumbar spine with pedicle screw plating. *Clinical orthopaedics and related research.* 1986;203:7-17.
- Kim BG, Dan JM, Shin DE. Treatment of thoracolumbar fracture. *Asian Spine J.* 2015;9:133-146.
- Scheer JK, Bakhsheshian J, Fakurnejad S, et al. Evidence-Based Medicine of Traumatic Thoracolumbar Burst Fractures: A Systematic Review of Operative Management across 20 Years. *Global Spine J.* 2015;5:73-82.
- Wang ST, Ma HL, Liu CL, et al. Is fusion necessary for surgically treated burst fractures of the thoracolumbar and lumbar spine?: a prospective, randomized study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006;31:2646-52; discussion 2653.
- Anekstein Y, Brosh T, Mirovsky Y. Intermediate screws in short segment pedicular fixation for thoracic and lumbar fractures: a biomechanical study. *J Spinal Disord Tech.* 2007;20:72-77.
- Dick JC, Jones MP, Zdeblick TA, et al. A biomechanical comparison evaluating the use of intermediate screws and cross-linkage in lumbar pedicle fixation. *J Spinal Disord.* 1994;7:402-407.
- Farrokhi MR, Razmkon A, Maghami Z, et al. Inclusion of the fracture level in short segment fixation of thoracolumbar fractures. *Eur Spine J.* 2010;19:1651-1656.
- Tian JW, Wang L, Xia T, et al. Posterior short-segmental fixation combined with intermediate screws vs conventional intersegmental fixation for monosegmental thoracolumbar fractures. *Orthopedics.* 2011;34:e389-e396.
- Li K, Zhang W, Liu D, et al. Pedicle screw fixation combined with intermediate screw at the fracture level for treatment of thoracolumbar fractures: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e4574.
- Norton RP, Milne EL, Kaimrajh DN, et al. Biomechanical analysis of four- versus six-screw constructs for short-segment pedicle screw and rod instrumentation of unstable thoracolumbar fractures. *Spine J.* 2014;14:1734-1739.
- Kanna RM, Shetty AP, Rajasekaran S. Posterior fixation including the fractured vertebra for severe unstable thoracolumbar fractures. *Spine J.* 2015;15:256-264.
- Gajjar SH, Menon HJ, Chaudhari N, et al. Outcomes of Short Segment Posterior Instrumentation in Unstable Thoracolumbar Fractures. *J Clin Diagn Res.* 2016;10:RC04-RC08.
- Zhang C, Liu Y. Combined pedicle screw fixation at the fracture vertebrae versus conventional method for thoracolumbar fractures: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2018;53:38-47.
- Çetin E, Öner A. Torakolomber kırıklarda kırık omurgaya vida yerleştirilerek uygulanan kısa segmentposteriorpedikül vidası tespiti ile uzun segment tespiti karşılaştırılması. *J Acad Res Med.* 2020;10:32-35.
- Kapoen C, Liu Y, Bloemers FW, et al. Pedicle screw fixation of thoracolumbar fractures: conventional short segment versus short segment with intermediate screws at the fracture level-a systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J.* 2020;29:2491-2504.
- Wang H, Li C, Liu T, et al. Biomechanical efficacy of monoaxial or polyaxial pedicle screw and additional screw insertion at the level of fracture, in lumbar burst fracture: An experimental study. *Indian J Orthop.* 2012;46:395-401.
- Basaran R, Efendioglu M, Kaksi M, et al. Finite Element Analysis of Short-Versus Long-Segment Posterior Fixation for Thoracolumbar Burst Fracture. *World Neurosurg.* 2019;128:e1109-e1117.
- Bolesta MJ, Caron T, Chinthakunta SR, et al. Pedicle screw instrumentation of thoracolumbar burst fractures: Biomechanical evaluation of screw configuration with pedicle screws at the level of the fracture. *Int J Spine Surg.* 2012;6:200-205.
- El-Shehaby A, Saoud K, Elayouty A. Comparison of long segment fixation versus short segment fixation with pediclescrews at the level of the fracture in the management of Thoracolumbar fractures. *Egyptian Spine Journal.* 2013;5:47-52.
- Dobran M, Nasi D, Brunozzi D, et al. Treatment of unstable thoracolumbar junction fractures: short-segment pedicle fixation with inclusion of the fracture level versus long-segment instrumentation. *Acta Neurochir (Wien).* 2016;158:1883-1889.
- Güven O, Kocaoglu B, Bezer M, et al. The use of screw at the fracture level in the treatment of thoracolumbar burst fractures. *J Spinal Disord Tech.* 2009;22:417-421.
- Pellisé F, Barastegui D, Hernandez-Fernandez A, et al. Viability and long-term survival of short-segment posterior fixation in thoracolumbar burst fractures. *Spine J.* 2015;15:1796-1803.
- El Behairy HF, M Abdelaziz A, Saleh AK, et al. Short-Segment Fixation of Thoracolumbar Fractures with Incorporated Screws at the Level of Fracture. *Orthop Surg.* 2020;12:170-176.
- Ye C, Luo Z, Yu X, et al. Comparing the efficacy of short-segment pedicle screw instrumentation with and without intermediate screws for treating unstable thoracolumbar fractures. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e7893.
- Li J, Liu L. Comparison of short-segment versus long-segment fixation for the treatment of thoracolumbar burst fracture: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2017;10:1750-1762.
- Biakto KT, Usman MA, Limoa W, et al. Comparison between short segment pedicle screw fixation and long segment pedicle screw fixation for treatment of neglected single level thoracolumbar burst fracture. *International Journal of Surgery Open.* 2020;26:145-9.

The Effect of Microsatellite Instability on Clinicopathological Data and Survival in Colorectal Cancer

Kolorektal Kanserde Mikrosatellit Instabilitesinin Klinikopatolojik Veriler ve Sağkalım Üzerine Etkisi

Meriç Emre Bostancı¹, Murat Can Mollaoğlu¹, Hatice Özer², Kürşat Karadayı³

¹Sivas Numune Hospital, Clinic of Surgical Oncology, Sivas, Turkey

²Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Sivas, Turkey

³Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of Surgical Oncology, Sivas, Turkey

Abstract

Objectives: Colorectal cancer is known as the third most common type of cancer worldwide. The microsatellite instability (MSI) pathway is effective in the development of 15-20% of colorectal cancers. MSI is mainly caused by mutational inactivation of one of the four main *MMR* genes (MSH2, MLH1, MSH6 or PMS2). This study was planned to investigate clinicopathological features of MSI in colorectal cancer and its effect on prognosis. For this purpose, demographic and clinicopathological data of patient groups with MSI and microsatellite stability (MSS) were compared.

Materials and Methods: In this study, the pathology reports of 109 patients who were diagnosed with colorectal cancer and were operated on between 01.01.2015 and 01.01.2019 in the Surgery Oncology Clinic of Cumhuriyet University Medical Faculty Hospital were analyzed retrospectively. MLH-1, MSH-2, MSH-6, and PMS-2 antibodies were evaluated together with demographic and histopathological features and survival time of the patients.

Results: The histological grade distribution difference between the MSS and MSI groups was not statistically significant ($p=0.838$). Mostly observed T-stage was T3 in both groups, and the differences between the groups were not statistically significant ($p=0.405$). Regarding the N stage, N0 was more common in MSS and N2 in MSI; however, no significant difference was observed between the two groups ($p=0.844$). Lymphovascular invasion (LVI) was not observed in most cases in both groups, and the differences between the groups were not statistically significant ($p=0.493$). Perineural invasion (PNI) was present in most cases in both groups, and the differences between the groups were not statistically significant ($p=0.987$). Survival rates according to the groups were evaluated using the Kaplan Meier test, and no statistically significant difference was found in the 2-year survival rates ($p>0.05$).

Conclusion: In this study, the relationship of MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2's immunohistochemical expression with clinicopathological parameters and survival in patients with colorectal cancer was investigated. According to study results, the losses of expression in the cases were 13.7% for MLH1, 9.1% for MSH2, 12.8% for MSH6, and 14.6% for PMS2. Although it was not statistically significant in the study, we think that the survival rate is higher in cases with MSI. However, there was no statistical difference in MSI in terms of gender, age, grade, localization, LVI, and PNI. More parameters should be studied to detect MSI.

Key Words: Colorectal Cancer, Microsatellite Instability, Microsatellite Stability

Öz

Amaç: Kolorektal kanserler tüm dünyada en yaygın görülen üçüncü kanser türü olarak bilinmektedir. Mikrosatellit instabilite (MSİ) yolağı kolorektal kanserlerin %15-20'sinin gelişiminde etkilidir. MSİ, esas olarak dört ana *MMR* genlerinden birinin (MSH2, MLH1, MSH6 veya PMS2) mutasyonla inaktivasyonundan kaynaklanır. Bu çalışma kolorektal kanserde MSİ'nin klinikopatolojik özellikler ve prognoz üzerine etkisini araştırmak için planlandı. Bu amaçla; MSİ ve mikrosatellit stabilite (MSS) hasta gruplarına ait demografik ve klinikopatolojik veriler karşılaştırıldı.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Meriç Emre Bostancı

Sivas Numune Hospital, Clinic of Surgical Oncology, Sivas, Turkey

Phone: +90 506 302 20 72 E-mail: drmericembostanci@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0429-9834

Received/Geliş Tarihi: 20.09.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 04.07.2022

©Copyright 2022 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.



Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, çalışma grubu olarak Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Cerrahi Onkoloji Kliniği'nde 01.01.2015-01.01.2019 tarihleri arasında kolorektal kanser tanısı almış ve opere edilmiş 109 hastaya ait patoloji raporları retrospektif olarak incelendi. MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2 antikorları, hastaların demografik ve histopatolojik özellikleriyle ve sağkalım süreleriyle birlikte değerlendirildi.

Bulgular: MSS ve MSI grupları arasındaki histolojik derece dağılım farkı istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0,838$). Her iki grupta da T-evresi çoğunlukla T3 olup, gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,405$). N evresi de MSS'de N0, MSI'de ise N2 çoğunlukta idi ve her iki grup arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,844$). Lenfovasküler invazyon (LVI) her iki grupta da olguların çoğunluğunda olmayıp, gruplar arasındaki farklılıklar da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,493$). Perinöral invazyon (PNI) her iki grupta da olguların çoğunluğunda var iken, gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,987$). Gruplara göre sağkalım oranları Kaplan-Meier testi ile değerlendirildiğinde 2 yıllık sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Olgularımız arasında ekspresyon kaybı MLH1 için %13,7, MSH2 için %9,1, MSH6 için %12,8 ve PMS2 için %14,6 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda MSI gösteren olgularda, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sağ kalım oranının yüksek olduğunu düşünüyoruz. Ancak MSI için cinsiyet, yaş, grade, lokalizasyon, LVI, PNI açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. MSI tespit etmek için daha çok parametrenin çalışılması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal Kanser, Mikrosatellit İnstabilitesi, Mikrosatellit Stabilitesi

Introduction

Colorectal cancers are the third most common type of cancer worldwide; regarding cancer-related deaths, it ranks second among the deadliest cancer types in both sexes (1). The mortality due to malignant tumors developing in the gastrointestinal tract is estimated to be higher than the mortality of cardiovascular diseases in the coming years (2).

Colorectal cancer occurs through several mechanisms that lead to the transformation of normal mucosa into adenoma and then carcinoma. The defined molecular pathways are microsatellite instability (MSI) pathway, chromosomal instability pathway, and CpG island methylator phenotype pathway (3). The chromosomal instability pathway mainly depends on the mutations in the APC gene of the fifth chromosome (5q21). This mutation is thought to be the earliest event in colorectal cancer initiation and progression. The MSI pathway is effective in the development of 15-20% of colorectal cancers (4). Microsatellites are repetitive DNA sequences of one to four base pairs distributed throughout the human genome (5). The CpG island methylator phenotype is associated with the transcriptional inactivation of tumor suppressor genes in neoplasia. Short repeating nucleotide sequences distributed throughout the genome are called microsatellites. Errors that occur during repetitions are recognized and repaired by the DNA mismatch repair system (MMR). MSI reflects the failure of the MMR system in recognizing and repairing errors (6). Somatic mutations and hypermethylation in the MMR system are responsible for 15% of sporadic colorectal cancers. The human MMR system consists of MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1, and PMS2 proteins. MSI is mainly caused by the mutational inactivation of one of the four main DNA MMR genes (MSH2, MLH1, MSH6, or PMS2) (5,7). Colorectal cancers are divided into three groups in terms of MSI. Tumors showing MSI in >30-40% of the investigated loci are called MSI-High (MSI-H). Tumors with MSI in <30-40% of the investigated loci

are called Low-Level MSI (MSI-L). Tumors in which no MSI is detected in any locus are called microsatellite stable (MSS) (8). MSI are important prognostic markers and have been defined as a favorable prognostic factor in colorectal cancers (9,10). MSI-H tumors have been suggested to have a better prognosis because the likelihood of metastasis is less (11,12). MSI-H tumors are mostly localized in the right colon and have mucinous features histopathologically (13).

This study was planned to investigate clinicopathological features of MSI in colorectal cancer and its effect of on prognosis. For this purpose, demographic and clinicopathological data of patient groups with MSI and MSS were compared.

Materials and Methods

Ethical approval was obtained from the ethics commission of the Sivas Cumhuriyet University where the study was conducted (2022-04/24 number and 27.04.2022 date).

In this study, the pathology reports of 109 patients diagnosed with colorectal cancer and operated between 01.01.2015 and 01.01.2019 in the Surgery Oncology Clinic of Sivas Cumhuriyet University Medical Faculty Hospital were retrospectively analyzed.

Patients' age at diagnosis, gender, tumor localization, lymph node status, histological type, degree of differentiation, T-stage, lymphovascular invasion, and perineural invasion were evaluated. Immunohistochemically detected MLH-1, MSH-2, MSH-6, and PMS-2 antibodies than are used to identify MSI, the demographic and histopathological characteristics of the patients, and their survival period were evaluated together.

Statistical Analysis

All analyzes were performed in SPSS 17.0 for Windows and the confidence interval was taken as 95%. Nominal and ordinal parameters were defined by frequency analysis, and age, which is the only numerical measurement value of the study, was defined

by mean and standard deviation (SD). Chi-square similarity ratio and chi-square test were employed for the differentiation of categorical data. The Kolmogorov-Smirnov test was used to confirm that age showed had a normal distribution.

Results

The ages of 109 patients were ranged between 49 and 81, with a mean age \pm SD of 70.51 ± 6.41 years. Forty (36.6%) of the cases were female and 69 (63.3%) were male.

Regarding the nuclear expression of MMR proteins, MSS was detected in 83 cases (76.1%), whereas MSI was detected in 26 cases (23.8%). The expression patterns and distributions of MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 proteins of the cases are given in Table 1. The examples of MMR proteins' immunoreaction patterns are given in Figure 1.

Regarding the tumor grade, 36 cases (33.0%) were grade 1 (G1), and 73 (66.9%) were grade 2 (G2). T-stage of the tumor was distributed as T3 in 72 cases (66.0%), followed by T4 in 24 (22.0%) and T2 in 13 (11.9%) cases. Regarding the N stage showing lymph node involvement of the cases, 52 cases (47.7%) were in N0, 31 (28.4%) in N1, and 26 (23.8%) in N2. Lymphovascular invasion was detected in 36 (33.0%) and perineural invasion in 59 (54.1%) patients.

Regarding the relationships of MSS and MSI with clinicopathological parameters; The mean age was 70.0 in the MSS group and 70.5 in the MSI group, and the difference between the groups was not significant ($p > 0.05$). Males were in the majority in both MSS and MSI groups, and the differences according to gender were not significant ($p = 0.091$). The most common histological grade was G2 in both MSS and MSI groups. Besides, the histological grade distribution difference between the MSS and MSI groups was not statistically significant ($p = 0.838$). Mostly observed T-stage was T3 in both groups, and the differences between the groups were not statistically significant ($p = 0.405$). Regarding the N stage, N0 was more common in MSS

and N2 in MSI; however, no significant difference was observed between the two groups ($p = 0.844$). Lymphovascular invasion (LVI) was not observed in most cases in both groups, and the differences between the groups were not statistically significant ($p = 0.493$). Perineural invasion (PNI) was present in most cases in both groups, and the differences between the groups were not statistically significant ($p = 0.987$) (Table 2). The mean tumor size was 5.2 cm in the MSS group and 4.6 cm in the MSI group, and the difference between the groups was not statistically significant ($p = 0.452$).

Out of 83 cases with MSS, 16 deaths occurred in 2 years, and 67 cases (80.7%) survived, the mean survival time was found to be 21.1 ± 0.69 months. Whereas out of 26 cases with MSI, 6 deaths occurred, and 20 cases (76.9%) survived, the mean survival time was found to be 21.7 ± 1.05 months (Table 3). Survival rates according to the groups were evaluated using the Kaplan-Meier test, and no statistically significant difference was found between the 2-year survival rates ($p > 0.05$) (Figure 2).

It was found that there was no progression in 65 (78.3%) of the 83 cases showing MSS; progression was observed in 18 cases; the average survival period was 23.5 ± 0.25 months. It was found that there was no progression in 22 of the 26 cases showing MSI (84.6%); progression was observed in 4 cases; the average survival time was 23.1 ± 0.63 months (Table 4). When the survival rates were evaluated according to the groups, there was no statistically significant difference between the 2-year survival rates ($p > 0.05$) (Figure 3).

Discussion

Colorectal cancer is the second most common cancer in women after breast cancer and the third most common in men after lung and prostate cancers (14). The mean age of incidence is 62, and the risk group is 60-79-year-olds (15). MSI are sporadic or inherited defects in DNA repair genes (16).

Table 1: Immunohistochemical evaluation of MMR proteins' nuclear expressions

| MLH 1 | MSH 2 | MSH 6 | PMS 2 | MSS or MSI | Number of cases | Percentage |
|-------|-------|-------|-------|------------|-----------------|------------|
| + | + | + | + | MSS | 83 | 76.1 |
| - | + | + | - | MSI | 5 | 4.5 |
| + | + | + | - | MSI | 2 | 1.8 |
| + | - | - | + | MSI | 1 | 0.9 |
| + | + | - | + | MSI | 5 | 4.5 |
| - | - | + | + | MSI | 4 | 3.6 |
| - | - | + | - | MSI | 1 | 0.9 |
| - | - | - | - | MSI | 4 | 3.6 |
| + | + | - | - | MSI | 3 | 2.7 |
| - | + | - | - | MSI | 1 | 0.9 |

MSS: Microsatellite stability, MSI: Microsatellite instability, MMR: Mismatch repair system

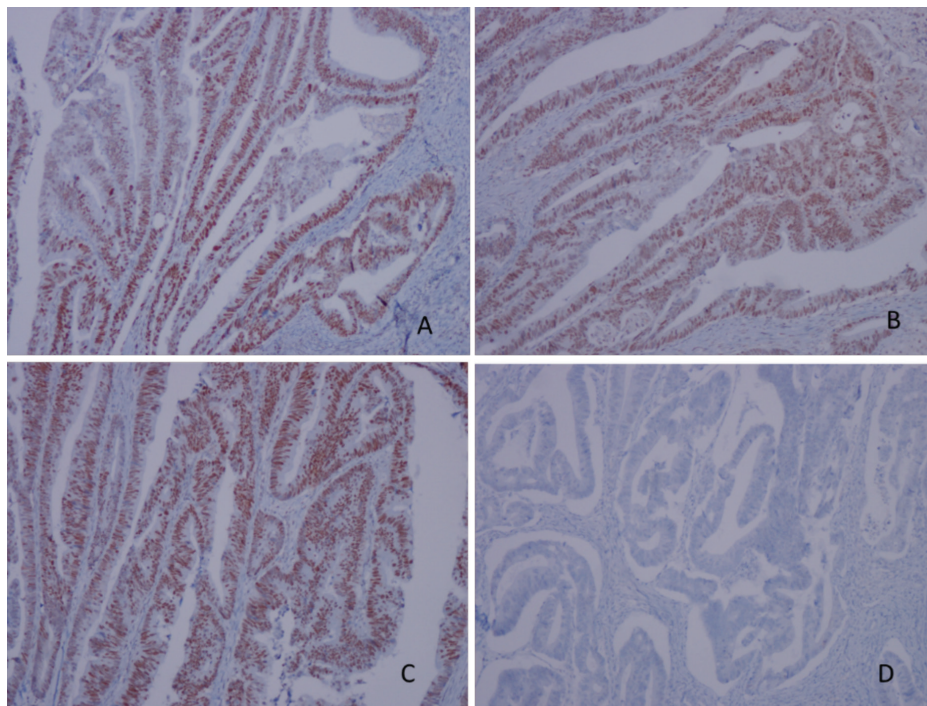


Figure 1: Immunoreactions patterns of MMR proteins magnified by 100, (A: MSH2 expression, B: PMS2 expression, C: MLH1 expression, D: MSH6 expression loss)

MMR: Mismatch repair system

| | | MSS | | MSI | | p-value |
|-------------------------|------------------|-------|---------|-------|---------|---------|
| | | Count | Row N % | Count | Row N % | |
| Gender | Male | 56 | 81.2% | 13 | 18.8% | 0.091 |
| | Female | 27 | 67.5% | 13 | 32.5% | |
| Grade | 1 | 28 | 77.7% | 8 | 22.2% | 0.838 |
| | 2 | 55 | 75.3% | 18 | 24.7% | |
| Localization | Right column | 21 | 77.8% | 6 | 22.2% | 0.516 |
| | Left column | 25 | 69.4% | 11 | 30.6% | |
| | Rectosigmoid | 15 | 71.4% | 6 | 28.5% | |
| | Rectum | 15 | 88.2% | 2 | 11.8% | |
| | Transverse colon | 7 | 87.5% | 1 | 12.5% | |
| T | T 2 | 11 | 84.6% | 2 | 15.3% | 0.405 |
| | T 3 | 56 | 77.7% | 16 | 22.2% | |
| | T 4 | 16 | 66.6% | 8 | 33.3% | |
| N | N 0 | 41 | 78.8% | 11 | 21.1% | 0.844 |
| | N 1 | 25 | 80.6% | 6 | 19.3% | |
| | N 2 | 17 | 65.3% | 9 | 34.6% | |
| Lymphovascular invasion | Yes | 29 | 80.5% | 7 | 19.4% | 0.493 |
| | No | 54 | 74.0% | 19 | 26.0% | |
| Perineural invasion | Yes | 45 | 76.2% | 14 | 23.7% | 0.987 |
| | No | 38 | 76.0% | 12 | 24.0% | |
| Two-year survival | Alive | 67 | 77.0% | 20 | 22.9% | 0.674 |
| | Ex | 16 | 72.7% | 6 | 27.2% | |

MSS: Microsatellite stability, MSI: Microsatellite instability

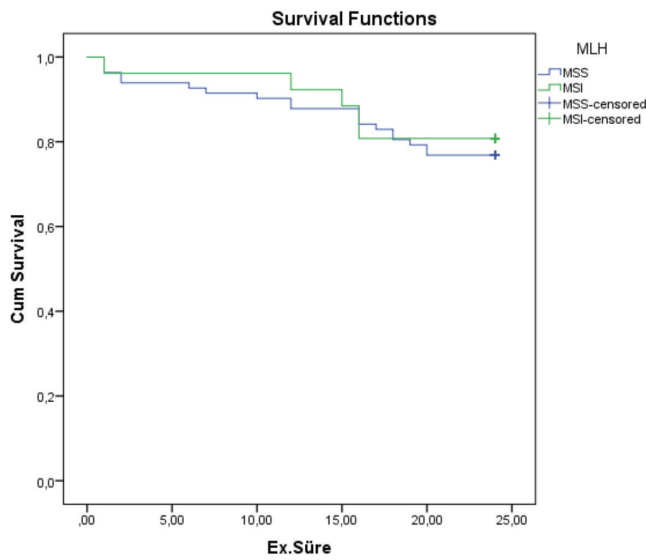


Figure 2: Comparison of 2-year survival rates of the groups with MSS and MSI

MSS: Microsatellite stable, MSI: Microsatellite instability

Colon cancers with MSI show different clinical and pathological features. MSI is detected in more than 90% of patients with hereditary non-polyposis colorectal cancer and approximately 15% of sporadic colorectal cancers (17,18). Sporadic colorectal cancers are much more common than hereditary forms, so most tumors with MSI are sporadic tumors (19).

Knowing the presence of MSI in patients with colorectal cancer is important for prognosis, treatment, and family guidance (16). Studies have shown that tumors with MSI cause fewer lymph nodes and distant organ metastases than those without MSI, even if they have a better prognosis and advanced stages (20,21).

The immunohistochemical technique is 94% sensitive in detecting germline mutations in DNA MMR proteins for MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 (22,23). Negativity in at least one of the antibodies is considered as MSI (24).

In the literature, immunohistochemical staining loss is mostly observed in MLH1 and PMS2 among the four proteins

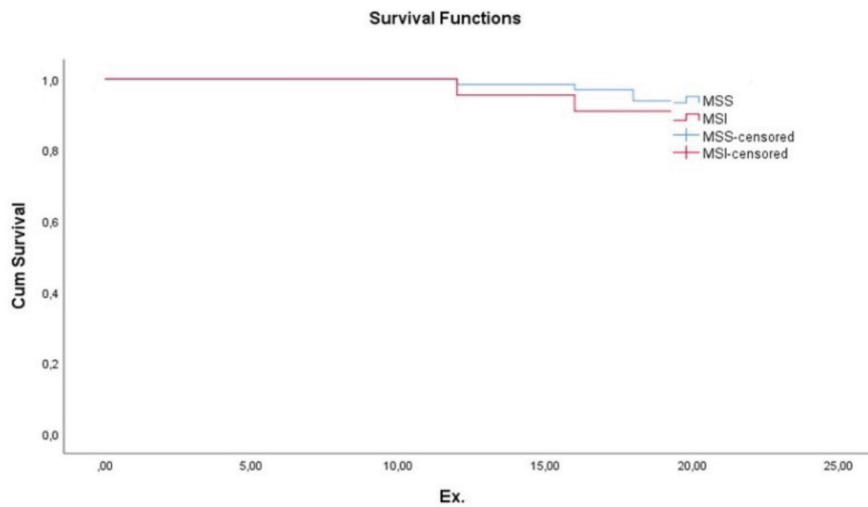


Figure 3: Progression-free survival graph based on MS status

Table 3: Survival analysis according to microsatellite status

| MS status | N | Ex | Living | Survival rate | Average survival time | 95% Confidence interval lower-upper |
|-----------|----|----|--------|---------------|-----------------------|-------------------------------------|
| MSS | 83 | 16 | 67 | 80.7% | 21.1±0.69 | 19.72-22.44 |
| MSI | 26 | 6 | 20 | 76.9% | 21.7±1.05 | 19.64-23.75 |

MSS: Microsatellite stability, MSI: Microsatellite instability

Table 4: Progression-free survival analysis according to MS status

| MS status | N | Progression Yes | Progression None | Survival rate | Average survival time | 95% Confidence interval lower-upper |
|-----------|----|-----------------|------------------|---------------|-----------------------|-------------------------------------|
| MSS | 83 | 18 | 65 | 78.3% | 23.5±0.25 | 22.95-24.12 |
| MSI | 26 | 4 | 22 | 84.6% | 23.1±0.63 | 22.84-24.01 |

MSS: Microsatellite stability, MSI: Microsatellite instability

(22,25). The negativity of all four antibodies was reported as 1.4% (22). In this study, the loss was mostly observed in PMS2 (14.6%), followed by MLH1 (13.7%) and MSH6 (12.8%). The least negativity was observed in MSH2 (9.1%). The negativity of all four antibodies was observed in 4 cases in this study, which is 3.6%, slightly higher than the rate stated in the literature.

In the study of Karahan et al. (26), consisting of 186 cases, the loss of MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 was found to be correlated with poor differentiation and mucinous histology. Mucinous components, lymphovascular invasion, and intense intratumoral lymphocyte infiltration were more common in cases with loss of MLH1 and PMS2. There was no correlation between the localization and MLH1 and MSH2 negativity. All four antibodies were found to be negative in 2 cases (26).

DNA-MMR enzymes work in pairs. When the MLH1 function is impaired, the immunoreactivity of PMS2 is impaired, and when the function of MSH2 is impaired, MSH6's immunoreactivity is impaired (14). In this study, the loss of PMS2 expression was observed in 11 of 15 cases evaluated as MLH1 focal and negative. MSH6 expression loss was observed in 5 of 10 cases with MSH2 loss.

In this study, MSI was detected in 23.9% of the cases. Regarding the results of studies in the literature, MSI has been detected in a wide range of 9–28% due to various variables and limitations. In this context, the rate of the cases with MSI seems compatible with these data (27,28).

Some studies supporting MSI as a positive predictor in patients with colorectal cancer have been reported (29,30). Although MSI tumors are mucinous adenocarcinoma type and tend to be poorly differentiated, stage-specific survival rates are higher (31). In a study, MSI status was investigated in 91 patients with rectal cancer, and it was shown that disease-free survival and overall survival rates were higher in patients with MSI. On the other hand, another study including 181 patients reported that the MSI status of the patients with sporadic colorectal cancer did not make a statistically significant difference for prognosis (32–34). A cohort study consisting of 738 patients suggested that MSI has a positive contribution to metastasis-free survival (35). The current study showed that MSI status did not affect 2-year survival of the patients with colorectal cancer.

In a study conducted by Goldstein et al. (36) with 55 MSI cases, the mean age of the cases was 67. On the other hand, the mean age of patients with MSI was 70.5 in this study, slightly above the average reported in the literature.

Poor differentiation, in other words, high histological grade, is another histopathological parameter associated with MSI in the literature (37,38). Xiao et al. (28) found that poor differentiation was more common in MSI tumors compared to MSS tumors. In their study investigating the effects of histological grade and

MSI status on survival on colorectal carcinoma, Rosty et al. (25) reported that MSI was more common in high-grade tumors than low-grade tumors.

MSI colorectal cancers tend to be poorly differentiated (27). In this study, grade 2 patients were in the majority in both MSI and MSS groups, but no statistical difference was found between the two groups according to grade.

In the literature, the presence of MSI is associated with clinical parameters such as female sex and right colon location (39,40). The study conducted by Batur et al. (41) on 145 cases showed that the tumor of the cases with MSI was more frequently located in the right colon, and there was a significant relationship between MSI and the female sex. In our study, no significant relationship was found between MSI and the tumor localization in the right colon; therefore, it differs from the literature in terms of tumor localization. Regarding gender, half of the MSI cases were male, and the other half were female. There was no significant relationship between MSI and gender.

In our study, LVI was detected in 32.1% of the cases. A significant correlation was observed between the advanced T-stage and the advanced N stage. In this respect, it is in line with the literature. In a study conducted by Parc et al. (40), MSI was detected in 17% of the cases, and no significant difference was observed between the MSI and MSS groups in terms of age, LVI, and PNI. Consistent with these results, there was no significant difference in LVI and PNI between patients with MSI and MSS in this study.

Study Limitations

Our study has some limitations. First, it was a retrospective data collection study. Due to its retrospective nature, we used short-term survival analyses due to the lack of data. Second, our study was single-center. Third the low number of patients in our study.

Conclusion

In this study, the relationship of MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2's immunohistochemical expression with clinicopathological parameters and survival in patients with colorectal cancer was investigated. According to study results, the losses of expression in the cases were 13.7% for MLH1, 9.1% for MSH2, 12.8% for MSH6, and 14.6% for PMS2. Although it was not statistically significant in the study, we think that the survival rate is higher in cases with MSI. However, there was no statistical difference in MSI according to gender, age, grade, localization, LVI, PNI. More parameters should be studied to detect MSI.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethical approval was obtained from the ethics commission of the Sivas Cumhuriyet University where the study was conducted, (2022-04/24 number and 27.04.2022 date).

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: M.E.B., M.C.M., K.K., Concept: M.E.B., M.C.M., H.Ö., K.K., Design: M.E.B., H.Ö., Data Collection or Processing: M.E.B., M.C.M., H.Ö., K.K., Analysis or Interpretation: M.E.B., M.C.M., H.Ö., K.K., Literature Search: M.E.B., M.C.M., K.K., Writing: M.E.B., H.Ö., K.K.

Conflict of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Financial Disclosure: The authors received no financial support for the research of this article.

References

- Granados-Romero JJ, Valderrama-Treviño AI, Contreras- Flores EH, et al. Colorectal cancer: A review. *Int J Res Med Sci.* 2017;5:4667-4676.
- World Health Organization. Cancer. September 12, 2018. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> Accessed December 28, 2019.
- Wang JY, Wang YH, Jao SW, et al. Molecular mechanisms underlying the tumorigenesis of colorectal adenomas: correlation to activated K-ras oncogene. *Oncol Rep.* 2006;16:1245-1252.
- Carethers JM, Smith EJ, Behling CA, et al. Use of 5-fluorouracil and survival in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2004;126:394-401.
- De' Angelis GL, Bottarelli L, Azzoni C, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Acta Biomed.* 2018;89:97-101.
- Al-Sohaily S, Biankin A, Leong R, et al. Molecular pathways in colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27:1423-1431.
- Yamamoto H, Imai K. Microsatellite instability: an update. *Arch Toxicol.* 2015;89:899-921.
- Jass JR. HNPCC and sporadic MSI-H colorectal cancer: a review of the morphological similarities and differences. *Fam Cancer.* 2004;3:93-100.
- Jess P, Hansen IO, Gomborg M, et al. A nationwide Danish cohort study challenging the categorisation into right-sided and left-sided colon cancer. *BMJ Open.* 2013;3:1-7.
- Parc Y, Gueroult S, Mourra N, et al. Prognostic significance of microsatellite instability determined by immunohistochemical staining of MSH2 and MLH1 in sporadic T3N0M0 colon cancer. *Gut.* 2004;53:371-375.
- Meyers M, Hwang A, Wagner MW, et al. Role of DNA mismatch repair in apoptotic responses to therapeutic agents. *Environ Mol Mutagen.* 2004;44:249-264.
- Ilyas M, Straub J, Tomlinson IP, et al. Genetic pathways in colorectal and other cancers. *Eur J Cancer.* 1999;35:1986-2002.
- Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM, et al. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology.* 2007;133:48-56.
- Ismael NE, El Sheikh SA, Talaat SM, et al. Mismatch Repair Proteins and Microsatellite Instability in Colorectal Carcinoma (MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2): Histopathological and Immunohistochemical Study. *Open Access Maced J Med Sci.* 2017;5:9-13.
- Rosai J. *Gastrointestinal Tract.* In: Rosai J, editor. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. China: Elsevier Saunders; 2011. p. 731-803.
- Gupta S, Ashfaq R, Kapur P, et al. Microsatellite instability among individuals of Hispanic origin with colorectal cancer. *Cancer.* 2010;116:4965-4972.
- Haydon AM, Jass JR. Emerging pathways in colorectal-cancer development. *Lancet Oncol.* 2002;3:83-88.
- Hampel H, Frankel W, Panescu J, et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res.* 2006;66:7810-7817.
- Lawes DA, SenGupta S, Boulos PB. The clinical importance and prognostic implications of microsatellite instability in sporadic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29:201-212.
- Scartozzi M, Bianchi F, Rosati S, et al. Mutations of hMLH1 and hMSH2 in patients with suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer: correlation with microsatellite instability and abnormalities of mismatch repair protein expression. *J Clin Oncol.* 2002;20:1203-1208.
- Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:261-268.
- Yuan L, Chi Y, Chen W, et al. Immunohistochemistry and microsatellite instability analysis in molecular subtyping of colorectal carcinoma based on mismatch repair competency. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:20988-21000.
- Shia J, Zhang L, Shike M, et al. Secondary mutation in a coding mononucleotide tract in MSH6 causes loss of immunoreactivity of MSH6 in colorectal carcinomas with MLH1/PMS2 deficiency. *Mod Pathol.* 2013;26:131-138.
- Kim JH, Kang GH. Molecular and prognostic heterogeneity of microsatellite-unstable colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20:4230-4243.
- Rosty C, Clendenning M, Walsh MD, et al. Germline mutations in PMS2 and MLH1 in individuals with solitary loss of PMS2 expression in colorectal carcinomas from the Colon Cancer Family Registry Cohort. *BMJ Open.* 2016;6:e010293.
- Karahan B, Argon A, Yıldırım M, et al. Relationship between MLH-1, MSH-2, PMS-2, MSH-6 expression and clinicopathological features in colorectal cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8:4044-4053.
- Alexander J, Watanabe T, Wu TT, et al. Histopathological identification of colon cancer with microsatellite instability. *Am J Pathol.* 2001;158:527-535.
- Xiao H, Yoon YS, Hong SM, et al. Poorly differentiated colorectal cancers: correlation of microsatellite instability with clinicopathologic features and survival. *Am J Clin Pathol.* 2013;140:341-347.
- Thibodeau SN, French AJ, Cunningham JM, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer: different mutator phenotypes and the principal involvement of hMLH1. *Cancer Res.* 1998;58:1713-1718.
- Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, et al. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2009;45:1890-1896.
- Halling KC, French AJ, McDonnell SK, et al. Microsatellite instability and 8p allelic imbalance in stage B2 and C colorectal cancers. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1295-1303.
- Kurzawski G, Suchy J, Debnik T, Kładny J, Lubiński J. Importance of microsatellite instability (MSI) in colorectal cancer: MSI as a diagnostic tool. *Ann Oncol.* 2004;5:283-284.
- Kahlenberg MS, Sullivan JM, Witmer DD, et al. Molecular prognostics in colorectal cancer. *Surg Oncol.* 2003;12:173-186.
- Salahshor S, Kressner U, Fischer H, et al. Microsatellite instability in sporadic colorectal cancer is not an independent prognostic factor. *Br J Cancer.* 1999;81:190-193.
- Yu Y, Carey M, Pollett W, Green J, Dicks E, Parfrey P, Yilmaz YE, Savas S. The long-term survival characteristics of a cohort of colorectal cancer patients and base line variables associated with survival outcomes without time-varying effects. *BMC Med.* 2019;17:150.
- Goldstein J, Tran B, Ensor J, et al. Multicenter retrospective analysis of metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability (MSI-H). *Ann Oncol.* 2014;25:1032-1038.

37. Seppälä TT, Böhm JP, Friman M, et al. Combination of microsatellite instability and BRAF mutation status for subtyping colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015;112:1966-1975.
38. Karahan B, Argon A, Yıldırım M, et al. Relationship between MLH-1, MSH-2, PMS-2,MSH-6 expression and clinicopathological features in colorectal cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8:4044-4053.
39. Lin CC, Lai YL, Lin TC, et al. Clinicopathologic features and prognostic analysis of MSI-high colon cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27:277-286.
40. Parc Y, Gueroult S, Mourra N, et al. Prognostic significance of microsatellite instability determined by immunohistochemical staining of MSH2 and MLH1 in sporadic T3N0M0 colon cancer. *Gut*. 2004;53:371-375.
41. Batur S, Vuralli Bakkaloglu D, Kepil N, et al. Microsatellite instability and B-type Raf proto-oncogene mutation in colorectal cancer: Clinicopathological characteristics and effects on survival. *Bosn J Basic Med Sci*. 2016;16:254-260.

Kienböck Hastalığı'nda Skafokapitat Artrodez Sonuçları

Results of Scaphocapitate Arthrodesis in Kienböck Disease

© Kenan Güvenç¹, © Zeynel Mert Asfuroğlu², © Erdem Ateş³, © Metin Manouchehr Eskandari²

¹Eskişehir Şehir Hastanesi, El Cerrahisi Kliniği, Eskişehir, Türkiye

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, El Cerrahisi Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada Lichtman sınıflamasına göre evre 3b ve 3c Kienböck hastalığında skafokapitat artrodez cerrahi tedavi sonuçlarının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya skafokapitat artrodez yapılmış olan 11 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 41 idi. Beş hastada lunatum eksizyonu yapılırken, 6'sında yapılmadı. İki hastada tek vida, 9 hastada iki vida ile tespit yapıldı. Ortalama takip süreleri 18,6 (12-37) ay olan hastaların son kontrollerinde her iki elin kavrama ve anahtar çimdikleme kuvvetleri ve el bilek hareket aralıkları kaydedildi. Ameliyat olan tarafa yönelik Quick Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (QDASH) skoru, Mayo el bilek skoru ve VAS skalaları değerlendirildi ve kaydedildi. Direkt radyografi ile kaynama, kapitatunun proksimal göçü ve eklem dejenerasyonu durumu değerlendirildi.

Bulgular: Ameliyat sonrası ortalama VAS skoru 2,81, ortalama QDASH skoru 14'tü. Ortalama Mayo el bilek skoru 63,63 idi. Ameliyat sonrası ortalama el bilek fleksiyonu 14,54, ekstansiyonu 34,72 derece idi. Ameliyatsız tarafla karşılaştırıldığında fleksiyonda %81 azalma, ekstansiyonda ise %50,4 azalma vardı. Ameliyat olan tarafta ortalama kavrama gücü 15,51 kg, çimdikleme gücü 5,63 kg idi. Ameliyat olmayan tarafla karşılaştırıldığında kavrama gücünde anlamlı fark varken ($p=0,011$) çimdikleme gücü değerlerinde anlamlı bir fark yoktu ($p=0,417$). Radyografik olarak tüm hastalarda kaynama gerçekleşmişti, kapitatunun proksimal göçü yoktu ve eklem dejenerasyon bulgusu saptanmadı.

Sonuç: Skafokapitat artrodez sonrası el bileği eklem hareketlerinde belirgin azalma olur. Buna rağmen korunan hareket aralığı işlevsellik için yeterli düzeyde kalır. Ağrı belirgin olarak azaldığından klinik sonuçları tatmin edicidir. Bu yöntem düşük komplikasyon ve yüksek kaynama oranı ile evre 3b ve 3c Kienböck hastalığında geçerli bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar Kelimeler: Kienböck Hastalığı, Skafokapitat Artrodez, Lichtman Sınıflaması

Abstract

Objectives: In this study, it was aimed to evaluate the surgical treatment results of scaphocapitate arthrodesis in Lichtman classification stage 3b and 3c Kienböck disease.

Materials and Methods: Eleven patients who had undergone scaphocapitate arthrodesis were included in the study. The mean age of the patients was 41 years. Lunatum was excised in 5 patients and preserved in 6 patients. Fixation was performed with a single screw in 2 patients and with two screws in 9 patients. The mean follow-up time was 18.6 months. Grip and key pinch strengths and wrist range of motion of both hands were recorded at the last follow-up. Quick Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (QDASH) score, Mayo wrist score and VAS scales for the operated side were also evaluated and recorded. In direct radiographs, bony union, proximal migration of the capitate and joint degeneration were evaluated.

Results: The mean postoperative VAS score was 2.81, and the mean QDASH score was 14. The average Mayo wrist score was 63.63. Postoperative mean wrist flexion was 14.54 degrees and extension was 34.72 degrees. Compared to the non-operated side, there was an 81% reduction in flexion and a 50.4% reduction in extension. The mean grip strength was 15.51 kg and pinch strength was 5.63 kg on the operated side. There was a significant difference in grip strength ($p=0.011$) compared to the non-operated side, but there was no significant difference in pinch strength

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Kenan Güvenç

Eskişehir Şehir Hastanesi, El Cerrahisi Kliniği, Eskişehir, Türkiye

Tel.: +90 506 252 88 76 E-posta: guvenckenan@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3899-5782

Geliş Tarihi/Received: 21.03.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 16.08.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



values ($p=0.417$). Radiographically, union had occurred in all patients, there was no proximal migration of the capitatum, and no signs of joint degeneration were detected.

Conclusion: After scapocapitate arthrodesis, a significant decrease in wrist joint movements occurs. However, the maintained range of motion remains adequate for functionality. The clinical results are satisfactory as the pain is significantly reduced. This method is a valid treatment option in stage 3b and 3c Kienböck's disease with low complication and high union rate.

Key Words: Kienböck Disease, Scaphocapitate Arthrodesis, Lichtman Classification

Giriş

Kienböck hastalığı lunatumun avasküler nekrozudur ve el bilek ağrısı, el bilek ekleminde hareket kısıtlılığı, karpal instabilite ve kollapsa neden olan bir hastalıktır.

Kienböck hastalığının tedavisinin amacı hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak, ikincil karpal kollapsı ve kırık hasarını engellemektir. Tedavi lunat kollaps derecesi, karpal stabilite ve eklemlerde dejenerasyonun varlığına göre planlanmaktadır (1).

Lichtman evre 3b ve 3c Kienböck hastalığında distal radiusun skafoid fossasında artroz olmayan hastalarda kurtarıcı tedavi olarak skafokapitat artrodez, skafotrapeziotrapezoid artrodez ya da proksimal sıra karppektomi (PRC) tercih edilmektedir (2). PRK kavrama gücünde azalma ve uyumsuz olan radyokapitat eklemlerde artroz gelişme olasılığı bulunduğu için, 35-40 yaşından küçük hastalarda tercih edilmemektedir (3,4). Genç yaş ve özellikle güç gerektiren işlerde çalışan genç hastalarda, el bilek hareketlerini kısıtlasa da kavrama gücünü daha iyi koruduğu için skafokapitat artrodez daha iyi bir seçenektir (5).

Skafokapitat artrodez Pisano ve ark. (6) tarafından Kienböck hastalığının tedavisinde kullanılması önerilmiş ve Garcia-Elias ve ark. (7) tarafından biyomekanik incelenmesi yapılmıştır. Garcia-Elias ve ark. (7) çalışmalarında bu tekniğin radyoskafoid ve midkarpal eklemlerde dejeneratif değişikliklere neden olabileceğini göstermiştir (6). Fakat daha sonraki çalışmalarda cesaretlendirici sonuçlar elde edilmiştir (8,9).

Bu çalışmamızda evre 3b ve evre 3c hastalarında uyguladığımız skafokapitat artrodez sonuçlarını değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07/11/2018 tarihli 2018/445 no'lu karar numarasıyla etik kurul izni alındıktan sonra Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi El Cerrahisi Kliniği'nde Ekim 2015-Ekim 2018 tarihleri arasında Lichtman sınıflamasına göre evre 3b ve evre 3c olan ve açık yöntemle skafokapitat artrodez yapılan hastaların dosyaları geriye dönük olarak tarandı ve 18 hasta dosyası değerlendirildi. 18-65 yaş arası olan, son kontrolüne gelen, el-el bileğine başka bir travma nedeniyle operasyon yapılmamış 11 hasta çalışmaya dahil edildi. Lichtman sınıflaması Kienböck hastalığının evrenlenmesinde ve tedavi algoritmasının oluşturulmasında en

çok kullanılan sınıflamadır (Tablo 1). Lichtman sınıflamasına göre hastaların 9'u 3b, 2'si 3c evresindeydi. Bütün hastalarda el bilek ağrısı, eklem hareket aralığında (ROM) ve kavrama gücünde azalma şikayetleri vardı.

Cerrahi teknik olarak üçüncü metakarpı ortalamayan dorsal longitudinal kesi ile girildi. Dorsal kapsülotomy sonrası lunatum görüldü. Fragmantasyonu az ise lunatum korundu. Ciddi fragmantasyon veya radyolunat eklemlerde dejeneratif değişiklikler varsa lunatum eksize edildi. Skafokapitat eklem kırıkdağı temizlendi. Skafoid redükte edilerek kemik grefti uygulanmadan 1 veya 2 adet başsız kompresyon vidası ile tespit yapıldı. Dorsal kapsül ve ekstensor retinakulum tamir edildi.

Ameliyat sonrası kısa kol atel uygulandı ve parmak egzersizlerine hemen başlandı. Ameliyat sonrası 2. haftada kısa kol alçıya geçildi ve 6. haftada alçı sonlandırılarak bilekliğe geçildi ve ROM egzersizlerine başlandı.

Kontrolleri sırasında kaynamanın değerlendirilmesi X-ray ile, şüpheli olgularda bilgisayarlı tomografi ile yapıldı.

Hastaların son kontrollerinde her iki elin kavrama ve anahtar çimdikleme kuvvetleri ve el bilek ROM değerleri kaydedildi. Ameliyat olan tarafa yönelik Quick Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (QDASH) skoru, Mayo el bilek skoru ve görsel analog skala (VAS) skalaları değerlendirildi ve kaydedildi.

Araştırma verilerinin değerlendirilmesi SPSS 20.0 kullanılarak yapıldı. Araştırmanın tanımlayıcı verileri sayı, ortalama, standart sapma ve yüzde ile değerlendirildi. Normallik varsayımları test edildikten sonra ameliyatlı ve ameliyatsız ellere ait verilerin karşılaştırması için t-testinden faydalandı. Tüm testlerde p-değerinin 0.05 veya daha küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Tablo 1: Lichtman sınıflaması

| Lichtman evre | Tanımlama |
|---------------|--|
| Evre 1 | Normal X-ray, MRG'de lunatumda kemik iliği ödemi |
| Evre 2 | Lunatumda skleroz, kollaps yok |
| Evre 3a | Lunatumda kollaps, skafoid rotasyonu yok |
| Evre 3b | Lunatumda kollaps, skafoid rotasyonu mevcut |
| Evre 3c | Evre 2 veya 3a'ya ilave koronal planda lunatum kırığı |
| Evre 4 | Lunatum kollapsı ve radiokarpal ya da midkarpal artroz |

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

Onbir hasta (8 kadın-3 erkek) çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 41 (24-66) yıl idi. Yedi hastada baskın taraf, 4 hastada baskın olmayan taraf ameliyat edildi. Ameliyatta 5 hastada lunatum eksizyonu yapıldı, 6 hastada korundu. İki hastada tek vida, 9 hastada iki vida ile artrodez yapıldı (Şekil 1 ve 2).

Ortalama takip süresi 18,6 (12-37) aydı. Ameliyat sonrası ortalama VAS skoru 2,81, ortalama QDASH skoru 14'tü. Ortalama mayo el bilek skoru 63,63'tü. Ameliyat sonrası ortalama el bilek fleksiyonu 14,54, ekstansiyonu 34,72 derece idi. Ameliyatsız tarafla karşılaştırıldığında fleksiyonda %81 azalma, ekstansiyonda ise %50,4 azalma vardı. Ameliyat olan tarafta ortalama kavrama gücü 15,51 kg, çimdikleme gücü 5,63 kg idi. Ameliyat olmayan tarafla karşılaştırıldığında kavrama



Şekil 1: Evre 3b Kienböck hastalığı nedeniyle iki vida ile skafokapitat artrodez yapılan hastanın 6. ay kontrol grafisi

gücünde değerlerinde anlamlı değişme varken ($p=0,011$) çimdikleme gücü değerlerinde anlamlı değişim yoktu ($p=0,417$). Radyografik olarak tüm hastalarda kaynama gerçekleşmişti, kapitatum proksimal göçü yoktu ve eklem dejenerasyon bulgusu saptanmadı.

Tartışma

İleri evre Kienböck hastalığının tedavisinde debridman ve lunatum eksizyonu, radial kısaltma, total el bilek artrodezi, PRK ve skafokapitat artrodez uygulanabilmektedir (4).

Debridman veya sadece lunatum eksizyonu kapitatın proksimale göçüne ve karpal dizilim bozukluğuna neden olur. Eksizyon sonrası oluşan boşluğu doldurmak için tendon interpozisyonu, silikon veya piyokarbon kullanımı değişken sonuçlara neden olmuştur. Skafokapitat artrodez lunatum eksizyonu sonucu oluşan komplikasyonları önler ve fonksiyonel iyileşme sağlar (10,11).

Evre 3b ve 3c Kienböck hastalığının tedavisinde skafoidin statik rotasyonunu düzeltmeden yapılan radial kısaltma halen tartışmalıdır. Calfee ve ark. (12) Evre 2, 3a ve 3b Kienböck hastalarında radial kısaltma sonuçlarını karşılaştırmışlar ve sonuçları arasında fark bulamamışlardır (9). Özcanlı ve ark. (13) Evre 3B ile evre 3A hastalarına yaptıkları radial kısaltma sonuçları arasında fark bulamamışlardır.

Tambe ve ark. (14) evre 3b ve 4 18 adet hastalarında total el bilek artrodezi ile kısmi artrodez sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında klinik sonuçlar bakımından fark bulamamışlar. Fakat kısmi artrodez grubunda 4 hastada kaynamama nedeniyle revizyon gerekliliği olmuş. Çalışmalarının sonucuna göre total el bilek artrodezi ile kısmi artrodeze göre daha fazla hasta memnuniyeti sağlanabilmektedir (14).

Skafokapitat artrodez sonrası el bilek eklem hareketlerinde kayıp beklenmektedir. Chim ve Moran (15) yazdıkları derleme makalelerinde ameliyat sonrası fleksiyon/ekstansiyon arkını $73,5^\circ$



Şekil 2: Evre 3c Kienböck hastalığı nedeniyle skafokapitat artrodez yapılan hastada 3. ayda kaynama gerçekleşti

bulmuşlardır. Rhee ve ark. (8) el bilek eklem fleksiyanında %43, ekstansiyonunda %54; Pisano ve ark. (6) fleksiyanında %54, ekstansiyonda %40; Sennwald ve Ufenast (16) el bilek total ROM'sinde %48'lik azalma bildirmişlerdir.

Çalışmamızda el bilek eklem fleksiyanında diğer çalışmalardan farklı olarak %81 azalma, ekstansiyonda ise diğer çalışmalara paralel olarak %50,4 azalma kaydedilmiştir. Brumfield and Champoux (17), 19 yetişkin üzerinde yaptıkları bir çalışmada günlük hayatta yapılan 15 aktivite esnasında el bilek ROM ölçümü yapmış ve bu aktiviteleri yerine getirmek için 45°'lik fleksiyon/ekstansiyon arkının (10° fleksiyon, 35° ekstansiyon) yeterli olduğunu belirtmişlerdir. Hastalarımızda ameliyat sonrası ortalama el bilek fleksiyon ve ekstansiyonu bahsedilen bu sınırlara oldukça yakın idi. Bu nedenle hastalarımızda skafokapitat artrodez sonrası gelişen el bilek ROM'sindeki azalmanın günlük hayatı ciddi şekilde etkilemeyeceğini düşünmekteyiz.

Ali ve ark. (18) çeşitli nedenlerle PRK yapılan hastalarını değerlendirdikleri çalışmalarında ameliyat sonrası kavrama gücünü karşı tarafa göre %48 olarak bulmuşlardır. Chim ve Moran (15) hem kavrama gücünde azalma hem de tekrar ameliyat oranları nedeniyle PRK'yi 35 yaş üstündeki hastalar için önermişlerdir (13). Pisano ve ark. (6) çalışmalarında skafokapitat artrodez yaptıkları hastalarında ameliyat öncesine göre kavrama gücünde %120 artış, karşı tarafın %74'ü, Sennwald ve Ufenast (16) karşı tarafın %73'ü, Rhee ve ark ameliyat öncesine göre %151 artış ve karşı tarafın %64'ü olarak saptamışlardır. Çalışmamızda hastaların kavrama güçleri karşı taraflarıyla karşılaştırıldı ve önceki çalışmalara benzer olarak karşı tarafın %60,5 olarak saptandı.

Charre ve ark. (19) skafokapitat artrodez sonrası ortalama QDASH skorunu 38, Mayo el bilek skorunu 72 olarak belirtmişlerdir (19). Çalışmamızda bu çalışmaya göre daha iyi QDASH skoru (11), ve daha kötü Mayo el bilek skoru (63,63) bulunmuştur. Skafokapitat artrodez genç ve ağır işlerde çalışan hastalarda düşük komplikasyon ve yüksek kaynama oranı ile güvenilir bir şekilde ileri evre 3b ve evre 3c Kienböck hastalığında kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastalarımızın hepsinde radyolojik kaynama elde edildi. Enfeksiyon ve kronik bölgesel ağrı sendromu gibi komplikasyonlarla karşılaşmadık. VAS skorları düşük bulunmuştur (ortalama 2,81). Total el bilek artrodezi veya artroplasti gerektiren hastamız olmadı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları randomize olmaması, düşük hasta sayısı ve ameliyat öncesi verilerin bulunmamasıdır. Daha objektif verilerin elde edilebilmesi için kontrol grubu ile birlikte ileriye dönük çalışmalar yapılabilir.

Sonuç

Skafokapitat artrodez genç ve ağır işlerde çalışan hastalarda düşük komplikasyon ve yüksek kaynama oranı ile güvenilir bir şekilde ileri evre 3b ve evre 3c Kienböck hastalığında kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07/11/2018 tarihli 2018/445 no'lu karar numarasıyla etik kurul izni alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirildi.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: K.G., Z.M.A., E.A., M.M.E., Konsept: K.G., M.M.E., Dizayn: K.G., M.M.E., Veri Toplama veya İşleme: K.G., Z.M.A., E.A., M.M.E., Analiz veya Yorumlama: K.G., M.M.E., Literatür Arama: K.G., Z.M.A., Yazan: K.G., M.M.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Werber KD, Schmelz R, Peimer CA, et al. Biomechanical effect of isolated capitate shortening in Kienbock's disease: an anatomical study. *J Hand Surg Eur Vol.* 2013;38:500-507.
2. Lichtman DM, Pientka WF 2nd, Bain GI. Kienböck Disease: Moving Forward. *J Hand Surg Am.* 2016;41:630-638.
3. Wall LB, Didonna ML, Kiefhaber TR, Stern PJ. Proximal row carpectomy: minimum 20-year follow-up. *J Hand Surg Am.* 2013;38:1498-1504.
4. Lutsky K, Beredjikian PK. Kienböck disease. *J Hand Surg Am.* 2012;37:1942-1952.
5. Iorio ML, Kennedy CD, Huang JI. Limited intercarpal fusion as a salvage procedure for advanced Kienbock disease. *Hand (N Y).* 2015;10:472-476.
6. Pisano SM, Peimer CA, Wheeler DR, et al. Scaphocapitate intercarpal arthrodesis. *J Hand Surg Am.* 1991;16:328-333.
7. Garcia-Elias M, Cooney WP, An KN, et al. Wrist kinematics after limited intercarpal arthrodesis. *J Hand Surg Am.* 1989;14:791-799.
8. Rhee PC, Lin IC, Moran SL, et al. Scaphocapitate arthrodesis for Kienböck disease. *J Hand Surg Am.* 2015;40:745-751.
9. Charre A, Delclaux S, Apredoai C, et al. Results of scaphocapitate arthrodesis with lunate excision in advanced Kienböck disease at 10.7-year mean follow-up. *J Hand Surg Eur Vol.* 2018;43:362-368.
10. Allan CH, Joshi A, Lichtman DM. Kienbock's disease: diagnosis and treatment. *J Am Acad Orthop Surg.* 2001;9:128-136.
11. Bellemère P, Maes-Clavier C, Loubesac T, et al. Pyrocarbon interposition wrist arthroplasty in the treatment of failed wrist procedures. *J Wrist Surg.* 2012;1:31-38.
12. Calfee RP, Van Steyn MO, Gyuricza C, et al. Joint leveling for advanced Kienböck's disease. *J Hand Surg Am.* 2010;35:1947-1954.

13. Özcanlı H, Civan O, Cavit A. Kienböck Hastalığının Tedavisinde Radial Kısaltma Osteotomisi. Akdeniz Tıp Dergisi. 2016;2:143-148.
14. Tambe AD, Trail IA, Stanley JK. Wrist fusion versus limited carpal fusion in advanced Kienbock's disease. Int Orthop. 2005;29:355-358.
15. Chim H, Moran SL. Long-term outcomes of proximal row carpectomy: a systematic review of the literature. J Wrist Surg. 2012;1:141-148.
16. Sennwald GR, Ufenast H. Scaphocapitate arthrodesis for the treatment of Kienböck's disease. J Hand Surg Am. 1995;20:506-510.
17. Brumfield RH, Champoux JA. A biomechanical study of normal functional wrist motion. Clin Orthop Relat Res. 1984;(187):23-25.
18. Ali MH, Rizzo M, Shin AY, et al. Long-term outcomes of proximal row carpectomy: a minimum of 15-year follow-up. Hand (N Y). 2012;7:72-78.
19. Charre A, Delclaux S, Apredoai C, et al. Results of scaphocapitate arthrodesis with lunate excision in advanced Kienböck disease at 10.7-year mean follow-up. J Hand Surg Eur Vol. 2018;43:362-368.

Ortopedik Cerrahi Geçiren Hastalarda Perioperatif Bakım Kalitesi ve Hasta Memnuniyeti İlişkisinin Belirlenmesi

Determination of the Relationship Between Perioperative Care Quality and Patient Satisfaction in Patients Undergoing Orthopedic Surgery

© Tuğba Koçak¹, © Gökçen Aydın Akbuğa²

¹Çayıralan İlçe Devlet Hastanesi, Yozgat, Türkiye

²Yozgat Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

Öz

Amaç: Bu araştırma, ortopedik cerrahi geçiren hastalarda perioperatif bakım kalitesi ve hasta memnuniyeti ilişkisinin belirlenmesi amacıyla tanımlayıcı tipte yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Araştırma, Temmuz 2020-Kasım 2021 tarihleri arasında 133 hasta ile gerçekleştirildi. Verilerin toplanmasında Tanıtıcı Özellikler Bilgi Formu, Kaliteli Perioperatif Hemşirelik Bakım Skalası ve Newcastle Hemşirelik Bakımı Memnuniyet Ölçeği kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testleri, Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis H testi, Dunn testi, Spearman's rho korelasyon katsayısı ve lineer regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalamasının 55,44±18,92 yıl, %51,9'unun kadın, %73,7'sinin evli, %42,1'inin ilkökul mezunu olduğu belirlendi. Kaliteli Perioperatif Hemşirelik Bakım skalasının toplam puan ortalaması 147,44±14,71 [minimum (min): 0, maksimum (maks): 160], Newcastle Hemşirelik Bakımı Memnuniyet ölçeğinin toplam puan ortalaması ise 94,65±7,73 (min: 19, maks: 95) olarak belirlendi. Kaliteli Perioperatif Hemşirelik Bakım skalası toplam puanı ile Newcastle Hemşirelik Bakımı Memnuniyet ölçeği toplam puanı arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki olduğu, Kaliteli Perioperatif Hemşirelik Bakım skalası puanı 1 birim arttığında Newcastle Hemşirelik Bakımı Memnuniyet ölçeği puanının 0,291 birim arttığı saptandı.

Sonuç: Memnuniyetinin artırılması için hemşirelerin perioperatif hemşirelik bakımıyla ilgili kanıta dayalı uygulamaları kliniğe yansıtarak bakıma yön vermeleri önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hasta Memnuniyeti, Perioperatif Bakımı Kalitesi, Ortopedi

Abstract

Objectives: This descriptive study was conducted to determine the relationship between perioperative care quality and patient satisfaction in patients undergoing orthopedic surgery.

Materials and Methods: The study was carried out with 133 patients between July 2020 and November 2021. The Introductory Characteristics Information Form, Quality Perioperative Nursing Care scale, and Newcastle Nursing Care Satisfaction scale were used to collect data. The Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk tests, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis H test, Dunn test, Spearman's rho correlation coefficient, and linear regression analysis were employed to evaluate the data.

Results: It was determined that the mean age of the patients participating in the study was 55.44±18.92 years, 51.9% were female, 73.7% were married, and 42.1% were primary school graduates. The total mean score of the Quality Perioperative Nursing Care scale was 147.44±14.71 [minimum (min): 0, maximum (max): 160], and the total mean score of the Newcastle Nursing Care Satisfaction scale was 94.65±7.73 (min: 19, max: 95). It was determined that there was a moderate positive correlation between the Quality Perioperative Nursing Care scale total score and the

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Gökçen Aydın Akbuğa

Yozgat Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

Tel.: +90 542 468 12 88 E-posta: gokcen86@windowslive.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3839-7317

Geliş Tarihi/Received: 19.06.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 16.09.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Newcastle Nursing Care Satisfaction scale total score, and when the Quality Perioperative Nursing Care scale score increased by 1 unit, the Newcastle Nursing Care Satisfaction scale score increased by 0.291 units.

Conclusion: It is recommended that nurses direct the care by reflecting the evidence-based practices related to perioperative nursing care to the clinic.

Key Words: Patient Satisfaction, Quality of Perioperative Care, Orthopedics

Giriş

Dünya üzerinde ortopedik cerrahiye ihtiyaç duyan kişi sayısı her yıl giderek artmaktadır (1). Kas iskelet sisteminde oluşacak yapısal bozukluklar hasta üzerinde fonksiyonel ve psikolojik sorunlar oluşturmakta, hastaların hareket yeteneğinin kısıtlanmasına, otonomi kaybına ve yaşam kalitesinin düşmesine sebep olmaktadır (2,3). Bu nedenle hemşire ortopedik cerrahi geçiren hastalarda perioperatif bakım sürecini etkin bir şekilde yönetebilmelidir.

Perioperatif süreç boyunca hemşire, hastanın fizyolojik, psikolojik ve sosyal gereksinimlerini belirleyerek, uyguladığı tedavi ve verdiği bakımla hastanın sağlığını ve otonomisini yeniden kazanmasına yardımcı olur (4). Ayrıca hemşire perioperatif dönemde hastanın bakım kalitesinden yasal olarak sorumludur (4,5). Hastaların korku düzeyi, oryantasyon süreci, daha önceki cerrahi deneyimi, sosyal destek sistemlerinin varoluşu perioperatif bakım kalitesini etkileyen önemli değişkenler arasında yer almaktadır (6). Literatürde perioperatif bakım kalitesinin hastaya yansımalarını ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (7-9). McEvoy ve ark. (8) tarafından kolorektal cerrahi geçiren hastada yapılan çalışma sonucunda, planlı perioperatif bakımın hastanede kalış süresini ve maliyeti azalttığı bulunmuştur. Dunkman ve ark.'nın (7) yaptığı çalışmada kaliteli perioperatif bakımın hastanede kalış süresini kısalttığı, maliyeti ve komplikasyonları azalttığı belirlenmiştir. Buna ek olarak yapılan bazı çalışmalarda da etkili preoperatif bilgilendirmenin anksiyete, korku ve endişeyi azalttığı saptanmıştır (9,10).

Hasta memnuniyeti bakım kalitesinin önemli göstergelerinden biridir. Hasta memnuniyeti sağlık hizmeti alan bir kişinin aldığı bakımı değerlendirmesi olarak tanımlanır, hastaların beklentilerinden ve sonuçlarından etkilenir (11). Sarı'nın (12) total diz protezi uygulanan hastaların hemşirelik bakım beklentilerinin ve memnuniyet düzeylerinin belirlenmesi için yaptığı bir çalışmada hastaların hemşirelik bakımından beklentisi arttıkça hemşirelik bakımından memnuniyetin azaldığı, beklentilerin karşılanma durumu arttıkça memnuniyetin arttığı bulunmuştur. Jjala ve ark.'nın (13) verilen perioperatif bakımdan hasta memnuniyetini araştırdıkları çalışmada hasta memnuniyetinin artmasında hasta ve personel ilişkisinin yüksek derecede rol oynadığı bulunmuştur. Hastaların hastanede yattıkları dönem boyunca aldıkları kaliteli perioperatif bakım, tüm hastane hizmetlerinden duydukları memnuniyeti etkileyen bir faktördür. Amerikan Hemşireler Birliği hasta memnuniyeti için

sağlık bakım organizasyonlarının kalitesini gösteren 7 gösterge belirlemiş ve bu göstergeler arasında hasta memnuniyetinin üçüncü sırada yer aldığını belirtmiştir. Özellikle ortopedik cerrahi geçiren hastalar otonomisini yitirdiği ve fiziksel alanlarında kısıtlama yaşadığı için memnuniyetinin artırılmasında sunulan perioperatif hemşirelik bakımının kalitesinin geliştirilmesi büyük öneme sahiptir (14).

Bu sebeple hemşirelerin; hasta ve ailesiyle etkili iletişim sağlaması, hastanın bakımı ve gereksinimlerinin karşılanmasında hasta merkezli yaklaşımı kullanması, hastanın anksiyetesinin giderilmesi, hemşirenin hasta ihtiyaçlarının farkında olması memnuniyeti artırmada önemli rol üstlenmektedir. Bu araştırma "ortopedik cerrahi geçiren hastalarda perioperatif bakım kalitesi ve hasta memnuniyeti ile ilişkisinin belirlenmesi" amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın Şekli

Bu araştırma, ortopedik cerrahi geçiren hastalarda perioperatif bakım kalitesi ve hasta memnuniyeti ilişkisinin belirlenmesi amacıyla tanımlayıcı olarak yapılmıştır.

Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Ortopedi Servisi'nde 22.07.2020-04.11.2021 tarihleri arasında yapılmıştır.

Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezinde Ortopedi Servisi'nde yatan 22.07.2020-04.11.2021 tarihleri arasında ortopedik cerrahi uygulanan hastalar oluşturmuştur. Araştırmanın örneklem hesabı Erdim ve Özpekin'in (15) çalışması dikkate alınarak yapılmıştır. Çalışmada hemşirelerde, kaliteli perioperatif hemşirelik bakımı alt boyutlarının mesleki profesyonellik tutumları ile ilişkisine ait korelasyon değerleri incelenmiş ve toplam puanlar üzerinden elde edilen korelasyon değeri dikkate alındığında %95 güven (1- α), %95 test gücü (1- β), $r=0,465$ korelasyon değeri ile iki yönlü hipotez doğrultusunda çalışmaya dahil edilmesi gereken olgu sayısı 54 olarak belirlenmiştir. Olası olgu kayıpları dikkate alınarak çalışma, çalışmayı katılmayı kabul eden ve dahil edilme kriterlerine uyan 133 kişi üzerinden tamamlanmış, görüşülen bütün hastalar çalışmaya katılmayı kabul etmiştir. Posthoc

power analizi sonucuna göre testin gücü %99,9 olarak elde edilmiştir.

Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Araştırmaya ortopedik cerrahi geçirmiş olan, 18 yaş ve üzerinde olan, iletişim problemi olmayan, Türkçe konuşabilen, okuyabilen, çalışmaya katılmayı kabul eden, hastalar dahil edilmiştir.

Veri Toplama Araçları

Verilerin toplanmasında Tanıtıcı Özellikler Bilgi formu, Kaliteli Perioperatif Hemşirelik Bakım skalası (KPHBS) ve Newcastle Hemşirelik Bakımı Memnuniyet ölçeği (NHBMÖ) kullanılmıştır. Veriler araştırmacı tarafından yüz yüze görüşülerek toplanmıştır.

Tanıtıcı Özellikler Bilgi Formu

Araştırmacı tarafından literatür [Dönmez (5); Eyi ve ark. (16)] taranarak oluşturulan formda; sosyo-demografik özellikler (yaş, cinsiyet, medeni durum vb.), tıbbi tanı ve ameliyata ilişkin 12 soru yer almaktadır.

Kaliteli Perioperatif Hemşirelik Bakım Skalası

KPHBS 2002 yılında Tuija Leinonen ve Helena Leinonen-Kilpi tarafından geliştirilmiştir (17). Türkiye'de geçerlik güvenilirlik çalışması 2006 yılında Dönmez (5) tarafından yapılmıştır. Skala fiziksel bakım, bilgi verme, destek, saygı, personel karakterleri, çevre ve hemşirelik süreci olmak üzere toplam 7 alt boyuttan oluşmaktadır. Ölçek likert tipindedir (0-5). Cevaplar 5 puan üzerinden değerlendirilir. 0 puan "bu yönü değerlendiremedim" 1 puan "hiç katılmıyorum", 2 puan "katılmıyorum", 3 puan "fikrim yok", 4 puan "katılıyorum", 5 puan "tamamen katılıyorum" ifadelerini temsil etmektedir. Skaladan alınacak en yüksek puan 0 ve en yüksek puan 160'dır. Ölçeğin cronbach alfa değeri 0,92 olarak bulunmuştur (4). Çalışmamızda ölçeğin cronbach alpha katsayısı ise 0,84 olarak hesaplanmıştır.

Newcastle Hemşirelik Bakımı Memnuniyet Ölçeği

NHBMÖ Thomas ve ark. (18) tarafından 1996 yılında geliştirilmiştir. Ölçek, Uzun (19) ve daha sonra Akin ve Erdogan (20) tarafından ölçek Türkçe'ye uyarlanmıştır. Ölçek hemşirelik bakımından memnuniyeti belirlemeye yönelik 19 maddeden oluşan beşli likert tipinde (hiç memnun değilim=1, nadiren memnundum=2, memnundum=3, çok memnundum=4, tamamen memnundum=5) bir ölçektir. Ölçekten alınabilecek toplam puan 19 ile 95 arasında değişmektedir. Ölçekten alınan toplam puan tüm maddelerin puanları toplandıktan sonra 100'e dönüştürülerek hesaplanır. Toplam puan yükseldikçe hasta memnuniyeti de yükselmektedir. Ölçeğin Cronbach alfa güvenilirlik katsayısı Akin ve Erdogan'ın (20) çalışmasında 0,96 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda ölçeğin cronbach alpha katsayısı 0,57 olarak bulunmuştur.

Etik Kurul Onayı

Araştırma ile ilgili Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (2017-KAEK-189_2020.07.22_10) alınmıştır. Ayrıca çalışmanın uygulanabilmesi için Yozgat Bozok Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden kurum izni, gönüllülerden yazılı ve sözlü bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Veriler Aralık 2021'de IBM SPSS V 23 ile analiz edilmiştir. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelenmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis H testi, Dunn testi, Spearman's rho korelasyon katsayısı ve lineer regresyon analizi kullanılmıştır. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler için frekans (yüzde) şeklinde sunulmuştur. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalamasının $55,44 \pm 18,92$ yıl, %51,9'unun kadın, %73,7'sinin evli, %42,1'nin ilkökul mezunu olduğu, %70,7'sinin çalışmadığı bulunmuştur. Hastaların %30,1'inin tıbbi tanısının kırık olduğu, %87,2'sinin ameliyat hakkında bilgi aldığı, %75,9'unun ameliyatının planlı, %74,4'ünün ise daha önce ameliyat olduğu saptanmıştır. Hastaların %63,2'sine spinal anestezi uygulandığı belirlenmiştir (Tablo 1).

Hastaların KPHBS'dan aldıkları ortalama puan $147,44 \pm 14,71$, fiziksel alt boyuttan aldıkları ortalama puan $45,93 \pm 5,42$ 'dir. NHBMÖ'den alınan ortalama puan ise $94,65 \pm 7,73$ olarak bulunmuştur (Tablo 2).

KPHBS toplam puanı ile NHBMÖ toplam puanı arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki olduğu saptanmıştır ($r=0,471$; $p < 0,001$). KPHBS fiziksel alt boyutu ($r=0,450$; $p < 0,001$), bilgi verme alt boyutu ($r=0,464$; $p < 0,001$), saygı alt boyutu ($r=0,501$; $p < 0,001$), personel karakteri alt boyutu ($r=0,490$; $p < 0,001$), çevre alt boyutu ($r=0,545$; $p < 0,001$) ve hemşirelik süreci alt boyutu ($r=0,486$; $p < 0,001$) ile NHBMÖ toplam puanı arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki olduğu bulunmuştur. KPHBS destek alt boyutu ile NHBMÖ toplam puanı arasında ise pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r=0,259$; $p=0,003$) (Tablo 3).

NHBMÖ'ye etki eden bağımsız değişkenler (KPHBS alt boyutları; sabit, fiziksel, bilgi verme, destek, saygı, personel karakteri, çevre, hemşirelik süreci) lineer regresyon analizi ile incelenmiş ve oluşturulan regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($F=14,693$; $p < 0,001$). Oluşturulan regresyon modelinde yöntem olarak enter metodu kullanılmış ve bağımsız değişkenler ile bağımlı değişkenin (NHBMÖ) %42,1'lik

kısmı açıklanmıştır. Saygı alt boyutu puanı bir birim arttığında NHBMÖ puanının 1.698 birim arttığı saptanmıştır ($p=0,040$). Diğer alt boyutların ise istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,050$) (Tablo 4).

Tablo 1: Hastaların tanıtıcı özelliklerinin dağılımı (n=133)

| | Ortalama ± Standart sapma | Ortalama (Minimum- maksimum) |
|--|---------------------------------|------------------------------------|
| Yaş | 55,44±18,92 | 60 (18-99) |
| | n | % |
| Cinsiyet | | |
| Kadın | 69 | 51,9 |
| Erkek | 64 | 48,1 |
| Çalışma durumu | | |
| Çalışıyor | 39 | 29,3 |
| Çalışmıyor | 94 | 70,7 |
| Medeni durum | | |
| Evli | 98 | 73,7 |
| Bekâr | 35 | 26,3 |
| Eğitim durumu | | |
| Okur-yazar değil | 18 | 13,5 |
| İlkokul | 56 | 42,1 |
| Ortaokul | 13 | 9,8 |
| Lise | 26 | 19,5 |
| Üniversite | 20 | 15,0 |
| Tıbbi tanı | | |
| Gonartroz | 33 | 24,8 |
| Kırık | 40 | 30,1 |
| Menisküs | 18 | 13,5 |
| Diyabetik ayak | 12 | 9,0 |
| Tümör/kitle | 4 | 3,0 |
| Tendon/sinir hasarı | 4 | 3,0 |
| Karpal tünel sendromu | 5 | 3,8 |
| Rotator Cuff sendromu | 5 | 3,8 |
| Yumuşak doku bozukluğu | 12 | 9,0 |
| Daha önce ameliyat olma durumu | | |
| Evet | 99 | 74,4 |
| Hayır | 34 | 25,6 |
| Ameliyat aciliyeti | | |
| Planlı | 101 | 75,9 |
| Acil | 32 | 24,1 |
| Ameliyat hakkında bilgi alma durumu | | |
| Evet | 116 | 87,2 |
| Hayır | 17 | 12,8 |
| Uygulanan anestezi | | |
| Genel | 34 | 25,6 |
| Spinal | 84 | 63,2 |
| Lokal | 15 | 11,3 |

NHBMÖ'ye etki eden bağımsız değişkenler lineer regresyon analizi ile incelenmiş ve oluşturulan regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($F=57.996$; $p<0,001$). Bakım ölçeği ile memnuniyet değişkeninin %30,2'lik kısmı açıklanmıştır. KPHBS toplam puanı 1 birim arttığında NHBMÖ puanı 0,291 birim arttığı saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 5).

Tartışma

Sağlık profesyonelleri perioperatif dönemde nitelikli ve güvenli bakımı devam ettirmek için kanıta dayalı uygulamalarla bireyselleştirilmiş kaliteli perioperatif bakımı vermekle yasal olarak sorumludur (4,5). Bu çalışmada perioperatif bakım kalitesinin memnuniyete etkisini inceleyen bulgular tartışılmıştır.

Araştırmada hastaların KPHBS'den aldıkları toplam puanın $147,44±14,71$ olduğu bulunmuştur. Araştırmamıza paralel olarak Sevin'in (21) ortopedik cerrahi geçiren hastalarda yaptığı çalışmada toplam puan ortalaması $140,05±24,39$, Hertel-Joergensen ve ark.'nın (22) yaptıkları çalışmada $146,6±14,0$, Eyi ve ark. (16) çalışmasında ise $124,79±2,59$ olarak belirlenmiştir

Tablo 2: Hastaların KPHBS'den ve NHBMÖ'den aldıkları puanların dağılımı (n=133)

| | Ort. ± SS | Ort. (Min.-maks.) |
|--------------------|--------------|-------------------|
| KPHBS | 147,44±14,71 | 150 (62-210) |
| Fiziksel | 45,93±5,42 | 48 (17-50) |
| Bilgi verme | 22,62±2,94 | 24 (9-25) |
| Destek | 16,44±5,67 | 17 (7-70) |
| Saygı | 14,50±1,22 | 15 (7-15) |
| Personel karakteri | 19,21±1,73 | 20 (8-20) |
| Çevre | 19,28±1,60 | 20 (8-20) |
| Hemşirelik süreci | 9,46±0,99 | 10 (4-10) |
| NHBMÖ | 94,65±7,73 | 98.95 (64,21-100) |

KPHBS: Kaliteli Perioperatif Hemşirelik Bakım skalası, NHBMÖ: Newcastle Hemşirelik Bakımı Memnuniyet ölçeği, SS: Standart sapma, Ort.: Ortalama, Min.: Minimum, Maks.: Maksimum

Tablo 3: KPHBS toplam ve alt boyut puanları ile NHBMÖ toplam puanı arasındaki ilişkinin incelenmesi (n=133)

| | NHBMÖ toplam puanı |
|--------------------|----------------------------|
| Fiziksel | r=0,450; p<0,001 |
| Bilgi verme | r=0,464; p<0,001 |
| Destek | r=0,259; p=0,003 |
| Saygı | r=0,501; p<0,001 |
| Personel karakteri | r=0,490; p<0,001 |
| Çevre | r=0,545; p<0,001 |
| Hemşirelik süreci | r=0,486; p<0,001 |
| KPHBS toplam puan | r=0,471; p<0,001 |

*Spearman's Rho korelasyonu

KPHBS: Kaliteli Perioperatif Hemşirelik Bakım skalası, NHBMÖ: Newcastle Hemşirelik Bakımı Memnuniyet ölçeği

(21,22). Araştırmamızda da benzer çalışmalarda olduğu gibi KPHBS puan ortalaması yüksek bulunmuştur. Bu sonuç ortopedik cerrahi geçiren hastaların perioperatif bakım kalitesinin yüksek olduğunu göstermektedir. Hastaların, KPHBS alt boyutlarından en yüksek puanı fiziksel alt boyuttan $45,93 \pm 5,42$ olarak aldıkları belirlenmiştir. Sevin (21), Eyi ve ark. (16), Dönmez (5), Hertel-Joergensen ve ark. (22) ve Koçyiğit (23) tarafından yapılan çalışmalarda da fiziksel alt boyut ortalamasının diğer alt boyutlara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada çalışmanın yapıldığı hastanenin intraoperatif bakım kalitesinin ve fiziksel olanakların iyi olduğu düşünülmektedir.

Bakım kalitesinin önemli göstergelerinden birisi de hasta memnuniyetidir. Hasta memnuniyeti düzenli aralıklarla geçerliliği ve güvenilirliği ispatlanmış ölçüm araçlarıyla ölçülmeli, hasta beklentisine göre hemşirelik bakımı planlanmalı ve bakım kalitesi yükseltilmelidir (16). Bu çalışmada NHBMÖ toplam puanı ortalaması $94,65 \pm 7,73$ olarak saptanmıştır. Tekin'in (24) ortopedik cerrahi geçiren hastalarda yaptığı çalışmada NHBMÖ toplam puan ortalaması $82,6 \pm 14,8$ olarak saptanmıştır. Güven Özdemir ve Şendir (3) ortopedik cerrahi geçiren hastalarda yaptıkları çalışmada NHBMÖ toplam puan ortalamasını $76,52 \pm 20,38$ olarak belirlemişlerdir. Bu çalışmada memnuniyet düzeyi literatüre göre yüksek bulunmuştur. Hastaların KPHBS'den aldıkları puan göz önünde bulundurulduğunda memnuniyet düzeyini yüksek olması beklenen bir sonuçtur. Çünkü hasta memnuniyeti perioperatif bakım kalitesinin önemli göstergelerinden biridir. Bundan dolayı perioperatif bakım kalitesi hasta memnuniyetini belirleyerek değerlendirebilir (11). Bu bağlamda çalışmamızda da bakım ölçeği ile memnuniyet değişkenin %30,2'lik kısmı açıklanmıştır. KPHBS toplam puanı 1 birim arttığında NHBMÖ puanı 0,291 birim arttığı saptanmıştır.

Araştırmamızda elde edilen bu sonuç bakım kalitesi ve memnuniyet arasındaki ilişkinin pozitif yönde olduğunu, bakım arttıkça memnuniyetinde artacağını ortaya koymaktadır. Literatürde doğrudan bakım kalitesinin memnuniyete etkisinin incelendiği çalışmalar bulunmasa da bazı bakım göstergelerinin memnuniyete etkisi ortaya konulmaya çalışılmıştır. Dunkman ve ark.'nın (7) yaptığı çalışmada kaliteli perioperatif bakımın kalış süresini kısalttığı, maliyeti azalttığı ve komplikasyonları azalttığı belirlenmiştir. Bunun sonucunda da hasta memnuniyetinin artıracığı düşünülmektedir (7). Sarı'nın (12) yaptığı bir çalışmada hastaların hemşirelik bakımından beklentisi arttıkça hemşirelik bakımından memnuniyetin azaldığı, beklentilerin karşılanma durumu arttıkça memnuniyetin arttığı belirlenmiştir. Kahn ve ark.'nın (25) yaptığı bir çalışmada cerrahi dönemde sağlık personeliyle iletişimin hasta memnuniyetini artırdığı ortaya konulmuştur. Iannuzzi ve ark.'nın (26) cerrahi hastalarda yaptığı çalışmada hekim-hemşire-hasta iletişiminin ve verdiği bakımın memnuniyeti artırdığını ortaya koymuşlardır.

KPHBS alt boyutları ve NHBMÖ toplam puanı ile oluşturulan regresyon modeline göre saygı alt boyutu puanı bir birim arttığında NHBMÖ puanı 1.698 birim arttığı saptanmıştır. Özyürek (27), Köseoğlu ve Seki (28), Açar (29), Aldemir ve ark.'nın (30), Şendir ve ark.'nın (14) yaptığı çalışmalarda hastaların memnuniyet düzeyinin gördükleri saygıyla eş oranda arttığı saptanmıştır (3). Mahremiyetin korunması, kaygı düzeyinin azaltılması, personelin saygılı ve düşünceli davranması memnuniyet düzeyini en fazla etkileyen değişkenler arasındadır. Ortopedik cerrahi geçiren hastaların memnuniyetinin artırılması için hemşirelerin perioperatif hemşirelik bakımıyla ilgili kanıt dayalı uygulamaları araştırmaları bu doğrultuda bakıma yön vermeleri önerilmektedir.

Tablo 4: KPHBS alt boyutlarının NHBMÖ üzerine etkisi

| | β^0 (%95 GA) | Standart Hata | β^1 | t | p | VIF |
|--------------------|------------------------|---------------|-----------|-------|--------|-------|
| Sabit | 31.807 (18.938-44.676) | 6,502 | | 4,892 | <0,001 | |
| Fiziksel | 0,191 (-0,074-0,456) | 0,134 | 0,134 | 1,424 | 0,157 | 2,015 |
| Bilgi verme | 0,443 (-0,101-0,986) | 0,275 | 0,169 | 1,612 | 0,110 | 2,492 |
| Destek | -0,164 (-0,371-0,043) | 0,104 | -0,120 | 0,572 | 0,118 | 1,338 |
| Saygı | 1,698 (0,081-3,316) | 0,817 | 0,269 | 2,079 | 0,040 | 3,805 |
| Personel karakteri | 0,787 (-0,505-2,078) | 0,652 | 0,176 | 1,206 | 0,230 | 4,846 |
| Çevre | 0,205 (-1,37-1,78) | 0,796 | 0,042 | 0,257 | 0,797 | 6,163 |
| Hemşirelik süreci | 0,325 (-1,204-1,854) | 0,772 | 0,042 | 0,421 | 0,675 | 2,224 |

F=14.693, p<0,001; R²=%45,1; Düzeltilmiş R²=%42,1; β^0 : Standartlaştırılmamış beta katsayısı, β^1 : Standartlaştırılmış beta katsayısı
KPHBS: Kaliteli Perioperatif Hemşirelik Bakım skalası, NHBMÖ: Newcastle Hemşirelik Bakımı Memnuniyet ölçeği, GA: Güven aralığı

Tablo 5: KPHBS toplam puanının NHBMÖ üzerine etkisi

| | β^0 (%95 GA) | Standart Hata | β^1 | t | p | VIF |
|--------------|------------------------|---------------|-----------|-------|--------|-------|
| Sabit | 51.743 (40.543-62.944) | 5.662 | | 9.139 | <0,001 | |
| Bakım toplam | 0,291 (0,215-0,367) | 0,038 | 0,554 | 7,616 | <0,001 | 1,000 |

F=57.996, p<0,001; R²=%30,7; Düzeltilmiş R²=%30,2; β^0 : Standartlaştırılmamış beta katsayısı, β^1 : Standartlaştırılmış beta katsayısı
GA: Güven aralığı, KPHBS: Kaliteli Perioperatif Hemşirelik Bakım skalası, NHBMÖ: Newcastle Hemşirelik Bakımı Memnuniyet ölçeği

Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Klinik Uygulamaya Yansımaları

Bu araştırmaya Yozgat Bozok Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde ortopedi servisinde yatan ortopedik cerrahi geçiren hastalar dahil edilmiştir. Araştırmada elde edilen sonuçlar, yalnızca sözü edilen hastanede ortopedik cerrahi geçiren hastalara genellenebilir.

Sonuç

Çalışmamızın sonuçları, bakım kalitesinin doğrudan hasta memnuniyetini etkilediği yönündedir. Hemşirelik bakım hizmetlerine kanıta dayalı uygulamalar ışığında yön verilmesi, bakımın odağında hasta merkezli yaklaşımın benimsenmesi memnuniyeti artırarak iyileşme performansını yükselteceği, hastane kalış sürecini kısaltacağı, komplikasyonları azaltacağı, maliyeti düşüreceği, sağlık kurumlarının sınırlı kaynaklarının daha verimli kullanılacağı düşünülmektedir.

Teşekkür

Çalışmaya gönüllü olarak katılan tüm katılımcılara teşekkür ederiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Araştırma ile ilgili Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (2017-KAEK-189_2020.07.22_10) alınmıştır.

Hasta Onayı: Sağlıklı gönüllülerden "bilgilendirilmiş gönüllü olur formu" alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Verilerin Toplanması: T.K., G.A.A., Analiz veya Yorumlama: T.K., G.A.A., Literatür Arama: T.K., G.A.A., Yazan: T.K., G.A.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Beyaz S. Ortopedik cerrahi sonrası erken dönem hastane mortalitesi ve etki eden faktörler. *Cukurova Medical Journal*. 2019;44:977-983.
2. Albay C, Batmaz AG. Ortopedi ve travmatoloji eğitimindeki çalışmalar. *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi*. 2014;13:504-508.
3. Güven Özdemir N, Şendir M. Ortopedi hastalarında güvenli kaldırma ve taşıma teknikleri. *Türkiye Klinikleri J Surg Nurs-Special Topics*. 2017;3:16-22.
4. Dönmez YC, Özbayır T. "Kaliteli Perioperatif Hemşirelik Bakım Skalası Good Perioperative of Nursing Care Scale"nın Türk hemşire ve hastaları için geçerlik ve güvenilirliğinin incelenmesi. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 2008;24:1-22.
5. Dönmez Y. Kaliteli perioperatif hemşirelik bakım skalası (good perioperative of nursing care scale)'nın Türk hemşire ve hastaları için geçerlik ve

6. Şahin G, Başak T. Perioperatif hemşirelik bakımının hemşire ve hastalar tarafından değerlendirilmesi. *Uluslararası Hakemli Hemşirelik Araştırmaları Dergisi*. 2018;13:82-103.
7. Dunkman WJ, Manning MW, Whittle J, et al. Impact of an enhanced recovery pathway on length of stay and complications in elective radical cystectomy: a before and after cohort study. *Perioper Med (Lond)*. 2019;8:9.
8. McEvoy MD, Wanderer JP, King AB, et al. A perioperative consult service results in reduction in cost and length of stay for colorectal surgical patients: evidence from a healthcare redesign project. *Perioper Med (Lond)*. 2016;5:3.
9. Taşdemir A, Erakgün A, Deniz MN, et al. Preoperatif bilgilendirme yapılan hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası anksiyete düzeylerinin state-trait anxiety inventory test ile karşılaştırılması. *Türk Anestezi ve Reanimasyon Dergisi*. 2013;41:44-49.
10. Doğu Ö. Cerrahi girişim planlanan hastaların eğitim gereksinimlerinin karşılanması ve eğitimin hasta bireyin psikolojik hazırlığına etkisi-Sakarya örneği. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2014;3:10-13.
11. Trinh LN, Fortier MA, Kain ZN. Primer on adult patient satisfaction in perioperative settings. *Perioper Med (Lond)*. 2019;8:11.
12. Sarı R. Total diz protezi uygulanan hastaların hemşirelik bakım beklentilerinin ve memnuniyet düzeylerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Konya: Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Ana Bilim Dalı, 2018.
13. Jjala HA, Caljouw MA, Bedford NM, et al. Patient satisfaction with perioperative care among patients having orthopedic surgery in a university hospital. *Local Reg Anesth*. 2010;3:49-55.
14. Şendir M, Büyükyılmaz F, Yazgan İ, et al. Ortopedi ve travmatoloji hastalarının hemşirelik bakımına ilişkin deneyim ve memnuniyetlerinin değerlendirilmesi. *İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*. 2012;20:35-42.
15. Erdim BA, Özpekin ÖG. Ameliyathane hemşirelerinin mesleki yeterliliklerinin intraoperatif bakım kalitesine etkisinin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilimleri Dergisi*. 2016;8:277-287.
16. Eyi S, Kanan N, Akyolcu N, et al. Ameliyat sırasında uygulanan hemşirelik bakımının hastalar tarafından değerlendirilmesi. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2016;15:159-170.
17. Leinonen T, Leino-Kilpi H, Ståhlberg MR, et al. The quality of perioperative care: development of a tool for the perceptions of patients. *J Adv Nurs*. 2001;35:294-306.
18. Thomas LH, McColl E, Priest J, et al. Newcastle satisfaction with nursing scales: an instrument for quality assessments of nursing care. *Qual Health Care*. 1996;5:67-72.
19. Uzun Ö. Hemşirelik bakım kalitesi ile ilgili newcastle memnuniyet ölçeği'nin türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliğinin saptanması. *Türk Hemşireler Dergisi*. 2003;54:16-24.
20. Akin S, Erdogan S. The Turkish version of the Newcastle Satisfaction with Nursing Care Scale used on medical and surgical patients. *J Clin Nurs*. 2007;16:646-653.
21. Sevin K. Ortopedik cerrahi geçiren hastalarda perioperatif hemşirelik bakım kalitesinin değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Gaziantep: Hasan Kalyoncu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Ana Bilim Dalı, 2018.
22. Hertel-Joergensen M, Abrahamsen C, Jensen C. Translation, adaptation and psychometric validation of the Good Perioperative Nursing Care Scale (GPNCs) with surgical patients in perioperative care. *Int J Orthop Trauma Nurs*. 2018;29:41-48.
23. Koçyiğit T. Cerrahi girişim sırasında uygulanan hemşirelik bakım kalitesinin hastalar tarafından değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Konya: Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Ana Bilim Dalı, 2019.
24. Tekin F. Ortopedik cerrahi hastalarının bireyselleştirilmiş bakımı algılamaya ve hemşirelik bakımından memnuniyet düzeylerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Edirne: Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Ana Bilim Dalı, 2011.

25. Kahn SA, Iannuzzi JC, Stassen NA, et al. Measuring satisfaction: factors that drive hospital consumer assessment of healthcare providers and systems survey responses in a trauma and acute care surgery population. *Am Surg.* 2015;81:537-543.
26. Iannuzzi JC, Kahn SA, Zhang L, et al. Getting satisfaction: drivers of surgical Hospital Consumer Assessment of Health care Providers and Systems survey scores. *J Surg Res.* 2015;197:155-161.
27. Özyürek H. Acil ve elektif cerrahide hastaların anksiyete düzeylerinin ve hemşirelik bakım memnuniyetlerinin değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, 2016.
28. Köseoğlu Ş, Seki Z. Genel cerrahi servisinde yatan hastaların batin ameliyatı sonrası hemşirelik bakımına ilişkin memnuniyet düzeylerinin belirlenmesi. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi.* 2020;24:121-133.
29. Açar Z. Safra kesesi ameliyatı olan hastalarda hemşirelik bakımından memnuniyeti etkileyen faktörler. Yüksek Lisans Tezi. Afyon: Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı, 2012.
30. Aldemir K, Gürkan A, Taşkın Yılmaz F, et al. Cerrahi kliniklerde yatan hastaların hemşirelik bakımından memnuniyetinin incelenmesi. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi.* 2018;5:155-163.

PTPN11 Gen Mutasyonu Saptanan Olguların Genotip/Fenotip İlişkisi: Doğu Karadeniz Deneyimi

Genotype/Phenotype Correlation of Cases with *PTPN11* Gene Mutation: Eastern Black Sea Experience

© Şule Altınır^{1,2}, © Alper Han Çebi³, © Said Çelik¹, © Mehmet Gökçü³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Trabzon, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Öz

Amaç: *PTPN11* geninde hastalık yapıcı varyant saptanan sekiz olgunun genotip/fenotip ilişkisini tartışmak.

Gereç ve Yöntem: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dallarında, 2017-2019 yılları arasında Noonan Sendromu ön tanısı ile *PTPN11* geni dizi analizi yapılan sekiz olgu retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: *PTPN11* geni patojenik varyantı saptanan sekiz olguda en sık gözlenen bulgular kalp defekti (%87,5), boy kısalığı (%87,5) ve düşük yerleşimli ve arkaya dönük kulaklar (%87,5) iken en sık rastlanan kalp defekti pulmoner stenozdu (%62,5). Olguların klinik özellikleri ise Noonan sendromu (%87,5) ve multipl lentijinli Noonan sendromu (%12,5) ile uyumlu bulundu. Çalışmada en sık rastlanan mutasyon (%25) NM_002834.5: *PTPN11*; c.922A>G; p.Asn308Asp idi.

Sonuç: Çalışma sonucu bulunan tüm hastalık yapıcı varyantların neden olduğu fenotipler güncel veriler ile uyumlu bulunmuştur. RASopatilerin %50'sinde *PTPN11* geni patojenik varyantlarının sorumlu olduğu bilinmektedir ve kromozom analizi normal olan, klinik bulgular ile Noonan Sendromu skorlamasını karşılayan hastalarda *PTPN11* dizi analizi yapılması maliyet-etkin bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Noonan Sendromu, *PTPN11*, Multipl Lentijinli Noonan Sendromu, Genotip/Fenotip İlişkisi

Abstract

Objectives: To discuss the genotype/phenotype correlation of eight cases with pathogenic variant in the *PTPN11* gene.

Materials and Methods: Eight cases with a prediagnosis of Noonan Syndrome, in which the *PTPN11* gene sequence analysis was performed between 2017 and 2019 at Karadeniz Technical University Faculty of Medicine and Trabzon Kanuni Training and Research Hospital, Department of Medical Genetics were retrospectively evaluated in the study.

Results: The most common findings in the eight cases with pathogenic variant in the *PTPN11* gene were heart defect (87.5%), short stature (87.5%), and low-set posteriorly rotated ears (87.5%) and the most common heart defect was pulmonary stenosis (62.5%). The clinical diagnoses of those cases were Noonan Syndrome (87.5%) and Noonan syndrome with multiple lentiginos (12.5%). NM_002834.5: *PTPN11*; c.922A>G; p.Asn308Asp mutation was the most commonly (25%) detected mutation.

Conclusion: The phenotypes caused by all disease-causing variants found in this study were detected to be compatible with the current knowledge. Pathogenic variants of *PTPN11* are responsible for 50% of RASopathies, and *PTPN11* sequence analysis is a cost-effective method in patients with normal karyotyping, meeting the scoring system for Noonan Syndrome with clinical findings.

Key Words: Noonan Syndrome, *PTPN11*, Noonan Syndrome with Multiple Lentiginos, Genotype/Phenotype Correlation

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Şule Altınır

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

Tel.: +90 312 595 81 92 E-posta: bicers@ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5789-8630

Geliş Tarihi/Received: 28.12.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 10.08.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

RASopatiler, RAS/mitojenle aktive olan protein kinaz (RAS/MAPK) yolağındaki genlerdeki patojenik varyantların neden olduğu bir grup bozukluktur. Noonan sendromu (NS), nörofibromatozis tip 1, multipl lentijinli NS (NSML), kardiyofasiyo-kutanöz sendrom, kapiller malformasyon arteriyovenöz malformasyon sendromu, Costello sendromu ve Legius sendromu bu gruptaki hastalıklardır (1). Bugüne kadar RASopatilerle ilişkili çok sayıda gen tanımlanmıştır: *PTPN11*, *SOS1*, *SOS2*, *HRAS*, *RAF1*, *RIT1*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *MAP2K1*, *LZTR1*, *NF1*, *SPRED1*... Bu genler hücre farklılaşması ve gelişmesi, hücre siklusu düzenlenmesi ve sinyal iletiminden sorumludur (2). RASopatiler içinde en sık NS, 1/1000-1/2500 canlı doğum insidansı ile görülür. NS'li olguların %50'sinde *PTPN11* patojenik varyantları sorumludur. Bu hastalık grubunda boy kısalığı, konjenital kalp hastalığı, tipik dismorfik yüz bulguları ve çeşitli derecelerde entelektüel yetersizlik görülen ortak bulgulardır (3).

Bu çalışmada, NS ön tanısı nedeniyle *PTPN11* geninin dizi analizi yapılan on sekiz olgudan patojenik varyant saptanan sekiz olgu, klinik ve moleküler bulguları ile güncel literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği'nde, 2017-2019 yılları arasında, NS ön tanısı ile *PTPN11* geni dizi analizi yapılan sekiz olgu retrospektif olarak değerlendirilerek çalışmaya alınmıştır.

Bu çalışma için etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (protokol no: 2019/23, tarih: 25.04.2019). Hastaların ebeveynlerinden veya vasilerinden yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

Her olgu tıbbi genetik uzmanı tarafından ayrıntılı olarak değerlendirilerek prenatal, natal öyküleri ile aile öyküleri kaydedilerek soy ağacı analizleri yapılmış, fizik muayenenin yanı sıra dismorfik özellikleri de ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Tüm olguların kromozom analizleri yapılmış ve çalışmaya kromozom analizleri normal olan olgular dahil edilmiştir. *PTPN11* dizi analizi yapıma kriteri; olguların NS tanı kriterlerini karşılaması olarak belirlenmiştir (4) (Tablo 1).

Olgulardan ve ebeveynlerinden (mümkün ise) periferik kan örnekleri alınarak QIAcube® otomatik DNA izolasyon sistemi (Qiagen GmbH, Hilden Almanya) ile üreticinin talimatlarına göre DNA elde edilmiştir. *PTPN11* geni primerleri, kodlayan bölgeler ve intron-ekzon bağlantıları hedeflenerek tasarlanmış, kütüphaneler üreticinin talimatlarına göre NexteraXT kiti (Illumina Inc., San Diego, Kaliforniya, ABD) ile hazırlanmıştır. Kalite kontrolü ardından örneklerin dizi reaksiyonları MiSeq® NGS sistemi (Illumina Inc., San Diego, Kaliforniya, ABD) ile gerçekleştirilmiştir.

Her bir örneğin dizi analizi çift yönlü olarak gerçekleştirilmiştir. *PTPN11* geni referans dizisi olarak NM_002834.5 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NM_002834.5/) kullanılmıştır. Okumalar, Integrative Genomics Viewer (IGV, Kaliforniya Üniversitesi, ABD) programı kullanılarak analiz edilmiş ve hg19/GRCh37 insan referans genomuna göre hizalanmıştır. Minimum okuma derinliği 100x olarak belirlenmiş ve %0,5'ten daha yüksek bir frekansa sahip varyantlar filtrelenmiştir. 1000 Genom Projesi (1000 Genomes Project, <http://www.1000genomes.org/>) ve tek nükleotid polimorfizmleri veri tabanı (database of Single Nucleotide Polymorphisms, NCBI dbSNP, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) kullanılarak minör alel frekansı (minör allele frequency, MAF) >%1 olan varyantlar hariç tutulmuştur. Varyantlar, insan gen mutasyon veri tabanı "Human gene mutation database" (HGMD) (5), ClinVar (6) ve Decipher (7) veri tabanları kullanılarak kontrol edilmiştir. Bilgisayar ortamında (*in silico*) tahmin algoritmaları [PolyPhen2 (8), tolere edilemeyenleri tolere edilebilirlerden ayırma "sorting intolerant from tolerant" (SIFT) (9), MutationTaster (10)] ve korunmuşluk skorları [PlyloP

Tablo 1: Noonan sendromu (NS) için skorlama sistemi [van der Burgt'den (4) uyarlanmıştır]

| Özellik | Major bulgular | Minör bulgular |
|----------------------------|--|---|
| Yüz bulguları | Tipik dismorfik yüz bulguları | NS'yi hatırlatıcı yüz bulguları |
| Kardiyak bulgular | Pulmoner kapak stenozu, HOCM ve/veya EKG'de tipik NS bulguları | Diğer kardiyak defektler |
| Boy uzunluğu | <3 persentil | <10 persentil |
| Göğüs duvarı yapısı | Pektus karinatum/ekskavatum | Geniş göğüs kafesi |
| Aile öyküsü | NS tanısı olan birinci derece akraba varlığı | Bulguları nedeniyle NS düşünülen birinci derece akraba varlığı |
| Diğer | Entelektüel yetersizlik, kriptorşidizm ve lenfatik displazi | Entelektüel yetersizlik, kriptorşidizm ve lenfatik displaziden biri |

NS tanı kriterini: *major yüz bulgusuna ek olarak bir major veya iki minor bulguya sahip olan veya *minor yüz bulgusuna ek olarak iki major veya üç minör bulguya sahip olan hastalar NS tanı kriterini karşılamaktadır

EKG: Elektrokardiyografi, HOCM: Hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati

100) (<https://ccg.epfl.ch/mga/hg19/phylop/phylop.html>) yeni varyantların yorumlanmasında kullanılmıştır. Varyantların nihai sınıflandırması "American College of Medical Genetics and Genomics ve Association for Molecular Pathology" (ACMG) 2015 rehberine göre yapılmıştır (11).

Bulgular

Çalışma sonucunda sekiz olguda *PTPN11* geninde patojenik varyant saptanmıştır (2 Kadın - 6 Erkek, yaşlar: 1-17). Bu olguların yedisi klinik olarak NS ile, biri NSML ile uyumlu bulunmuştur (Tablo 2). Olgularda en sık gözlenen bulgular kalp defekti (%87,5), boy kısalığı (%87,5) ve düşük yerleşimli ve arkaya dönük kulaklardır (%87,5). Pulmoner stenoz tüm hastaların %62,5'inde, kalp defekti saptanan hastaların ise %71'inde saptanmıştır. Erkek olguların %67'sinde kriptorşidizm öyküsü vardır.

NS ile ilişkili hastalık düşünülen ve *PTPN11* mutasyon analizi yapılan 10 olguda ise hastalık yapıcı varyant saptanmamıştır. Çalışmamızda hastalık yapıcı varyant saptanma oranı %44,4

olup sekiz hastada yedi ayrı varyant bulunmuştur. Bu varyantların hepsi heterozigot olarak gösterilmiştir (Tablo 3). Varyantların tümü ClinVar (6) ve HGMD'de (5) tanımlı olup ACMG kriterlerine göre patojenik olarak yorumlanmıştır. Aile çalışması altı olguda yapılabilmemiş olup dört varyantın ailesel olduğu gösterilmiştir (maternal: 3, paternal: 1). Bu dört olgu dışında diğer olguların soy ağacı analizleri ve aile öykülerinde NS düşündürecek bulguya rastlanmamıştır. Ailesel olgularda ebeveynlere ait klinik bulgular ise şu şekildedir: Olgu 1'in babasında düşük yerleşimli ve arkaya dönük kulaklar ile pektus ekskavatum saptanmış özgeçmişinde pulmoner stenoz onarımı yapıldığı öğrenilmiştir. Olgu 4'ün annesinde boy kısalığı, üçgen yüz ve kolay morarma mevcuttur. Olgu 6 ve olgu 7'nin annelerinde NS düşündürecek yüz bulgusu bulunmazken her ikisinde de pektus deformitesi ve boy kısalığı saptanmıştır. Olgu 7'nin annesinde atriyal septal defekt öyküsü mevcuttur. Bu dört ailede bahsedilen bireyler dışında diğer aile bireylerinde hastalık yapıcı varyant tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda NS tanı kriterlerini karşılmasına rağmen 10 olguda (6 Kadın - 4 Erkek, yaşlar: 3-16) *PTPN11* dizi analizi

Tablo 2: *PTPN11* geninde mutasyon saptanan olguların tıbbi öyküsü ve klinik bulguları [klinik bulguların gruplaması van der Burg'den (4) uyarlanmıştır]

| Olgu no | Yaş/ Cinsiyet | Tanı yaşı | Boy - persentil | Yüz bulguları | Kardiyak bulgular | Göğüs duvarı | Aile öyküsü | Diğer |
|---------|---------------|-----------|-----------------|---|---|--------------------|-------------|--|
| 1 | 12/E | 12 | <-2 SD | Düşük yerleşimli ve arkaya dönük kulaklar, miyopi, yele boyun | PS, min. AY, min. PY | - | + | Kriptorşidizm |
| 2 | 16/K | 12 | <-2 SD | Düşük yerleşimli ve arkaya dönük kulaklar, hipertelorizm, mikrognati, dental maloklüzyon, yele boyun | Min AY, min. MY, hafif mitral prolapsus | - | - | İşitme kaybı, infant döneminde zayıf beslenme |
| 3 | 3/E | 2 | <-1 SD | Düşük yerleşimli ve arkaya dönük kulaklar, belirgin filtrum | PS, PFO | Pektus deformitesi | - | Gelişme geriliği/ entelektüel yetersizlik |
| 4 | 1/K | 1 | <-1 SD | Düşük yerleşimli ve arkaya dönük kulaklar, hipertelorizm, aşağı eğimli palpebral fissürler, seyrek kaş belirgin filtrum | PS | - | + | Kanama testinde bozukluk |
| 5 | 8/E | 7 | Medyan | Düşük yerleşimli ve arkaya dönük kulaklar, aşağı eğimli palpebral fissürler, seyrek kaş, miyopi | Konjenital sol ventrikül hipertrofisi, sekundum ASD | - | - | Unilateral işitme kaybı, multipl hiperpigmente lentignöz lekeler, kriptorşidizm, kolay morarma |
| 6 | 5/E | 3 | <-1 SD | Üçgen yüz | PS | - | + | Kriptorşidizm, kolay morarma |
| 7 | 18/E | 17 | <-3 SD | Üçgen yüz, düşük yerleşimli ve arkaya dönük kulaklar, mikrognati, yüksek damak | PS, sağ ventrikül hipertrofisi | - | + | Kriptorşidizm, ektopik böbrek, infant döneminde zayıf beslenme |
| 8 | 7/E | 6 | <-1 SD | Düşük yerleşimli ve arkaya dönük kulaklar, hipertelorizm | - | Pektus deformitesi | - | Café au lait |

ASD: Atriyal septal defekt, AY: Aort yetmezliği, min.: Minimum, MY: Mitral yetmezlik, PFO: Patent foramen ovale, PS: Pulmoner stenoz, PY: Pulmoner yetmezlik, SD: Standart sapma

sonucunda hastalık yapıcı varyant saptanmamıştır. Bu olgular için RASopati paneli planlanmıştır.

Tartışma

Kromozom 12q24.13'te lokalize olan *PTPN11* geni, 16 ekzonlu bir gen olup, 593 aminoasitli, dört bölümlü (domain) non-reseptör tirozin fosfatase kodlamaktadır. *PTPN11* Ras/MAPK yolağında yer almaktadır. Ras/MAPK yolağı, hücre proliferasyonu, farklılaşması, metabolizması, apoptoz ve hücre sağ kalımı ile ilişkilendirilmiştir. Yolakta çok sayıda gen yer almaktadır ve bu genlerin herhangi birinden kaynaklı bozukluk birden fazla gelişimsel anomaliye neden olmaktadır (12).

RASopatiler, RAS/MAPK yolağındaki genlerdeki patojenik varyantların neden olduğu hastalıklar grubunun isimlendirilmesi olup, NS bu gruptaki en sık hastalıktır (1). Sinyal yolağındaki proteinlerden birine ait genetik bir değişiklik "fonksiyon kazanımı" yolu ile RAS/MAPK yolağında işlev artışına/kazanımına yol açmaktadır. *PTPN11* genindeki yanlış anlamlı (missense) mutasyonların büyük çoğunluğu, fazla miktarda RAS/MAPK sinyali ileten protein ürünü katalitik bölümünü (domain) aktivasyonuna neden olmaktadır (2). Serimizde saptadığımız tüm *PTPN11* geni mutasyonları yanlış anlamlı olup genel literatür bilgisi hasta klinik bulguları ile gözden geçirildiğinde fonksiyon kazanımı yolu ile hastalık nedeni olduğu düşünülmüştür. Ayrıca çalışmamızda saptadığımız mutasyonlar (Tablo 3) HGMD (5), ClinVar (6) ve Decipher (7) veri tabanlarında hem NS hem de çeşitli RASopatilerle ilişkilendirilmişlerdir. NSML olgusunda saptadığımız c.836A>G (p.Tyr279Cys) varyantı da daha önce NSML'li olgularda bildirilmiştir.

Çalışmamızda en çok patojenik varyant ekzon 3 (%37,5) ve ekzon 8'de (%25) saptanmıştır. Bu ekzonlar literatüre göre de en çok patojenik mutasyonu barındıran ekzonlardır (13,14). Ülkemize ait Atik ve ark.'nın (15) yaptığı çalışmada da ekzon 3 ve ekzon 8 mutasyon yığılımı en çok olan ekzonlardır ve c.922A>G (p.As308Asp) değişikliği en sık saptanan varyanttır. *PTPN11* geni patojenik varyantlarının sebep olduğu NS'de Src homoloji bölgesi 2'yi (SHP2) kodlayan bölgelerde mutasyon

sıklığının arttığı bilinmektedir (2). Çalışmamızda literatür verileri ile uyumlu olarak saptanan üç varyant (c.188A>G, c.214G>T, c.317A>C) SHP2 bölgesinde yer almaktadır. Ayrıca literatüre göre en sık saptanan varyant olan c.922A>G (p.As308Asp) bizim çalışmamızda da en sık saptanan varyanttır (13).

Hasta grubumuzda yüz bulguları, kalp defekti ve boy kısalığı en sık saptanan bulgular olmakla birlikte, NS'li bireylerde görülmesi beklenen işitme kaybı, renal anomaliler, kolay morarma ve kanama bozukluklarının da saptanmış olması bu bulguların NS için uyarı olması açısından önemlidir. Çalışmamızda erkek olguların %66,6'sında kriptorşidizm saptanmıştır. Literatürde erkek hastalarda %44-94 aralığında kriptorşidizm bildirilmiştir (3,13,16). NS erkekleri ve kadınları eşit olarak etkiler, ancak NS erkeklerde kriptorşidizm ile ortaya çıkabileceğinden tanı almayı kolaylaştırıcı ek bulgu olması açıdan önemlidir. Ek olarak NS'ye hafif entelektüel yetersizliğin eşlik edebildiği bilinmektedir (4). Çalışmamızda sadece bir olguda (olgu 3) gelişme geriliği/entelektüel yetersizlik saptanmıştır.

Literatürde c.922A>G (p.As308Asp) değişikliğine sahip hastaların gelişme geriliği/entelektüel yetersizlik göstermediği, normal eğitim aldıkları bilinmektedir (3). Çalışmamızda bu değişikliğe sahip olgularda (olgu 6, olgu 7) gelişim basamakları ile bilişsel yetenekleri normal olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda *PTPN11* geninde patojenik varyant saptanan bir olgu NSML ile uyumludur (olgu 5). NSML de RASopati grubu hastalıklardan biridir ve *PTPN11* geni hastalık yapıcı varyantları NSML'de önemli rol oynamaktadır (2). NSML hipertelorizm, multipl lentijinler, kardiyak defektler, elektrokardiyogram anomalileri, işitme kaybı ve büyüme geriliği ile karakterizedir (14). Düşük yerleşimli ve arkaya dönük kulaklar, aşağı eğimli palpebral fissürler, seyrek kaş, miyopi, multipl hiperpigmente lentignöz lekeler, unilateral işitme kaybı, kriptorşidizm öyküsü, konjenital sol ventrikül hipertrofisi ve sekundum atriyal septal defekt olgumuzun bulguları arasında yer alırken boyu yaşına göre normal sınırlarda saptanmıştır.

NS'nin ayırıcı tanısı geniştir. Turner sendromunun ayırıcı tanıda ilk sırada akla gelmesi gerekir. Birçok kromozomal

Tablo 3: *PTPN11* geninde saptanan hastalık yapıcı varyantların listesi (transkript: NM_002834.5)

| Olgu no | Nükleotid değişimi | Amino asit değişimi | Lokasyon | Mutasyon tipi | Varyant tipi | Referans | Kalıtım | Patojenite (ACMG kriterlerine göre) |
|---------|--------------------|---------------------|----------|---------------------------|--------------|---------------|-----------|-------------------------------------|
| 1 | c.188A>G | p.Tyr63Cys | Ekzon 3 | Missense (yanlış anlamlı) | SNV | ClinVar, HGMD | paternal | Patojenik |
| 2 | c.214G>T | p.Ala72Ser | Ekzon 3 | Missense (yanlış anlamlı) | SNV | ClinVar, HGMD | çalışmadı | Patojenik |
| 3 | c.317A>C | p.Asp106Ala | Ekzon 3 | Missense (yanlış anlamlı) | SNV | ClinVar, HGMD | de novo | Patojenik |
| 4 | c.417G>C | p.Glu139Asp | Ekzon 4 | Missense (yanlış anlamlı) | SNV | ClinVar, HGMD | maternal | Patojenik |
| 5 | c.836A>G | p.Tyr279Cys | Ekzon 7 | Missense (yanlış anlamlı) | SNV | ClinVar, HGMD | çalışmadı | Patojenik |
| 6 | c.922A>G | p.As308Asp | Ekzon 8 | Missense (yanlış anlamlı) | SNV | ClinVar, HGMD | maternal | Patojenik |
| 7 | c.922A>G | p.As308Asp | Ekzon 8 | Missense (yanlış anlamlı) | SNV | ClinVar, HGMD | maternal | Patojenik |
| 8 | c.1403C>T | p.Thr468Met | Ekzon 12 | Missense (yanlış anlamlı) | SNV | ClinVar, HGMD | de novo | Patojenik |

HGMD: İnsan gen mutasyon veri tabanı, SNV: Tek nükleotid varyantı, ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics ve Association for Molecular Pathology

anomali; boy kısalığı, kalp defekti ve gelişimsel geriliği içeren bulgularla kendini gösterebilir (17). Bu nedenle kromozom analizi, sonrasında da mikroarray analizinin test algoritmasında yer alması gerekir. Kromozom ve mikroarray analizi normal olan hastalarda ise RASopati ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Klinik olarak RASopatiler içerisinde bir sendroma yönlenebiliyor ise o sendroma neden olan genin dizi analizi planlanmalıdır. Ayırıcı tanı yapılamaması durumunda hastalara RAS/MAPK yolu genlerini içeren RASopati panelleri planlanmalıdır. NS ile ilişkili hastalıklarda *PTPN11* patojenik varyantları ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalarda mutasyon tespit oranları %22 ile %100 arasında değişmektedir (16). Ülkemize ait çalışmalarda da benzer oranlar vardır. Uludağ Alkaya ve ark.'nın (18) yaptığı çalışmada NS kliniği olan hastaların %50'sinde *PTPN11* mutasyonu bulunmuştur. Şimşek-Kiper ve ark.'larına (19) ait benzer bir çalışmada olguların %29'unda *PTPN11* mutasyonu saptanırken her iki çalışmada da *SOS1* gen mutasyonları NS hastalarında ikinci sıklıkta saptanmıştır (18). Bizim çalışmamızda olguların %44,4'ünde patojenik varyant bulunmuş olup literatür ile uyumludur. *PTPN11* geninde hastalık yapıcı varyant saptanmayan on olgu NS tanı kriterlerini karşıladığı için bu olgularda RASopati panel testlerinin yapılarak genetik çalışmanın algoritmik olarak genişletilmesi planlanmıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hasta sayısının azlığı çalışmanın kısıtlılığı olarak değerlendirilmiştir. Daha geniş hasta serilerinde de algoritmik test yaklaşımlarının gözden geçirilmesi önermekteyiz.

Sonuç

Yeni nesil dizileme tabanlı RASopati panelleri NS ve NS ile ilişkili hastalıklarda yaygın olarak kullanılıyor olsa da kaynakları kısıtlı hastalarda/ülkelerde algoritmik yaklaşım maliyet-etkin olacaktır. Özellikle kromozom analizi normal ve NS tanısını klinik olarak karşılayan; dismorfik yüz bulguları, kalp defekti ve pektus deformitesi olan hastalarda *PTPN11* ekzon 3 ve ekzon 8'nin algoritmik olarak ilk sırada dizilenmesini önermekteyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (protokol no: 2019/23, tarih: 25.04.2019).

Hasta Onayı: Hastaların ebeveynlerinden veya vasilerinden yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ş.A., A.H.Ç., S.Ç., M.G.,
Konsept: Ş.A., A.H.Ç., Dizayn: Ş.A., A.H.Ç., Veri Toplama veya

İşleme: Ş.A., A.H.Ç., M.G., Analiz veya Yorumlama: Ş.A., A.H.Ç., S.Ç., M.G., Literatür Arama: Ş.A., A.H.Ç., Yazan: Ş.A., A.H.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Rauen KA. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2013;14:355-369.
2. Riller Q, Rieux-Laucat F. RASopathies: From germline mutations to somatic and multigenic diseases. *Biomed J.* 2021;44:422-432.
3. Jongmans M, Otten B, Noordam K, et al. Genetics and variation in phenotype in Noonan syndrome. *Horm Res.* 2004;62 Suppl 3:56-9.
4. van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:4.
5. Stenson PD, Mort M, Ball EV, et al. The Human Gene Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine. *Hum Genet.* 2014;133:1-9.
6. Landrum MJ, Lee JM, Benson M, et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Res.* 2018;46:D1062-D1067.
7. Firth HV, Richards SM, Bevan AP, et al. DECIPHER: Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources. *Am J Hum Genet.* 2009;84:524-533.
8. Adzhubei I, Jordan DM, Sunyaev SR. Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Curr Protoc Hum Genet.* 2013;Chapter 7:Unit7.20.
9. Kumar P, Henikoff S, Ng PC. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nat Protoc.* 2009;4:1073-1081.
10. Schwarz JM, Cooper DN, Schuelke M, et al. MutationTaster2: mutation prediction for the deep-sequencing age. *Nat Methods.* 2014;11:361-362.
11. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17:405-424.
12. Neel BG, Gu H, Pao L. The 'Shp'ing news: SH2 domain-containing tyrosine phosphatases in cell signaling. *Trends Biochem Sci.* 2003;28:284-293.
13. Musante L, Kehl HG, Majewski F, et al. Spectrum of mutations in *PTPN11* and genotype-phenotype correlation in 96 patients with Noonan syndrome and five patients with cardio-facio-cutaneous syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2003;11:201-206.
14. Sarkozy A, Conti E, Seripa D, et al. Correlation between *PTPN11* gene mutations and congenital heart defects in Noonan and LEOPARD syndromes. *J Med Genet.* 2003;40:704-708.
15. Atik T, Aykut A, Hazan F, et al. Mutation Spectrum and Phenotypic Features in Noonan Syndrome with *PTPN11* Mutations: Definition of Two Novel Mutations. *Indian J Pediatr.* 2016;83:517-521.
16. Athota JP, Bhat M, Nampoothiri S, et al. Molecular and clinical studies in 107 Noonan syndrome affected individuals with *PTPN11* mutations. *BMC Med Genet.* 2020;21:50.
17. Allen MJ, Sharma S. Noonan Syndrome. *StatPearls.* 2021, StatPearls Publishing.
18. Uludağ Alkaya D, Lissewski C, Yeşil G, et al. Expanding the clinical phenotype of RASopathies in 38 Turkish patients, including the rare LZTR1, RAF1, RIT1 variants, and large deletion in NF1. *Am J Med Genet A.* 2021;185:3623-3633.
19. Şimşek-Kiper PÖ, Alanay Y, Gülhan B, et al. Clinical and molecular analysis of RASopathies in a group of Turkish patients. *Clin Genet.* 2013;83:181-186.

Hematolojik Febril Nötropeni Ataklarında Kan Kültürlerinden İzole Edilen Gram-negatif Bakterilerin Dağılımı ve Antimikrobiyal Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi

Evaluation of the Distribution and Antimicrobial Susceptibility of Gram-negative Bacteria Isolated from Blood Cultures in Hematologic Febrile Neutropenia Attacks

© Güle Çınar¹, © Duygu Öcal², © Güldane Cengiz Seval³, © İrem Akdemir Kalkan¹, © Ezgi Gülten¹, © Elif Mukime Sarıcaoğlu¹, © Haluk Gürüz⁴, © Sinem Civriz Bozdağ³, © Selami Koçak Toprak³, © Meltem Kurt Yüksel³, © Alpay Azap¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi/Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Hematolojik maligniteleri olan hastalarda dirençli patojenler nedeniyle gelişen bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonları, yeni kemoterapötik ajanların ve profilaktik antibiyotiklerin daha çok kullanılması nedeniyle artmaktadır. Bu çalışmada, ampirik antibiyotiklerin doğru uygulanmasına yardımcı olmak ve direnci sınırlamak için hematolojik malignitesi olan febril nötropenik hastalarda kan kültürlerinde üreyen gram-negatif bakteriyel patojenlerin epidemiyolojisini ve direnç oranlarını belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde 2019-2021 yıllarında hematolojik febril nötropenik hastaların kan kültürlerinde üreyen ve kan dolaşımı enfeksiyonu olarak belirlenen gram-negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: 1 Ocak 2019 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında hematoloji servisinde yatan hematolojik malignitesi olan hastaların febril nötropeni ataklarında kan kültürlerinden izole edilen ve kan dolaşımı enfeksiyonu olarak değerlendirilen toplam 388 gram-negatif izolat değerlendirmeye alındı, en sık izole edilen patojenin *Klebsiella* spp. (%41,7) olduğu görüldü. Çoklu ilaca direnç açısından değerlendirildiğinde *Klebsiella* spp.'nin ilk sırada, *Acinetobacter* spp.'nin ikinci sırada olduğu belirlendi. Febril nötropenik hastaların ampirik tedavisinde sıklıkla kullandığımız piperasilin-tazobaktam duyarlılığı açısından değerlendirildiğinde, *Klebsiella* spp.'nin %70,3, *Escherichia coli*'nin %37,7, *Acinetobacter* spp.'nin %86 ve *Pseudomonas* spp.'nin %67,5 oranında dirençli olduğu saptandı. Karbapenem direncinin de %29 ila %80 arasında olduğu görüldü.

Sonuç: Febril nötropeni ataklarının ampirik tedavisinde kullanılan piperasilin-tazobaktama tüm gram-negatif suşların yüksek oranda dirençli çıkması ve karbapenem direncinin de azımsanmayacak oranda bulunması dikkat çekicidir. Hem hastanemizde hem de ülkemizde hematolojik maligniteli hastalarda görülen febril nötropeni ataklarında ampirik tedavi kılavuzları ve antibiyotik yönetim programları düzenlenirken, bu verilerin göz önünde bulundurulması morbidite ve mortaliteyi azaltmaya katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: Febril Nötropeni, Hematolojik Malignite, Antimikrobiyal Duyarlılık, Çoklu İlaça Direnç

Abstract

Objectives: Bacterial bloodstream infections with resistant pathogens in patients with hematological malignancies are increasing due to the more use of new chemotherapeutic agents and prophylactic antibiotics. In this study, it was aimed to determine the epidemiology and resistance rates of gram-negative bacterial pathogens isolated from blood cultures of febrile neutropenic patients with hematological malignancies in order to help the correct administration of empirical antibiotics and to limit resistance.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Güle Çınar

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

Tel.: +90 506 593 78 51 E-posta: gbinjune@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7635-8848

Geliş Tarihi/Received: 15.08.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 23.09.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Materials and Methods: Antibiotic susceptibility of gram-negative bacteria, which were grown in the blood cultures of hematological febrile neutropenic patients in a tertiary university hospital between 2019 and 2021 and determined as bloodstream infection, was retrospectively investigated.

Results: Between January 1, 2019 and December 31, 2021, a total of 388 gram-negative isolates, which were isolated from blood cultures and evaluated as bloodstream infection, in the febrile neutropenia attacks of patients with hematological malignancies hospitalized in the hematology service were evaluated, and the most common isolated pathogen was found to be *Klebsiella* spp. (41.7%). When evaluated in terms of multi-drug resistance, it was determined that *Klebsiella* spp. was in the first and *Acinetobacter* spp. was in the second place. When evaluated in terms of piperacillin-tazobactam susceptibility, which we frequently use in the empirical treatment of febrile neutropenic patients, 70.3% of *Klebsiella* spp., 37.7% of *Escherichia coli*, 86% of *Acinetobacter* spp. and 67.5% of *Pseudomonas* spp. were found to be resistant to piperacillin-tazobactam. Carbapenem resistance was also found to be between 29% and 80%.

Conclusion: It is noteworthy that all gram-negative strains were highly resistant to piperacillin-tazobactam, which is used as empirical treatment of febrile neutropenia attacks, and that carbapenem resistance was found at a substantial rate. Considering these data may contribute to reducing morbidity and mortality while arranging empirical treatment guidelines and antibiotic management programs in febrile neutropenia attacks seen in hematological malignancy patients both in our hospital and in Turkey.

Key Words: Febrile Neutropenia, Hematologic Malignancy, Antimicrobial Sensitivity, Multidrug Resistance

Giriş

Hematolojik maligniteli hastalarda kemoterapiye bağlı en yaygın komplikasyonlardan ve önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri hematolojik bir acil olan febril nötropenidir (1). Malignitesi olan erişkin hastalarda tüm febril nötropeni ataklarının yaklaşık %30'u ise bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonları nedeniyle gelişmektedir (2). Yapılan çalışmalarda hematolojik malignitesi olan hastalarda bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonlarına bağlı mortalite oranlarının %40'lara ulaştığı bildirilmekle beraber (3,4), özellikle çoklu ilaca dirençli gram-negatif bakterilere bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarında, bu oranların %50'leri aşabildiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (5). Bu hassas popülasyonda ampirik antibiyotik tedavisinin hızlı ve uygun şekilde başlanması morbidite ve mortaliteyi azaltır ve febril nötropeni yönetiminin temelini oluşturur, ayrıca yapılan çalışmalarda uygun olmayan ampirik tedavinin mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (6).

2017 yılında yayınlanan 21 ülkeden elde edilen verileri değerlendiren bir derlemede, gram-negatif bakterilerde görülen karbapenem direncinin, dünya çapında nötropenik hastalarda yüksek ölüm oranı ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (7). Bununla birlikte, 2018 yılında yapılan başka bir çalışma, gram-negatif bakterilerden gram-pozitif bakterilere bir prevalans değişikliği olduğunu ve bakteri izolatlarının %46,3'ünde çoklu ilaç direnci tespit edildiğini göstermiştir (8). Her ne kadar febril nötropeni atakları sırasında en sık tanımlanan patojenler olarak bazı çalışmalarda gram-pozitif bakteriler belirtilmiş olsa da, patojeniteleri ve sepsis ile bağlantılarından dolayı gram-negatif bakterileri ampirik tedavide kapsamak çok önemlidir (9). Ayrıca konuyla ilgili kılavuzlarda vankomisin gibi gram-pozitif koklara karşı aktif olan ajanlar ateş ve nötropeni için başlangıçtaki antibiyoterapinin temel bir parçası olarak A-I düzeyinde önerilmemektedir. Bu ajanların, şüpheli kateterle ilişkili enfeksiyon, deri veya yumuşak doku enfeksiyonu, pnömoni,

mukozit veya hemodinamik instabilite dahil olmak üzere spesifik klinik endikasyonlar için düşünülmesi önerilmektedir (10).

Gram-negatif ve pozitif bakterilerde artan direnç ampirik antibiyotiklerin etkinliğini olumsuz olarak değiştirmekte, ayrıca sık görülen etkenlerin bölgesel olarak farklı olması da febril nötropeni ataklarının yönetimi için klinisyenleri yerel epidemiyolojiyi hesaba katarak kendi tedavi protokollerini oluşturmaya sevk etmektedir (11). Hematolojik maligniteleri olan hastalarda patojenlerin epidemiyolojisini ve direnç oranlarını anlamak, hem tedavinin kritik yönlerinden biridir, hem de artan antibiyotik direnci ve terapötik seçeneklerin kısıtlı olduğu bir dönemde bu hasta popülasyonunda klinisyenlere uygun ampirik tedavi seçimi için yol gösterebilir (12). Dolayısıyla klinisyenlerin, merkezden merkeze ve zamana göre büyük ölçüde değişebilen, kendi kurumlarından gelen mevcut mikrobiyoloji sürveyans verilerinden haberdar olmaları gerekir. Bu nedenlerle biz de bu çalışmamızda, hematoloji hastalarının febril nötropeni ataklarında görülen kan dolaşımı enfeksiyonlarında saptanan gram-negatif bakteriyel etkenleri ve bunların antimikrobiyal duyarlılıklarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, 3. basamak bir üniversite hastanesinde hematolojik malignitelere bağlı febril nötropeni ataklarında görülen gram-negatif bakteriyel etkenleri ve antimikrobiyal direnç paternlerini belirlemek için retrospektif kesitsel bir çalışma olarak planlanmıştır. Hematoloji servisinde 45, hematopoietik kök hücre nakli servisinde 12 olmak üzere hematoloji hastaları için toplam 57 yatak kapasitesi mevcuttur. Tüm hematoloji hastaları enfeksiyon hastalıkları ekibi tarafından günlük olarak yatak başında değerlendirilmekte ve mikrobiyolojik, laboratuvar, klinik, radyolojik verileri de günlük takip edilmektedir. Ocak 2019'dan Aralık 2021'e kadar hematolojik malignitelere bağlı febril nötropeni ataklarında saptanan pozitif kan kültürü sonuçları çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastanemizde febril nötropeni ataklarında ateş sırasında antisepsi kurallarına uyularak bir set kan kültürü, bir aerobik ve bir anaerobik kan kültürü şişesine olmak üzere alınmakta ve 3 sete tamamlanmaktadır. Bakteriyemi, bir veya daha fazla kan kültüründen bakteri izolasyonu olarak kabul edilmektedir. Aynı gün içinde bir hastadan alınan tüm kan kültürü setlerinin %50'sinden azında koagülaz-negatif stafilokoklar; *Propionibacterium* spp.; *Corynebacterium* spp.; ve *Bacillus* spp. üremesi varsa bu kan kültürünün kontamine olduğu kabul edilmektedir. Kan kültürlerindeki tekrarlayan üremeler, mantar üremeleri, kontamine olarak değerlendirilen veya ikiden fazla mikroorganizma üremeleri değerlendirmeye alınmamış olup, 388 tane gram-negatif bakteri üremesi saptanan kan kültürü sonucu çalışmaya dahil edilmiştir.

2019 yılında BACTEC FX (Becton Dickinson, ABD), 2020-2021 yılları arasında BactAlert 3D (Biomeriux, Fransa) otomatik kan kültür sistemleri kullanılmıştır. Kan kültür şişeleri cihazda 5 gün inkübe edilmiştir. Cihazın pozitif sinyal verdiği kan kültür şişelerinden, gram-boyama yapılmış ve %5 koyun kanlı agar, çikolata agar ve Eosin methylene blue agar besiyerlerine ekim yapılmıştır ve inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrasında (37 °C'de 16-18 saat) üreyen bakterilerin tanımlanmasında konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistemler [2019 yılında Phoenix (Becton Dickinson, ABD) ve 2020-2021 yıllarında Vitek 2 (Biomeriux, Fransa)] kullanılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık testlerinin uygulanması ve değerlendirilmesi Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kriterleri doğrultusunda yapılmıştır (13-15). Değerlendirilen mikroorganizma türü ve direnç paternine bağlı olarak değişmekle birlikte otomatize sistemler, standart Kirby-Bauer disk difüzyon, gradient strip test, sıvı mikrodilüsyon yöntemleri kullanılmıştır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) saptanmasında kombine disk test yöntemi, karbapenemaz varlığının saptanmasında Carba NP ve Modifiye Hodge testleri uygulanmıştır (16).

Çoklu ilaç direnci bir bakteri türünün iki veya daha az antimikrobiyal kategori dışında tüm antimikrobiyal ajanlara dirençli olması, panrezistan ise tüm antimikrobiyal kategorilerdeki tüm ajanlara direnç olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS ("Statistical Package for the Social Sciences") versiyon 24.0 programı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ile değerlendirilmiş, değişkenler frekans (yüzde) olarak sunulmuştur. Aynı hastanın tekrar eden aynı kültür üreme sonuçları analize dahil edilmemiştir.

Bulgular

1 Ocak 2019 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında hematoloji servisinde yatan hematolojik malignitesi olan hastaların febril

nötropeni ataklarında kan kültürlerinden izole edilen ve kan dolaşımı enfeksiyonu olarak değerlendirilen toplam 388 gram-negatif izolat değerlendirmeye alındı. Hastanede yatış sırasında tek bir hastadan elde edilen özdeş antibiyogramlara sahip izolatlar bir kez değerlendirildi.

En sık izole edilen patojenler *Klebsiella* spp. (n=162, %41,7), *Escherichia coli* (n=98, %25,2), *Acinetobacter* spp. (n=67, %17,2), *Pseudomonas* spp. (n=37, %9,5) olarak saptandı. Çoklu ilaca dirençli suşlar açısından değerlendirildiğinde *Klebsiella* spp.'nin ilk sırada, *Acinetobacter* spp.'nin ise ikinci sırada olduğu görüldü (Tablo 1).

Klebsiella spp. izolatlarının %72,8'i (n=118) GSBL üreticileriydi. Karbapenem dirençli suşlar ise *Klebsiella* suşlarının %48,1'ini (n=78) oluşturuyordu. Panrezistan suşların %7,4 (n=12) oranında olduğu, çoklu ilaç direncine sahip *Klebsiella* suşlarının ise %81,4'e (n=132) ulaştığı görüldü. Febril nötropenik hastaların ampirik tedavisinde sıklıkla kullandığımız piperasilin-tazobaktam duyarlılığı açısından bakıldığında *Klebsiella* spp.'nin %70,3 (n=116) oranında piperasilin-tazobaktama dirençli olduğu saptandı (Tablo 2 ve 3).

E. coli'lerin %52'si (n=51) GSBL üreticileriydi. Karbapenem dirençli suşlar ise *E. coli* suşlarının %29,5'ini (n=29) oluşturuyordu. Panrezistan suşun olmadığı, çoklu ilaç direncine sahip *E. coli* izolatlarının ise %38,7'ye (n=38) ulaştığı görüldü. Febril nötropenik hastaların ampirik tedavisinde sıklıkla kullandığımız piperasilin-tazobaktam duyarlılığı açısından bakıldığında *E. coli*'nin %37,7 (n=37) oranında piperasilin-tazobaktama dirençli olduğu saptandı (Tablo 2 ve 3).

Acinetobacter spp.'nin sırasıyla karbapenemlere %79,1 (n=53) ve %86 (n=58) oranında piperasilin-tazobaktama dirençli olduğu saptanmıştır. Çoklu ilaca direnç (%89,5, n=60) ve panrezistan (%8,9, n=6) suşlar da dahil olmak üzere antibiyotiklere çok yüksek direnç göstermiştir (Tablo 2 ve 3).

Tablo 1: Kan kültürlerinden izole edilen gram-negatif bakteriler (n=388)

| Etken | Sayı (%) |
|--------------------------------|-------------|
| <i>Klebsiella</i> spp. | 162 (%41,7) |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 130 |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 32 |
| <i>E. coli</i> | 98 (%25,2) |
| <i>Acinetobacter</i> spp. | 67 (17,2) |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 59 |
| <i>Acinetobacter pittii</i> | 8 |
| <i>Pseudomonas</i> spp. | 37 (9,5) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 33 |
| Diğer | 24 (%6,1) |
| <i>Enterobacter</i> spp. | 13 |
| <i>Proteus</i> spp. | 6 |
| <i>Citrobacter</i> spp. | 5 |

Tablo 2: Kan kültürlerinden izole edilen gram-negatif bakterilerin antibiyotik direnç oranları

| | <i>Klebsiella</i> spp. Dirençli/Toplam (%) | <i>E. coli</i> Dirençli/Toplam (%) | <i>Acinetobacter</i> spp. Dirençli/Toplam (%) | <i>Pseudomonas</i> spp. Dirençli/Toplam (%) 37 |
|-----------------------------|---|---------------------------------------|--|---|
| Amikasin | 100/162 (%61,7) | 50/98 (%51) | 48/67 (%71,6) | 7/37 (%18,9) |
| Gentamisin | 90/162 (%55,5) | 44/98 (%44,8) | 44/67 (%65,6) | 7/37 (%18,9) |
| Sefepim | 116/162 (%71,6) | 51/98 (%52) | 59/67 (%88) | 26/37 (%70,2) |
| Seftazidim | 118/162 (%72,8) | 51/98 (%52) | 62/67 (%92,5) | 26/37 (%70,2) |
| Siprofloksasin | 124/162 (%76,5) | 64/98 (%65) | 52/67 (%77,6) | 27/37 (%40,2) |
| Levofloksasin | 124/162 (%76,5) | 64/98 (%65) | 52/67 (%77,6) | 27/37 (%40,2) |
| Piperasilin-tazobaktam | 116/162 (%70,6) | 37/98 (%37,7) | 58/67 (%86) | 25/37 (%67,5) |
| Meropenem | 78/162 (%48,1) | 29/98 (%29,5) | 53/67 (%79,1) | 17/37 (%45,9) |
| İmipenem | 78/162 (%48,1) | 29/98 (%29,5) | 53/67 (%79,1) | 17/37 (%45,9) |
| Trimetoprim-sulfametoksazol | 42/162 (%25,9) | 48/98 (%40,7) | 29/67 (%43,2) | - |
| Kolistin | 48/162 (%29,6) | *12/38 *(%31,5) | 41/67 (%61,1) | 9/37 (%24,3) |

*Sadece çoklu ilaca dirençli suşlarda kolistin duyarlılığına bakılmıştır

Tablo 3: Etkenlerin genişlemiş spektrumlu β -laktamaz ve karbapenemaz üretimi açısından dağılımı

| | <i>K. pneumoniae</i> n=130 Pozitif/Toplam (%) | <i>K. oxytoca</i> n=32 Pozitif/Toplam (%) | <i>E. coli</i> n=98 Pozitif/Toplam (%) | <i>A. baumannii</i> n=59 Pozitif/Toplam (%) | <i>A. pittii</i> n=8 Pozitif/Toplam (%) | <i>P. aeruginosa</i> n=33 Pozitif/Toplam (%) |
|---|---|---|--|---|---|--|
| Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz | 108/130 (%83) | 10/32 (%31,25) | 51/98 (%52) | - | - | - |
| Karbapenemaz | 73/130 (%56,1) | 5/32 (%15,6) | 25/98 (%25,5) | 51/59 (%86,4) | - | 17/33 (%51,5) |

Pseudomonas spp.'lerin %67,5'i (n=25) piperasilin/tazobaktama, %45,9'u (n=17) karbapenemlere ve %18,9'u (n=7) amikasine dirençli bulunmuştur. Çoklu ilaca direnç %70,2 oranında (n=26) saptanmış, ancak panrezistan suşa rastlanmamıştır. Amikasine dirençli suşlar, kolistin hariç diğer tüm antibiyotiklere de dirençli bulunmuştur (Tablo 2 ve 3).

Diğer saptanan gram-negatif bakteriler *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., ve *Citrobacter* spp. izolatları (n=24) olmuştur. Bu suşlarda piperasilin-tazobaktam direnci %12,5 oranında saptanmış, karbapenem direnci saptanmamıştır.

Tartışma

Hematolojik malignitesi olan hastalarda kemoterapi, radyoterapi, immünoşüpresif ilaç kullanımı, hematolojik kök hücre nakli yapılması, çok sayıda girişimsel işlem uygulanması ve uzun hastanede yatış süreleri nedeniyle febril nötropeni atakları ve çeşitli enfeksiyonların gelişim riski artmaktadır. Kan dolaşımı enfeksiyonları ise mortaliteyi ve morbiditeyi artıran en önemli enfeksiyonlardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalardan elde edilen pek çok kanıt, febril nötropenik hastalarda gram-negatif bakterilerin baskın patojenler olduğunu göstermiştir (17). Doğru ve uygun ampirik

tedavi düzenlenmesinde de sıklıkla görülen mikroorganizmaların ve onların direnç paternlerinin bilinmesi oldukça önemlidir. Bu nedenle bu çalışmada, hematolojik febril nötropeni ataklarında görülen gram-negatif bakteri izolatlarını, sıklıklarını ve antibiyotik duyarlılık paternlerini belirlemek amaçlanmıştır.

2009 yılında 45 bakteriyemi atağının incelendiği bir çalışmada en sık gram-negatiflerin etken olarak görüldüğü, gram-negatiflerden de sırasıyla *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Enterobacter* spp.'nin en sık patojenler olarak belirlendiği belirtilmiştir (18). 2012-2013 yılları arasında yapılan hematolojik maligniteli immünoşüpre hastalarda 167 bakteriyemi atağının incelendiği başka bir çalışmada, en yaygın görülen etkenler olarak yine gram-negatif bakteriler belirlenmiş ve sıklık sırasına göre de *E. coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella* spp. ve *Pseudomonas* spp. en sık görülen gram-negatif patojenler olarak belirtilmiştir (19). 2020 yılında yapılan 2013-2017 yılları arasında hematolojik malignitesi olan febril nötropenik hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonlarını değerlendirilen başka bir çalışmada en yaygın etkenler olarak gram-negatif bakteriler ve gram-negatiflerden de yine sıklık sırasına göre *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* en sık karşılaşılan patojenler olarak bulunmuştur (20). 2019-2021 yılları arasında kapsayan bizim çalışmamızda ise en yaygın görülen gram-negatif etken

olarak *K. pneumoniae*, ikinci sıklıkta *E. coli*, üçüncü sıklıkta da *A. baumannii* saptanmıştır.

2012-2013 yılları arasında Demirkaya ve ark.'nın (19) yaptıkları çalışmada *E. coli*'lerde % 51, *Klebsiella* spp.'lerde %17,6 oranında GSBL pozitifliği saptandığı belirtilmiştir. 2013-2017 yılları arasını kapsayan Çam ve Ulu Kılıç'ın (20) çalışmasında *K. pneumoniae*'ların %15,6'sının, *Klebsiella oxytoca*'ların %33,3'ünün, *E. coli*'lerin ise %20,8'inin GSBL üreticisi olarak bulunduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise *K. pneumoniae*'larda %83, *K. oxytoca*'larda %31, *E.coli*'lerde ise %52 oranında GSBL pozitifliği ile karşılaşıldı.

Çalışmamızda hastaların demografik verileri, daha önce hastaneye yatış sıklıkları, geniş spektrumlu antibiyotik kullanım öyküleri, girişim sıklıkları gibi özellikler değerlendirilmediği için diğer çalışmalara göre nispeten yüksek çıkan GSBL üretimi oranları ile ilgili net bir yorum yapılamamakla ve bu çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olmakla birlikte, yine de ortaya çıkan tablo merkezimizin üçüncü basamak hizmet veren hasta sirkülasyonu çok ve çeşitli olan büyük bir merkez olması ve artan antibiyotik direnci oranları ile açıklanabilir.

Demirkaya ve ark.'nın (19) çalışmasında *Klebsiella* spp.'ler ve *E. coli*'lerde karbapenem direncine rastlanmadığı, *Klebsiella* spp.'lerde %23, *E. coli*'lerde ise %45 oranında siprofloksasin direnci olduğu belirtilmiştir. Çam ve Ulu Kılıç'ın (20) çalışmasında *K. pneumoniae*'larda %40'lara varan ancak *E. coli*'lerde %5'ler civarında karbapenem direnci, *K. pneumoniae*'larda %60'larda ancak *E. coli*'lerde %75'lere ulaşabilen kinolon direnci saptandığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardaki karbapenem ve kinolon direnç oranlarına göre *Klebsiella* spp.'lerde daha yüksek direnç oranlarıyla karşılaşılmıştır. *Klebsiella* alt türlerine bakıldığında *K. pneumoniae*'larda karbapenem direncinin %55'leri, kinolon direncinin ise %75'leri geçtiği görülmüştür. *E. coli*'lerde ise %30'lara varan karbapenem direnci saptanmışken, kinolon direnç oranları %65'ler ile diğer çalışmalardakine benzer şekilde bulunmuştur.

Demirkaya ve ark.'nın (19) çalışmasında *A. baumannii* suşlarında %80'in üzerinde ve *Pseudomonas* spp.'lerde %35'lerde karbapenem direncine rastlandığı, *A. baumannii*'lerde yine %80'nin üzerinde, *Pseudomonas* spp.'lerde ise %15 oranında siprofloksasin direnci olduğu belirtilmiştir. Çam ve Ulu Kılıç'ın (20) çalışmasında *A. baumannii*'lerde %90'lara varan ancak *Pseudomonas* spp.'lerde %70'ler civarında karbapenem direnci, *A. baumannii*'lerde %100 ancak *Pseudomonas* spp.'lerde %25'lerde kinolon direnci saptandığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda *Acinetobacter* spp.'lerde (çoğunluğu *A. baumannii*) %80'ler civarında, *Pseudomonas* spp.'lerde ise %45'lere varan karbapenem direnci saptanmışken, kinolon direnç oranları sırasıyla %77 ve %40 olarak bulunmuştur.

Yüksek riskli nötropeni hastalarında florokinolon profilaksisinin tüm nedenlere bağlı ölümlerde azalma sağladığını

gösteren 2010 yılında yapılmış bir meta-analizin sonuçlarına dayanarak birçok uluslararası kılavuz tarafından yüksek riskli nötropeni sırasında florokinolon profilaksisi önerilmektedir (21). Daha yakın tarihli bir meta-analizde ise, kinolon profilaksisinin genel mortalite üzerinde bir fayda olmaksızın ateşli ataklar ve bakteriyemide önemli bir azalma gösterdiği belirlenmiştir. Sonrasında ECIL, yayınlanmış kanıtları gözden geçirerek önerilerini antimikrobiyal profilaksinin risklerini ve yararlarını tartarak başlanması önerisini içerecek şekilde revize etmiştir (22). Bizim çalışmamızda febril nötropeni ataklarında saptanan gram-negatif bakterilerin kinolon direnç oranlarına bakıldığında, her ne kadar çalışmamızda profilaksisi verileri yer almasa da, profilakside kinolonların tercih edilip edilmemesi tartışmaya açılabılır. Ancak bu konuda yapılacak randomize kontrollü klinik çalışmalar daha net veriler sağlayacaktır.

Komplikasyon açısından düşük risk altında olduğu düşünülen hastalar ise antipsödomonal aktiviteye sahip bir florokinolon ile gram-pozitif aktivitesi de bulunan bir ajanı (örn.: amoksisilin/klavulonik asit) içeren oral antibiyotik tedavisi ile ayaktan takip edilebilir (23). Ancak yine elde ettiğimiz florokinolon direnç oranları göz önünde bulundurulduğunda ampirik tedavide kullanımlarının da tekrar değerlendirilmesi gerekebilir. Bu konu ile ilgili de randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kokkayil ve ark. (2), hematolojik malignitesi olan febril nötropeni hastalarda bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonlarını inceledikleri bir çalışmada *K. pneumoniae* izolatlarının piperasilin tazobaktama karşı düşük bir duyarlılık gösterirken, *E. coli* ve *P. aeruginosa* izolatlarının, beta laktam ve beta laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına karşı daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğunu belirlemişlerdir. Yakın zamanlı başka çalışmalarda ise bu grup hastalarda *Enterobacteriaceae* ailesinde piperasilin tazobaktam gibi beta laktam ve beta laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına artan direnç oranlarına dikkat çekilmiştir (24,25). Bizim çalışmamızda da ise *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp.'lerde piperasilin-tazobaktam direnci sırasıyla %70, %86 ve %67 oranında saptanırken *E. coli*'lerde %37 civarında bir direnç olduğu görülmüştür.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları tek merkezde yapılan bir çalışma olması ve hastaların herhangi bir verisini içermediği için bu yüksek direnç oranlarının kliniğe yansımalarını inceleyememiş olmamızdır.

Sonuç

Aynı hastane içinde bile farklı birimlerde farklı antibiyotik direnç oranlarıyla karşılaşılabildiği, ayrıca çalışmamızın ülkemizde yapılan diğer çalışmalara göre daha güncel bir çalışma olduğu göz önünde bulundurulursa bu çalışmalarla arasında direnç oranlarında farklılıklar olması ve mevcut çalışmamızda

direnç oranlarının daha yüksek çıkması beklenen bir sonuçtur. Ancak yine de gram-negatif bakterilerin kinolonlara, piperasilin-tazobaktama ve karbapenemlere azımsanmayacak şekilde artan oranda dirençli çıkması dikkat çekicidir. Hem hastanemizde hem de ülkemizde hematolojik maligniteli hastalarda görülen febril nötropeni ataklarında ampirik tedavi kılavuzlarının ve antibiyotik yönetim programlarının bu veriler göz önünde bulundurulması, özellikle morbidite ve mortaliteyi azaltmaya katkıda bulunmak açısından çok değerlidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Laboratuvar çalışması olduğu ve hasta bilgisi içermediği için etik kurul izni gerekmemektedir.

Hasta Onayı: Laboratuvar çalışması olduğu ve hasta bilgisi içermediği için hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Villafuerte-Gutierrez P, Villalon L, Losa JE, et al. Treatment of febrile neutropenia and prophylaxis in hematologic malignancies: a critical review and update. *Adv Hematol*. 2014;2014:986938 Erratum in: *Adv Hematol* 2019;2019.
- Kokkayil P, Agarwal R, Mohapatra S, et al. Bacterial profile and antibiogram of blood stream infections in febrile neutropenic patients with haematological malignancies. *J Infect Dev Ctries*. 2018;12:442-447. <https://doi.org/10.3855/jidc.9725>.
- Gedik H, Simşek F, Kantürk A, et al. Bloodstream infections in patients with hematological malignancies: which is more fatal—cancer or resistant pathogens? *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:743-752.
- Blennow O, Ljungman P. The challenge of antibiotic resistance in haematology patients. *Br J Haematol*. 2016;172:497-511.
- Garcia-Vidal C, Cardozo-Espinola C, Puerta-Alcalde P, et al. Risk factors for mortality in patients with acute leukemia and bloodstream infections in the era of multiresistance. *PLoS One*. 2018;13:e0199531.
- Tang Y, Wu X, Cheng Q, et al. Inappropriate initial antimicrobial therapy for hematological malignancies patients with gram-negative bloodstream infections. *Infection*. 2020;48:109-116.
- Righi E, Peri AM, Harris PN, et al. Global prevalence of carbapenem resistance in neutropenic patients and association with mortality and carbapenem use: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:668-677.
- Fentie A, Wondimeneh Y, Balcha A, et al. Bacterial profile, antibiotic resistance pattern and associated factors among cancer patients at University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. *Infect Drug Resist*. 2018;11:2169-2178.
- Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2005;40(Suppl 4):S246.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:e56.
- Moghnieh R, Kanafani ZA, Abi Hanna P, et al. 2016 Lebanese Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology guidelines on the management of febrile neutropenia in adult cancer patients in the era of growing antimicrobial resistance. *Lebanese Medical Journal*. 2017;103:1-20.
- Diekema DJ, Hsueh P-R, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston KV, Sader HS, et al. The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:e00355-19.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), 2019. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, 1 Jan - 31 Dec, 2019
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), 2020. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0, 1 Jan - 31 Dec, 2020
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), 2021. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 1 Jan - 31 Dec, 2021
- Vasoo S, Cunningham SA, Kohner PC, et al. Comparison of a novel, rapid chromogenic biochemical assay, the carba NP test, with the modified Hodge test for detection of carbapenemase-producing gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol*. 2013;51:3097-3101.
- Gupta A, Singh M, Singh H, et al. Infections in acute myeloid leukemia: An analysis of 382 febrile episodes. *Med Oncol*. 2010;27:1037-45.
- Hamidi AA, Başaran S, Çağatay AA, et al. Febril Nötropenik Hastalarda Bakteriyemi Etkeni Olabilecek Patojenler, Direnç Durumu ve Hastaların Özellikleri *Klimik Dergisi*. 2009;22:88-91.
- Demirkaya MH, Yeşilkaya A, Akcil-Ok M, et al. İmmunokompromize Hastalarda Bakteriyemi Etkenleri. *Klimik Dergisi*. 2017;30: 32-35.
- Çam B ve Ulu Kılıç A. Erişkin Hematoloji ve Kemik İliği Transplantasyonu (KİT) Ünitelerinde Yatan Hematolojik Maligniteli Hastalarda Gelişen Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarının İncelenmesi. *Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2020;1:158-169.
- Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Cochrane gynaecological, neuro-oncology and orphan cancer group. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD004386.
- Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect*. 2018;76:20-37.
- Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36:1443-1453.
- Satlin MJ, Jenkins SG, Walsh TJ. The global challenge of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1274-1283.
- Micozzi A, Gentile G, Minotti C, et al. Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in high-risk hematological patients: factors favouring spread, risk factors and outcome of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremias. *BMC Infect Dis*. 2017;17:203.

The Importance of Education in the Compliance of Healthcare Workers with Hand Hygiene

Sağlık Çalışanlarının El Hijyenine Uyumunda Eğitimin Önemi

Nilgün Altın¹, Şebnem Eren Gök²

¹University of Health Sciences Turkey, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

²Yozgat Bozok University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: Hospital infections occur generally as a result of inappropriate patient care practices. At the present time, providing behavioral change in health care workers is among the most compelling fields in infection control. Compliance rate of healthcare workers with hand hygiene recommendations is below 50% on average worldwide. In that respect, the role of infection control team in detection and prevention of hospital infections is very important.

Materials and Methods: In this prospective and observational study, we aimed to investigate the behaviours of healthcare workers about the compliance with hand hygiene, in three different adult ICUs of Ankara Numune Training and Research Hospital between October 2006 and January 2007. One of the ICUs (General Surgery) was classified as the study group (Group A), and other 2 ICUs (Reanimation 1 and 2) (Group B and C) were collectively termed as the control group. The study was conducted in three consecutive stages as uninformed observation, post-educational and post-feedback observation.

Results: The compliance of seventy-four health care workers with hand hygiene were observed during 2072 patient hours and 13263 patient contacts were investigated. In the 1st stage, the incompatibility was 93% in all groups. In the A group, the incompatibility rate of 92% at the 1st stage fell to 58% and 24% in the 2nd and 3rd stages, respectively ($p<0.05$). In the control group, there was no statistically significant change between 1st and 2nd stage incompatibility rates (96% and 94%, respectively, $p=0.5$).

Conclusion: The compliance rates of our ICU healthcare workers with hand hygiene were found to be low. It has been demonstrated that interactive and applied education were found to be effective in increasing compliance with hand hygiene as well as theoretical instruction transfer; however, it was not as successful as giving personal feedback.

Key Words: Hand Hygiene, Education, Feedback

Öz

Amaç: Hastane enfeksiyonları büyük oranda uygun olmayan hasta bakım uygulamalarının sonucunda ortaya çıkmaktadır. Sağlık çalışanlarında davranış değişiminin sağlanması, günümüzde enfeksiyon kontrolünün en zorlayıcı alanlarından birisidir. Sağlık çalışanlarının el hijyeni önerilerine uyumu evrensel olarak ortalama %50'nin altında kalmaktadır. Enfeksiyon kontrol ekibinin hastane enfeksiyonlarının saptanması ve önlenmesinde rolleri bu açıdan çok önemlidir.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif ve gözlemsel çalışmada, Ekim 2006 ile Ocak 2007 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin 3 farklı erişkin YBÜ'de, sağlık çalışanlarının el hijyenine uyumu ile ilgili davranışları incelendi. Yoğun bakım ünitelerinden birisi çalışma, diğer ikisi kontrol grubu olarak alındı. Çalışma habersiz gözlem, eğitim sonrası gözlem ve geribildirim sonrası gözlem olmak üzere üç aşamada yapıldı.

Bulgular: Toplam 74 çalışanın el hijyenine uyumu 2072 hasta saati süresince gözlemlendi ve 13263 hasta teması incelendi. Birinci aşamada, sağlık çalışanlarının el hijyeni uyumsuzluğunun ortalama %93 oranında olduğu gözlemlendi. İkinci aşamada, eğitim verilen A ünitesinin uyumsuzluk oranlarının %92'den %58'e düştüğü, üçüncü aşamada ise uyumsuzluk oranlarının %58'den %24'e gerilediği saptandı. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Nilgün Altın

University of Health Sciences Turkey, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

Phone: +90 533 819 69 39 E-mail: doktor_nilgun@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6211-712X

Received/Geliş Tarihi: 22.06.2022 Accepted/Kabul Tarihi: 08.09.2022

©Copyright 2022 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.



bulundu. B ve C ünitelerinde ise birinci aşamaya göre karşılaştırıldığında ikinci aşamada anlamlı bir değişiklik gözlenmedi

Sonuç: Çalışmamızda hastanemiz YBÜ'lerinde sağlık çalışanlarının el hijyeni uyumsuzluk oranlarının yüksek olduğu belirlenmiştir. Teorik bilgi aktarımının yanı sıra interaktif ve uygulamalı eğitimin el hijyenine uyumu artırmakta etkili olduğu; ancak bireysel geribildirim verilmesinin el hijyenine uyumun artmasında daha başarılı bir yöntem olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: El Hijyeni, Eğitim, Geri Bildirim

Introduction

It is thought that the correct and proper application of hand hygiene procedure is the most important method in the prevention of nosocomial infections. However, the rate of compliance of healthcare workers with hand hygiene procedure falls below 50% (1,2). Reasons for non-compliance with hand hygiene procedure were recorded as lack of motivation and ignorance, structural limitations (insufficient sink, etc.), insufficient number of personnel and workload (3).

In order to increase compliance with hand hygiene procedure, training and motivation programs and patient training programs have been applied to healthcare workers, however it has been observed that it is very difficult to change the rate of compliance of healthcare workers with hand hygiene (4-6). Despite all efforts, an increase of more than 12% in average compliance rates could not be achieved. However, Pittet et al. (3) reported that with the multi-purpose training and incentive programs in which performance feedback is provided to healthcare workers, a continuous increase in hand hygiene compliance rates was achieved, and the rate of hand hygiene compliance increased from 48% to 66% within 3 years.

Our study was planned to determine the hand hygiene compliance level of the intensive care unit (ICU) workers in our hospital, which provides tertiary health care services, and to investigate the effect of the training program applied later on hand hygiene compliance.

Materials and Methods

In this prospective and observational study, which was conducted in 3 different adult ICUs called A, B and C units of Ankara Numune Training and Research Hospital between October 2006 and January 2007, the compliance of healthcare workers with hand hygiene recommendations and the effects of training and performance feedback on compliance with hand hygiene recommendations were examined.

In the first stage, workers in the A-B-C unit were observed without warning, in the second stage, hand hygiene training was given only to those working in the A unit, in the third stage, feedback was given to the A unit along with the training, and relevant posters were hung. B and C units were considered as

the control group. In parallel with the aim of the study, the healthcare workers were not informed in the first stage of the study because they were observed if they were obeying hand hygiene rules at this stage. However, at the beginning of the second stage during education about hand hygiene, all the healthcare workers were informed about the study and verbal consent were obtained.

Statistical Analysis

STATA 9.0 was used for statistical comparisons. P-value <0.05 was accepted as statistical significance level. Categorical variables were compared with the chi-square test, and continuous variables were compared with the t-test. Logistic regression analysis was performed in multivariate evaluation. In this analysis, non-compliance was defined as the dependent variable. Occupational groups, gender, working hours (morning or afternoon), contamination risk, use of gloves were included in the model as independent variables.

Results

In the study, hand hygiene compliance of a total of 74 workers in three ICUs was observed during 2072 patient hours, and 13263 patient contacts were examined. Fourty-three of 74 healthcare workers examined (58%) were woman; 27 of them (37%) doctor, 29 (39%) nurse and 18 (24%) auxiliary staff. Seven thousand two hundred and seventy-eight (55%) of the contacts were made in the morning and 5985 (45%) were made in the afternoon. Of these contacts, 6744 (51%) were low-risk in terms of contamination risk, while 6519 (49%) were high-risk. While environmental contact (n=3360, 25%) constituted the majority of contacts, this was followed by patient contact (n=1915, 14.4%), IV drug administration (n=1449, 10.9%) and nurse observation (n=1301, 9.8%). The least contact was due to the oral drug administration (n=38, 0.3%).

In the first stage of the study, 534 patient hours in unit A, 174 patient hours in unit B, 228 patient hours in unit C; in the second stage of the study, 542 patient hours in unit A, 180 patient hours in unit B, 234 patient hours in unit C, and in the third stage of the study 186 patient hours in unit A were observed.

In all ICUs, situation in which hand hygiene should be applied per patient care hour was found to be 7.9 on average in

the first stage, 5.1 on average in the second stage, in the A unit 8.6 in the first stage, 5.5 in the second stage and 4.6 in the third stage, and in the B and C units 7.1 in the first stage and 4.8 in the second stage.

In the first stage of the study, non-compliance with hand hygiene was found to be 92% in unit A, and 96% in units B and C, which are the control group. It was observed that physicians' non-compliance was less in both groups (86% in the study group, 84% in the control group) (Table 1).

The hand hygiene non-compliance rates in the first and second stages of our study are shown in Table 2. The non-compliance rate, which was 93% in the first stage of our study, decreased to 73% in the second stage ($p<0.001$). In addition, hand hygiene non-compliance rates were compared according to the type of occupation, contamination risk of contact, working hours, whether or not gloves were used, and gender, and it was observed that there was a statistically significant decrease in hand hygiene non-compliance rates in all of them at the second stage.

The hand hygiene non-compliance rates of unit A, which is the only ICU with training, were compared before and after the training. While non-compliance with hand hygiene protocols was 92% in the pre-training period, it decreased to 58% after the training ($p<0.001$). In addition, when hand hygiene non-compliance rates were compared by occupation type, contact contamination risk, working hours, whether or not gloves were used, and gender, it was observed that hand hygiene non-

compliance rates decreased significantly in all analyzes. The highest rate of decrease was found in the hand hygiene non-compliance after glove use.

Although the non-compliance rate, which was 96% in the first stage, decreased to 94% in the second stage, this decrease was not statistically significant ($p=0.5$) in all contacts in the control ICUs that were not trained. In addition, when hand hygiene non-compliance rates were compared by occupation type, contact contamination risk, working hours, whether or not gloves were used, and gender, no significant decrease was observed in the second stage.

In the third stage, the decrease in the hand hygiene non-compliance rate in unit A became more pronounced and decreased to 24% (Figure 1). As a result, a total of 68% reduction in hand hygiene non-compliance rate was recorded in the post-training and feedback period compared to the pre-training period in unit A. After feedback, it was seen that high-risk contacts had the lowest hand hygiene non-compliance rate of 11% (Table 3).

In the first stage, hand hygiene non-compliance rates were found to be similar with 92% and 96% in unit A and control group B and C ICUs. However, in the second stage, the rate of non-compliance of 58% found in unit A was significantly lower than the rate of non-compliance of 94% in control ICUs ($p<0.001$). It was determined that the rate of non-compliance decreased to 24% in the third stage with the feedback applied only in unit A (Figure 1).

Table 1: Hand hygiene non-compliance rates of unit A and control ICUs B and C in the first stage

| | First stage Unit A Non-compliance/situation where hand hygiene procedure should be applied (%) | First stage Units B and C Non-compliance/situation where hand hygiene procedure should be applied (%) |
|------------------------------|---|--|
| Total | 4218/4599 (92) | 2748/2859 (96) |
| Job | | |
| Doctor | 744/869 (86) | 285/338 (84) |
| Nurse | 2719/2894 (94) | 1588/1628 (98) |
| Auxiliary staff | 755/836 (90) | 875/893 (98) |
| Risk of contamination | | |
| High | 2119/2379 (89) | 1348/1417 (95) |
| Low | 2099/2220 (95) | 1400/1442 (97) |
| Working hour | | |
| Morning | 2348/2584 (91) | 1643/1702 (97) |
| Afternoon | 1870/2015 (93) | 1105/1157 (96) |
| Use of gloves | | |
| Yes | 3838/4198 (91) | 2410/2507 (96) |
| No | 380/401 (95) | 338/352 (96) |
| Gender | | |
| Male | 961/1076 (89) | 1076/1132 (95) |
| Female | 3257/3523 (93) | 1672/1727 (97) |

In the first stage, the factors that may affect hand hygiene non-compliance were examined by multivariate analysis. It is seen that being a doctor as a worker type reduces non-compliance by approximately 3 times (odds ratio: 0.342, 95% confidence interval: 0.279-0.420, $p < 0.001$). In addition, the high

risk of contact ($p < 0.001$) and the fact that the ICU studied was a unit A ($p < 0.001$) were also found to be another independent factor in the reduction of hand hygiene non-compliance.

In the second stage, the factors that may affect non-compliance with hand hygiene protocols were examined by

Table 2: Comparison of hand hygiene non-compliance rates in the first and second stages in all units

| | First stage Non-compliance/case where hand hygiene protocols should be applied (%) | Second stage Non-compliance/case where hand hygiene protocols should be applied (%) | p-value |
|------------------------------|--|---|---------|
| Total | 6966/7458 (93) | 3591/4952 (73) | <0.001 |
| Job | | | |
| Doctor | 1029/1207 (85) | 525/915 (57) | <0.001 |
| Nurse | 4307/4522 (95) | 2059/2734 (75) | <0.001 |
| Auxiliary staff | 1630/1729 (94) | 1007/1303 (77) | <0.001 |
| Risk of contamination | | | |
| High | 3467/3796 (91) | 1600/2300 (70) | <0.001 |
| Low | 3499/3662 (96) | 1991/2652 (75) | <0.001 |
| Working hour | | | |
| Morning | 3991/4286 (93) | 1843/2525 (73) | <0.001 |
| Afternoon | 2975/3172 (94) | 1748/2427 (72) | <0.001 |
| Use of gloves | | | |
| Yes | 6248/6705 (93) | 3175/4303 (74) | <0.001 |
| No | 718/753 (95) | 416/649 (64) | <0.001 |
| Gender | | | |
| Male | 2037/2208 (92) | 1306/1850 (71) | <0.001 |
| Female | 4929/5250 (94) | 2285/3102 (74) | <0.001 |

Table 3: Comparison of hand hygiene non-compliance rates of unit A before training and after feedback

| | Pre-training Non-compliance/case where hand hygiene protocols should be applied (%) | After feedback Non-compliance/case where hand hygiene protocols should be applied (%) | p-value |
|------------------------------|---|---|---------|
| Total | 4218/4599 (92) | 205/853 (24) | <0.001 |
| Job | | | |
| Doctor | 744/869 (86) | 47/185 (25) | <0.001 |
| Nurse | 2719/2894 (94) | 112/439 (26) | <0.001 |
| Auxiliary staff | 755/836 (90) | 41/229 (20) | <0.001 |
| Risk of contamination | | | |
| High | 2119/2379 (89) | 48/423 (11) | <0.001 |
| Low | 2099/2220 (95) | 157/430 (37) | <0.001 |
| Working hour | | | |
| Morning | 2348/2584 (91) | 113/467 (24) | <0.001 |
| Afternoon | 1870/2015 (93) | 92/386 (24) | <0.001 |
| Use of gloves | | | |
| Yes | 3838/4198 (91) | 170/742 (23) | <0.001 |
| No | 380/401 (95) | 35/111 (32) | <0.001 |
| Gender | | | |
| Male | 961/1076 (89) | 81/382 (21) | <0.001 |
| Female | 3257/3523 (93) | 124/471 (26) | <0.001 |

multivariate analysis. Being a doctor ($p<0.001$), having a high risk of contact ($p<0.001$) and the fact that the ICU studied was a unit A ($p<0.001$) were found to be independent factors that decrease hand hygiene non-compliance, while wearing gloves ($p<0.001$) and working in the morning ($p=0.04$) were independent factors that increased hand hygiene non-compliance.

In the post-feedback period in which only unit A was examined, multivariate analysis revealed that high risk of contact ($p<0.001$) was an independent factor that decreased non-compliance with hand hygiene protocols, while female gender ($p=0.02$) was an independent factor that increased non-compliance.

In addition to the effect of training and feedback on hand hygiene compliance, the products used for hand hygiene were also examined. For this purpose, alcohol and soap use rates were compared pre- and post-training period in unit A (Figure 2). Hand hygiene in the pre-training period was achieved with soap at a rate of 97%. After the training, it was determined that the use of soap decreased by 55%, and the use of alcoholic hand sanitizer increased at this rate. In the post-feedback period, the usage rate of alcoholic hand sanitizer increased to 68%.

Discussion

Hand washing has been recognized as an infection control measure for over a century. Most epidemics of nosocomial infections result from the spread of pathogens on the unwashed hands of healthcare workers. In the analysis of extensive studies, it was observed that the frequency of nosocomial infections was decreased significantly by hand hygiene protocol (7-9). Although hand hygiene is the most effective method in the prevention of nosocomial infections, hand hygiene compliance rates of healthcare workers are below 50% (1).

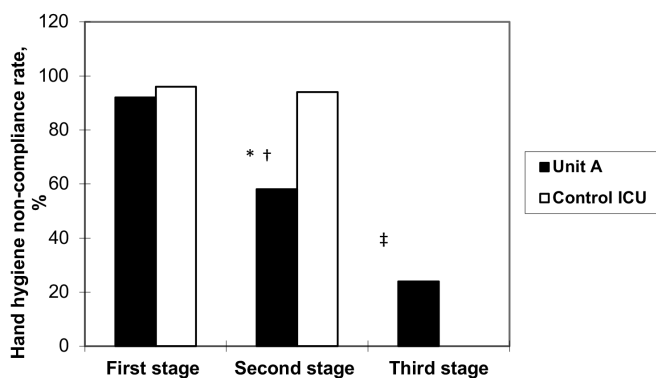


Figure 1: Hand hygiene non-compliance rates in the first stage, second stage and third stage in the A unit and control intensive care units (ICU) groups

*: $p<0.001$ vs control ICU

†: $p<0.001$ vs pre-training

‡: $p<0.001$ vs post-training

It has been shown that healthcare workers do not comply with hand hygiene protocols qualitatively and quantitatively enough. Reasons for non-compliance with hand hygiene protocols were recorded as insufficiency of motivation and ignorance, structural limitations (insufficient sink, etc.), insufficient number of personnel and workload (5). In order to increase compliance with hand hygiene protocols, training and motivation programs and patient training programs have been applied to healthcare workers, however it has been observed that it is very difficult to change the rate of compliance of healthcare workers with hand hygiene (11). In our study, the compliance of healthcare workers with hand hygiene protocols in ICUs in Ankara Numune Training and Research Hospital, which is one of the tertiary healthcare institutions, and the effect of training and performance feedback on compliance with hand hygiene protocols were investigated.

In the observation made during the pre-training period in all ICUs in our study, it was determined that non-compliance with hand hygiene protocols was at a very high rate of 93%. The non-compliance rate found in our hospital is considerably higher than the reported general hand hygiene non-compliance rates (12). In the literature, hand hygiene compliance rates in ICUs in the United States are reported to be between 17-75% (13). Although there are methodological differences between studies, hand hygiene compliance rates in general still remain at very low levels. It was observed that hand hygiene non-compliance varied according to the departments studied, non-compliance was the least in pediatric services and the highest in ICUs (3). It was thought that the fact that only ICUs were examined in our study caused the high non-compliance rates. In a study conducted in Argentina, it was reported that hand hygiene non-compliance rates in ICUs were around 77% (14). In another study, Albert and Condie (15) reported that hand

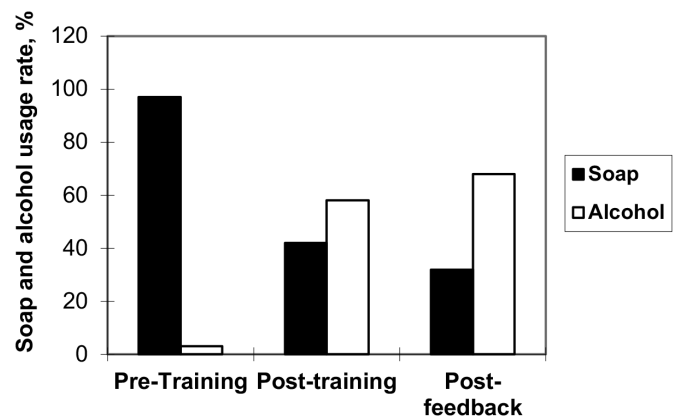


Figure 2: The pre-training, post-training and post-feedback rates of soap and alcohol use in contacts that comply with hand hygiene in unit A

*: $p<0.001$ vs control ICU

†: $p<0.001$ vs pre-training

‡: $p<0.001$ vs post-training

hygiene non-compliance was 86% in private hospitals. It was emphasized that the reason for this might be the workload in private hospitals. Also in our study, the high workload in ICUs also caused hand hygiene non-compliance to be high. Pittet et al. (3) showed that heavy workload is one of the main causes of non-compliance with hand hygiene protocols. In the same study, it has been determined that non-compliance with hand hygiene is less on weekends compared to working hours on weekdays when the workload is heavy. One of the reasons for the high inconsistency in our study was that observations were made only during the weekdays.

It was reported that the most important indicator of workload was the case where hand hygiene protocol should be applied per patient care hour, and there was a positive correlation between the case where hand hygiene protocol should be applied per patient care hour and hand hygiene non-compliance (3). In our study, the case in which hand hygiene protocol should be applied per patient care hour in the pre-training period was 8 and the non-compliance rate was 93% in all ICUs. In a study conducted in pediatric ICUs, it was reported that the case in which hand hygiene protocol should be applied per patient care hour was 2.8, and the non-compliance rate was 60% (16). The case in which hand hygiene protocol should be applied and the non-compliance rate are considerably lower than the results in our study, which can be explained by the differences in the workload intensity.

Considering the effect of training on compliance with hand hygiene protocol, which is the main goal of our study, in all ICUs, a significant reduction in hand hygiene non-compliance rate was achieved in the second stage. At this stage, when only the contacts in unit A were evaluated, it was observed that the hand hygiene non-compliance rates decreased significantly after the training, and there was no decrease in the hand hygiene non-compliance rates in the control ICUs that were not trained. It was noted that the decrease in hand hygiene non-compliance rate continued with the feedback applied in the third stage in unit A. It was shown that the training and the performance feedback had positive effects on hand hygiene. It was emphasized in many previous studies that training accompanied by performance feedback had positive effects on increasing the frequency and effectiveness of hand hygiene (9). However, in these studies, it is reported that the improvement in hand hygiene compliance is at different rates (1).

In addition to training and feedback, it has been found that posters reminding hand hygiene protocol and that hand hygiene reduces the frequency of infection are effective in reducing hand hygiene non-compliance by hanging them at the bedside of patients and in easily visible places (10,17,18). In our study, it was thought that placing cartoons and posters near the sink, at the entrance of the unit, next to the nurse's desk and other

places that can be seen easily in unit A after the training played a role as a reminder of hand washing.

In the study of Creedon (1), which is similar in design to our study, educational brochures were distributed, posters were hung and performance feedback was provided. After training and feedback, hand hygiene non-compliance rates decreased from 49% to 17%, a decrease of 32%. The authors stated that it was not possible to predict to what extent training and feedback separately contributed positively to hand hygiene practices. In our study, observation was made before and after the training, performance feedback was applied at the end of this period and a separate observation was made for a while. The hand hygiene non-compliance rate, which was 92% at baseline, gradually decreased to 58% after training and to 24% after performance feedback. In other words, a total of 68% reduction was achieved in hand hygiene non-compliance with both training and performance feedback. It was observed that such a significant contribution could not be achieved even in studies that provided long-term training without the application of performance feedback (19).

Lam et al. (16) reported a 20% decrease in hand hygiene non-compliance from 61% to 41% with a one-year training period, while Won et al. (19), on the other hand, were able to provide a 37% reduction with a decrease from 57% to 20% as a result of a 2-year training. The low rate of decline in these studies was thought to be due to the lack of performance feedback. Compared to the study of Creedon (1), a more significant decrease was observed in hand hygiene non-compliance rates in our study. Although the study designs are similar, the existence of such a difference may be due to the fact that the observer was recognized by the healthcare workers while training was given in our study, and the observations after the training and feedback were made by the same observer. As it has been suggested in previous studies, the fact that healthcare workers know that their hand hygiene practices are monitored by an observer affects their behavior in this regard (20).

It was clear that education and feedback had positive effects on hand hygiene, but how long these effects lasted was not examined in our study. Conly et al. (5) provided a significant decrease in hand hygiene non-compliance and infection frequency with the training program, but observed that the positive effects of the training disappeared after 3 years. Similar to our study, in the study of Mayer et al. (11), in which feedback was given to healthcare workers in the form of daily reminders of hand hygiene frequencies, it was found that hand hygiene non-compliance increased again after 6 months. Therefore, for the continuity of hand hygiene practices, training programs should be more specific and repeated at regular intervals. Pittet et al. (10) reported that in a large hospital-wide study in which training and feedback were given at regular intervals for 3

years, the hand hygiene compliance rate, which was 48% at the beginning, increased to 66% at the end of 3 years. This study by Pittet et al. (10) emphasizes the importance of continuous and regular training.

In our study, it was determined by multivariate analysis that being a doctor was an independent factor in the decrease of hand hygiene non-compliance in the pre- and post-training periods. While our data are consistent with the findings of Lam et al. (16), they contradict the study of Pittet et al. (3). Pittet et al. (3) noted with multivariate analysis that non-compliance with hand hygiene protocol was least observed in nurses. It is not easy to explain this difference between our studies, but it was thought that it may be due to the fact that the studies were carried out in different countries and under different conditions and that health workers were trained at different levels on hand hygiene. Another reason why doctors' compliance with hand hygiene is higher than that of nurses can be explained by the fact that nurses have more contact with patients. The rate of compliance of nurses with hand hygiene protocol decreases due to the fact that their contact with the patient is more frequent and the time between contacts is less.

High-risk contacts for contamination are another independent factor that reduces hand hygiene non-compliance in stage 1. This result is very positive in terms of reducing the transmission of microorganisms between patients. However, since the effect of hand hygiene on the frequency of nosocomial infections was not examined in our study, it is difficult to make a definitive judgment. Different results have been reported on the effects of contamination risk on hand hygiene compliance (3,21). Similar to our study, Raboud et al. (21) also reported that hand hygiene non-compliance is less in high-risk contacts in terms of contamination. On the other hand, Pittet et al. (3) reported that the rates of non-compliance with hand hygiene protocol are higher in contacts with a high risk of contamination.

High-risk contacts appeared to be an independent factor reducing hand hygiene non-compliance in the second stage, similar to the first stage. In addition, the lowest non-compliance rate was observed in high-risk contacts in the third stage. This result suggested that after the training, healthcare workers became more aware of nosocomial infections and began to act more carefully, especially in contacts with a high risk of contamination. In a study conducted by Lam et al. (16) in the neonatal ICU, they reported that non-compliance rates decreased more significantly in high-risk contacts after training compared to low-risk contacts.

Working in unit A was also determined as another independent factor that reduced hand hygiene non-compliance in the 1st stage. The work intensities of the ICUs where our study was conducted were similar. The case in which hand hygiene protocol should be applied per patient care hour in unit A and

control ICUs was 8.6 and 7.1, respectively. However, an important difference that should be emphasized was thought to be the location of the sinks in ICUs. The sink used for washing hands in unit A is in the middle, in an easily accessible place, while in other ICUs it is in the back room and in a hard-to-reach place. This may explain why working in unit A is an independent factor for the reduction in hand hygiene non-compliance. It is known that easy accessibility of hand hygiene tools is necessary for optimal compliance with hand hygiene recommendations (3).

The use of gloves is recommended for all patient care activities involving contact with blood or body fluids that may be contaminated with blood (22). In our study, when the factors affecting hand hygiene non-compliance after training were examined with multivariate analysis, it was observed that glove use was an independent factor that increased hand hygiene non-compliance, unlike the pre-training period. In the post-training period, the hand hygiene non-compliance rate was 74% for the contact with gloves, while it was 64% for the contacts without gloves. There are studies reporting different results on this subject. In some studies, it was reported that the healthcare worker who wore gloves followed hand hygiene protocols less (23) and in others more (24). In our study, it was thought that less hand hygiene practice of healthcare workers wearing gloves after the training may be due to lack of knowledge. The thought that wearing gloves will completely eliminate contamination may have reduced the rate of compliance with hand hygiene. However, studies showed that hands can be contaminated despite wearing gloves (25). For this reason, it was recommended to apply hand hygiene protocol after removing the gloves (22). Another reason for poor compliance with hand hygiene after glove use may be skin irritation as a result of the interaction of residual glove powders with alcoholic hand antiseptic. Since the effects of hand hygiene in terms of skin irritation were not examined in our study, it would not be correct to make a definite determination on this issue.

Another independent factor that increases the non-compliance in the post-training period is that the working time is in the morning. This finding is in compliance with previous studies. Pittet et al. (3) reported that the highest rates of non-compliance were in the morning and during working hours on weekdays. The same authors suggested that there is a positive relationship between workload and hand hygiene non-compliance rates. In addition, insufficient number of healthcare workers was reported as a risk factor for hand hygiene non-compliance (26). In the ICUs followed in our study, the number of contacts per patient care hour, which was an indicator of the workload related to patient care, was not significantly different during morning and afternoon working hours. Observations in all units were made at equal times in the morning and afternoon. For this reason, it may not be correct to perceive the workload

as just the excess of patient care work. For example, all bedside visits with doctors and nurses in the ICUs observed in our study were conducted in the morning hours and lasted for an average of one hour. In addition, some records and correspondence required to be done by nurses were usually done in the morning. Therefore, the time for patient care work in the morning was less than in the afternoon.

It has been shown in previous studies that alcoholic hand antiseptics increase compliance with hand hygiene (1). Although alcoholic hand antiseptics were available at every bedside in all observation periods in the ICUs we followed in our study, the share of alcoholic hand antiseptics was initially found to be 30% in contacts where hand hygiene was complied with. This rate increased to 58% in the second stage and to 68% in the third stage. Alcoholic hand sanitizers are preferred because they are less time consuming, microbiologically more effective and less irritating to the skin and therefore, they are thought to play a key role in the development of hand hygiene practices (27). Bissett (28) reported that alcoholic hand sanitizers increased the compliance with hand hygiene guidelines by 25%. In our study, there was an increase in hand hygiene compliance with training and feedback, and alcoholic hand antiseptics were preferred more as a cleaning agent. Ratio of alcoholic hand antiseptics to soap use in guidelines was recommended to be 10:1 (27). In our study, this rate could be just increased to 2:1. Another observation we made was that there was no difference between the amount of alcoholic hand sanitizer consumed before and after the training. It was determined that the reason for this was the use of alcoholic hand antiseptics for surface cleaning rather than hand hygiene before the training, and this misuse was corrected with the training.

Another important point detected in our study is that the cases requiring hand hygiene per patient care hour decreased in the post-training period compared to the pre-training period. When unit A and control ICUs are considered together, the case where hand hygiene protocols should be applied per patient care hour, which was 8 in the pre-training period, decreased to 5.2 after the training. Lam et al. (16) reported that, similar to our study, they found a decrease in the average number of cases where hand hygiene protocols should be applied per patient care hour after the training. The authors explained this decrease with the principle of minimum contact and clustering care of nurse, which is an element of modern nursing service understanding. By performing the short-term care and treatments one after the other applied to the same patient, the necessity of cleaning hands separately after each contact is eliminated, and thus, the problem of time loss, which is a major obstacle in cases of heavy workload, can be eliminated and hand hygiene non-compliance can be reduced.

Conclusion

Hand hygiene non-compliance rates of healthcare workers in the ICUs examined in our study were found to be quite high. A significant reduction in hand hygiene non-compliance was achieved with the training meeting organized for a small group, which included hand hygiene indications and techniques, interactive, practical, and visual factors that reminded hand hygiene. It was seen that the training we applied in our study was more effective than the training meetings held for all hospital staff and containing theoretical information. In addition, the reduction in hand hygiene non-compliance became much more evident by giving performance feedback including daily hand hygiene compliance and observed errors to the trained healthcare workers.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was not obtained because the article was my thesis dated 2007 and ethics committee approval was not required on that date.

Informed Consent: In parallel with the aim of the study, the healthcare workers were not informed in the first stage of the study because they were observed if they were obeying hand hygiene rules at this stage. However, at the beginning of the second stage during education about hand hygiene, all the healthcare workers were informed about the study and verbal consent were obtained.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: N.A., Ş.E.G., Design: N.A, Ş.E.G., Data Collection or Processing: N.A., Analysis or Interpretation: N.A., Ş.E.G., Literature Search: N.A., Writing: N.A, Ş.E.G.

Conflict of Interest: The authors have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest.

Financial Disclosure: The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

1. Creedon SA. Healthcare workers' hand decontamination practices: compliance with recommended guidelines. *J Adv Nurs.* 2005;51:208-216.
2. Simon AC. Hand hygiene, the crusade of the infection control specialist. Alcohol-based handrub: the solution! *Acta Clin Belg.* 2004;59:189-193.
3. Pittet D, Mourouga P, Perneger TV. Compliance with handwashing in a teaching hospital. *Infection Control Program. Ann Intern Med.* 1999;130:126-130.
4. McGuckin M, Waterman R, Porten L, et al. Patient education model for increasing handwashing compliance. *Am J Infect Control.* 1999;27:309-314.

5. Conly JM, Hill S, Ross J, et al. Handwashing practices in an intensive care unit: the effects of an educational program and its relationship to infection rates. *Am J Infect Control*. 1989;17:330-339.
6. Simmons B, Bryant J, Neiman K, et al. The role of handwashing in prevention of endemic intensive care unit infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1990;11:589-594.
7. Bryan JL, Cohran J, Larson EL. Hand washing: a ritual revisited. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 1995;7:617-625.
8. Lotfinejad N, Peters A, Tartari E, et al. Hand hygiene in health care: 20 years of ongoing advances and perspectives. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:e209-e221.
9. Ojanperä H, Kanste OI, Syrjala H. Hand-hygiene compliance by hospital staff and incidence of health-care-associated infections, Finland. *Bull World Health Organ*. 2020;98:475-483.
10. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme*. *Lancet*. 2000;356:1307-1312.
11. Mayer JA, Dubbert PM, Miller M, et al. Increasing handwashing in an intensive care unit. *Infect Control*. 1986;7:259-262.
12. Muto CA, Siström MG, Farr BM. Hand hygiene rates unaffected by installation of dispensers of a rapidly acting hand antiseptic. *Am J Infect Control*. 2000;28:273-276.
13. Larson E, Kretzer EK. Compliance with handwashing and barrier precautions. *J Hosp Infect*. 1995;30 Suppl:88-106.
14. Rosenthal VD, Guzman S, Safdar N. Reduction in nosocomial infection with improved hand hygiene in intensive care units of a tertiary care hospital in Argentina. *Am J Infect Control*. 2005;33:392-397.
15. Albert RK, Condie F. Hand-washing patterns in medical intensive-care units. *N Engl J Med*. 1981;304:1465-1466.
16. Lam BC, Lee J, Lau YL. Hand hygiene practices in a neonatal intensive care unit: a multimodal intervention and impact on nosocomial infection. *Pediatrics*. 2004;114:e565-e571.
17. Avila-Agüero ML, Umaña MA, Jiménez AL, et al. Handwashing practices in a tertiary-care, pediatric hospital and the effect on an educational program. *Clin Perform Qual Health Care*. 1998;6:70-72.
18. Pittet D. Improving compliance with hand hygiene in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21:381-386.
19. Won SP, Chou HC, Hsieh WS, et al. Handwashing program for the prevention of nosocomial infections in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25:742-746.
20. Dubbert PM, Dolce J, Richter W, et al. Increasing ICU staff handwashing: effects of education and group feedback. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1990;11:191-193.
21. Raboud J, Saskin R, Wong K, et al. Patterns of handwashing behavior and visits to patients on a general medical ward of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25:198-202.
22. Boyce JM, Pittet D; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/ Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51:1-45, quiz CE1-4.
23. Larson E. Compliance with isolation technique. *Am J Infect Control*. 1983;11:221-225.
24. Meengs MR, Giles BK, Chisholm CD, et al. Hand washing frequency in an emergency department. *Ann Emerg Med*. 1994;23:1307-1312.
25. Olsen RJ, Lynch P, Coyle MB, et al. Examination gloves as barriers to hand contamination in clinical practice. *JAMA*. 1993;270:350-353.
26. Pettinger A, Nettleman MD. Epidemiology of isolation precautions. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1991;12:303-307.
27. Trampuz A, Widmer AF. Hand hygiene: a frequently missed lifesaving opportunity during patient care. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:109-116.
28. Bissett L. Can alcohol hand rubs increase compliance with hand hygiene? *Br J Nurs*. 2002;11:1072, 1074-7.

Toplum Kökenli Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Community-acquired Lower Urinary Tract Infections

Belgin Coşkun, Müge Ayhan

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

Öz

Amaç: Artan antibiyotik direnci, yalnızca hastane kaynaklı enfeksiyonların değil, toplum kökenli enfeksiyonların tedavisinde de önemli bir sorun haline gelmiştir. Bu çalışmada toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarından (ÜSE) izole edilen etkenler, direnç oranları ve verilen tedavilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif tek merkezli kesitsel olarak planlanmış olup, Ankara Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'nde 1 aylık sürede toplum kökenli alt ÜSE tanısı konulan 179 hastanın etken dağılımları, antibiyotik direnç özellikleri ve verilen tedaviler değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 179 hastanın idrar kültüründe en sık izole edilen etken *Escherichia coli* (%64,8) ve *Klebsiella pneumoniae* (%11,2) olup, genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) tipi direnç *E. coli* için %48,3, *K. pneumoniae* için %60 oranında izlendi. *E. coli* için amoksisilin-klavulonata direnç %54,3, trimetoprim-sulfametaksazole direnç %37, siprofloksasine direnç ise %45,7 oranında saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada toplum kökenli ÜSE'lerinde en sık olarak izole edilen *E. coli* için GSBL tipi direncin %48,3'e arttığı saptandı. Bu durum ÜSE tedavisinde sıklıkla tercih edilen oral antibiyotiklerin artık hastaların neredeyse yarısında etkisiz olduğunu göstermektedir. Ülkemizde toplum kökenli enfeksiyonların tedavisi sırasında da antibiyotik direnci, tedavi olanaklarını belirgin şekilde sınırlamıştır. Bu nedenle akılcı antibiyotik kullanımı politikalarının gözden geçirilerek acil önlemler alınması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik Direnci, Genişlemiş Spektrumlu β -Laktamaz, Üriner Sistem Enfeksiyonu

Abstract

Objectives: Antibiotic resistance has become an important problem not only for the treatment of hospital-acquired infections, but also for community-acquired infections. In this study, we aimed to investigate the microbial agents isolated from community-acquired urinary tract infections (UTI), their resistance rates and antibiotics used for treatment.

Materials and Methods: In this retrospective single-center cross-sectional study, microorganism distribution, antibiotic resistance rates and given antibiotics were evaluated in 179 patients diagnosed with community-acquired lower UTI in Ankara City Hospital Infectious Diseases Outpatient Clinic.

Results: *Escherichia coli* (64.8%) and *Klebsiella pneumoniae* (11.2%) were the most frequently isolated agents in the urine culture of 179 patients included in the study. Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) type resistance was observed at the rate of 48.3% in *E. coli* and 60% in *K. pneumoniae*. For *E. coli*, amoxicillin-clavulanate resistance rate was 54.3%, trimethoprim sulfamethoxazole resistance rate was 37%, and ciprofloxacin resistance rate was 45.7%.

Conclusion: In this study, it was determined that ESBL resistance increased to 48.3% for *E. coli*, which we isolated most frequently in community-acquired UTIs. This shows that oral antibiotics, which we often prefer in the treatment of UTI, are not effective in almost half of the patients. Antibiotic resistance in our country has significantly limited the treatment options even in treating community acquired infections. For this reason, we think that rational antibiotic use policies should be reviewed and urgent measures should be taken.

Key Words: Antibiotic Resistance, Extended-Spectrum β -Lactamase, Urinary Tract Infection

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Belgin Coşkun

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

Tel.: +90 505 333 96 32 E-posta: belgintekin@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9884-9859

Geliş Tarihi/Received: 25.04.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 23.09.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) günlük klinik pratiğimizde karşımıza çıkan en sık enfeksiyon hastalıklarındandır. Dünyada her yıl ortalama 150 milyon kişi ÜSE tanısı almaktadır (1). ÜSE'lerde en sık görülen etkenler, *Escherichia coli* (*E. coli*) ve *Klebsiella* spp.'dir (2). Genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar (GSBL), *Enterobacteriaceae* üyelerinde görülen β -laktamazlardır (3). GSBL enzimleri seftriakson, sefotaksim ve seftazidim gibi oksiiimino- β -laktamlar ile aztreonama direnç kazandıran enzimler olması nedeni ile klinikte büyük önem taşır (4). Günümüzde GSBL üreten patojen sayısındaki artış ve kısıtlı tedavi seçenekleri nedeniyle hastanede yatmakta olan hastaların ve ayakta başvuran hastaların yönetimi zorlaşmaktadır. Ampirik tedavi seçeneklerini doğru tercih etmek ve etkin tedaviyi erken başlatmak için, lokal epidemiyolojik verilerin bilinmesi önemlidir. Çalışmamızda, enfeksiyon hastalıkları polikliniğine 1 aylık süre içinde ÜSE nedeni ile başvuran hastaların demografik özellikleri, idrar kültüründe üreyen etkenler, bu etkenlerin antibiyotiklere direnç durumunun ve bu hastalara uygulanan tedavilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız retrospektif, tek merkezli kesitsel bir çalışma olarak planlandı. Ankara Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne 01-31 Aralık 2021 tarihleri arasında ayakta başvuran toplam 1742 hasta retrospektif olarak hastane bilgi işlem sistemi üzerindeki poliklinik muayene bilgileri ile tarandı. ÜSE tanısı düşünülen toplam 215 hasta kayıt altına alındı. Hastalara ait, yaş, cinsiyet, idrar sondası öyküsü, semptomlar, eşlik eden hastalıklar, kadın hastada gebelik durumu, üriner malignite varlığı, üriner anatomik bozukluk (taş, BPH vb.) varlığı, hastanede yatış, antibiyotik kullanımı ve üriner enfeksiyon geçirme öyküsü, üreyen etkenler ve duyarlılık sonuçları, saptanan enterik etkenlerdeki antibiyotiklere direnç durumu, etkene yönelik verilen tedaviler, tedavi süresi vb. bilgiler hazırlanan hasta bilgi formlarına kaydedildi. Hastanemizde antibiyotik duyarlılık testleri European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST-2021) standartları doğrultusunda çalışmakta ve değerlendirilmektedir (5).

Toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonu, toplumda meydana gelen veya hastaneye kabul edilen hastalarda ilk 48 saat içinde gelişen ÜSE'dir (6). Çalışmamıza sadece toplumdaki hastalar dahil edildi. Hastalar alt ÜSE ve üst ÜSE olarak sınıflandırıldı. Dizüri, kasık ağrısı, ateş, yan ağrısı, bulantı kusma, idrara sıkışma hissi, idrarda kötü koku, kaşıntı, idrar renginde değişiklik vb. üriner sistem semptomları olan ve ateş >38 °C gibi sistemik bulguların eşlik ettiği hastalar üst ÜSE olarak kabul edilirken, sistemik enfeksiyon bulgularının eşlik etmediği hastalar alt

ÜSE olarak kabul edildi (7). ÜSE'leri komplike edici faktörlerin olup olmamasına göre komplike veya komplike olmayan ÜSE olarak sınıflandırıldı. Erkek cinsiyet, gebelik, üriner sistemde olan anatomik ve fonksiyonel bozukluklar (taş, sonda olması, renal hastalıklar, immünyüpresif durum, diyabet, malignite vb.) komplike edici faktör olarak kabul edildi (8). On sekiz yaş üzeri, alt ÜSE bulguları olan ve idrar kültüründe $>10^3$ cfu/mL bakteri üremesi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. İdrar kültüründe üremesi olmayan, üst ÜSE düşünülen, asemptomatik bakteriyüresi bulunan ve hastaneye yatırılarak izlenen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Toplam 179 hastanın çalışma zaman aralığı içindeki ilk ÜSE epizodu çalışmaya dahil edildi.

On iki aylık süre içerisinde en az 3 veya son 6 ayda 2 kez semptomatik ÜSE varlığı rekürren enfeksiyon olarak tanımlandı (9,10).

Tedaviler idrar kültür sonucuna göre peroral veya parenteral olarak verildi. Parenteral tedavi seçenekleri hastanemiz gününbirlik antibiyotik tedavi ünitesinde verilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, IBM SPSS Statistics 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, US, 2011) yazılımı kullanılarak yapıldı. Sayısal veriler ortalama \pm standart sapma, nominal veriler sayı ve yüzde olarak belirtildi.

Rekürrens izlenen ve izlenmeyen hasta gruplarının karşılaştırmasında kategorik değişkenler için ki-kare, sayısal ve normal dağılan değişkenler için independent samples t-test kullanıldı. P-değeri 0,05'in altında olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Etik Kurul Onayı

Çalışma için Ankara Şehir Hastanesi 1 no'lu Etik Kurulu'ndan 23 Mart 2022 tarih ve Etik Kurul-E1-22-2511 onay sayısı ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmanın retrospektif vasıfta olması nedeni ile bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmamıştır.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 179 hastanın %66,5'i kadındı. Hastaların ortalama yaşı $52.486 \pm 0,40$ idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların %87,1'inde komplike edici faktör mevcuttu. En sık görülen komplike edici faktör diyabet (%22,3) idi. Diğer komplike edici faktörler ise sırası ile erkek cinsiyet (%33,5), üriner taş (%15,6), benign prostat hiperplazisi (%11,7), sonda kullanımı (%9,5), üriner malignite (%2,2) ve gebelik (%1,7) idi. Son 3 ayda hastaların %53,1'inde ÜSE öyküsü ve %36,3'ünde hastane yatış öyküsü olup, %64,2'sinde herhangi bir sebeple antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. En sık izlenen semptomlar dizüri (%88,2), yan ağrısı (22,9%) ve idrar renginde değişiklik (%9,5). En sık eşlik eden tıbbi durum diyabet (%22,3). Hastaların %64,2'sinde antibiyotik kullanımı öyküsü mevcutken, hastaneye yatış öyküsü %36,3 oranında izlendi. Hastaların %53,1'inde

ise ÜSE öyküsü vardı. Hastaların %9,5'inde ise ÜSE ile seksüel aktivite arasında ilişki olduğu tespit edildi (Tablo 1).

En sık izole etkenler sırasıyla *E. coli* (%64,8) ve *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) (%11,2) idi. Alt ÜSE'lerde polikliniğimizde en sık kullanılan antibiyotik oral fosfomisin olarak izlendi (%20,1). Bunu sırası ile sefiksım (%14,5), ertapenem (%14,5) ve amikasin (%11,2) izledi (Tablo 2).

Enterobacteriaceae ailesi direnç oranları değerlendirildiğinde GSBL tipi direnç oranı *E. coli* izolatlarında %48,3, *K. pneumoniae*'de ise %60 olarak saptandı (Tablo 3). Hastalarımızın %53'ünde rekürren ÜSE görülmüş olup 1 hastada rekürren ÜSE olup olmadığı bilgisine ulaşılamamıştır. Rekürren ÜSE'lerde GSBL tipi direnç oranı, rekürren olmayan ÜSE'leri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p<0,001$). Rekürren ÜSE erkek cinsiyet, ileri yaş, üriner anomali (üriner malignite, üriner taş, BPH) olanlarda daha sık görülür iken, bu grupta antibiyotik kullanma öyküsü de daha fazla idi (Tablo 4).

Tartışma

ÜSE'leri her yıl dünyada 150 milyon kişiyi etkileyen, günlük klinik pratiğimizde en sık karşımıza çıkan enfeksiyon hastalıkları arasındadır (1). Çalışmanın yapıldığı 1 aylık süre içerisinde hastanemiz enfeksiyon polikliniklerine başvuran toplam 1742 hastanın %12,3'ünde ÜSE bulguları mevcut idi. Artan antibiyotik direnci nedeni ile poliklinik hastalarımızın önemli bir kısmını oluşturan ÜSE'lerde akılcı antibiyotik kullanımı büyük önem taşımaktadır. Akılcı antibiyotik kullanımı için,

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri, n=179

| | |
|---|---------------------|
| Yaş (Ortalama \pm SS) | 52,486 \pm 19,040 |
| Cinsiyet, n (%) | |
| Kadın | 119 (66,5) |
| Erkek | 60 (33,5) |
| Sonda kullanımı, n (%) | 17 (9,5) |
| Semptomlar, n (%) | |
| Dizüri | 158 (88,2) |
| Kaşıntı | 13 (7,2) |
| Yan ağrısı | 41 (22,9) |
| Bulantı kusma | 8 (4,5) |
| İdrarda kötü koku | 16 (8,9) |
| İdrar renginde değişiklik | 17 (9,5) |
| Kasık ağrısı | 2 (1,1) |
| Eşlik eden tıbbi durum, n (%) | |
| Diabetes mellitus | 40 (22,3) |
| Gebelik | 3 (1,7) |
| Üriner malignite | 4 (2,2) |
| Benign prostat hiperplazisi | 21 (11,7) |
| Taş | 28 (15,6) |
| Üriner enfeksiyon özellikleri, n (%) | |
| Seksüel aktivite ilişkisi | 17 (9,5) |
| Üriner enfeksiyon öyküsü | 95 (53,1) |
| Hastane yatış öyküsü | 65 (36,3) |
| Antibiyotik kullanım öyküsü | 115 (64,2) |

*SS: Standart sapma

lokal epidemiyolojik verilere hakim olmak ve antibiyotik direnç oranlarını bilmek önemlidir (11). Özellikle ampirik antibiyotik uygulamalarında dirençli enfeksiyonlar için risk faktörlerini bilmek, hastaların doğru ve etkin tedaviye hızlı bir şekilde ulaşmasını sağlamaktadır. Bu çalışma ile ayaktan başvuran ÜSE'lerde dirençli mikroorganizma oranını belirleyerek ülke verisine katkı sağlamak ve özellikle ampirik tedavi seçeneklerine dikkat çekmek amaçlanmıştır.

ÜSE'lerde en sık görülen etkenler *E. coli* ve *Klebsiella* spp. olup, ülkemizde toplum kökenli ÜSE'lerde *E. coli* ve *Klebsiella* spp. izolatlarının yaklaşık %25'inde GSBL direncinin olduğu bildirilmiştir (2,12). Yine ülkemizde 2008 yılında toplum kaynaklı ÜSE'lerde GSBL pozitif *E. coli* oranı %14,6 iken, merkezimizde son yıllarda yapılan başka bir çalışmada da toplum kaynaklı pyelonefritlerde görülen GSBL pozitif *E. coli* oranı %57,5 olarak izlenmiştir (10,13). Bizim çalışmamızda, GSBL pozitifliği, *E. coli* izolatlarında %48,3, *K. pneumoniae* izolatlarında ise %60 oranında izlendi. Ülkemizde son 15 yılda artan antibiyotik direnci dikkat çekicidir. Hastanemiz üçüncü basamak bir merkez olup, polikliniğimize tedavi deneyimli, dış merkezde tedavi yanıtı alamamış hastalar sıklıkla başvurmaktadır. Aynı zamanda çalışmamıza dahil olan hastaların %87,1'i komplike ÜSE olup, %53'ünde rekürren ÜSE öyküsü vardı. Bu durum hastanemizde ayaktan başvuran hastalarda görülen yüksek GSBL oranının nedenlerinden biri olabilir. Ancak ülkemizde 2018-2019 yılları arasında toplum kökenli ÜSE'lerde izole edilen

Tablo 2: İdrar kültüründe üreyen etkenler ve verilen tedaviler

| | |
|---|----------------|
| Etkenler, n (%) | |
| <i>E. coli</i> | 116 (64,8) |
| <i>K. pneumoniae</i> | 20 (11,2) |
| <i>E. faecalis</i> | 8 (4,5) |
| <i>Ureoplazma urealyticum</i> | 7 (3,9) |
| <i>P. aeruginosa</i> | 5 (2,8) |
| <i>E. cloacae</i> | 4 (2,2) |
| <i>Morganella morganii</i> | 4(2,2) |
| <i>Candida</i> spp. | 4 (2,2) |
| <i>S. agalacticae</i> | 3 (1,7) |
| <i>A. baumannii</i> | 2 (1,1) |
| <i>S. aureus</i> | 2 (1,1) |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 2 (1,1) |
| Diğer | 2 (1,1) |
| Verilen tedaviler, n (%) | |
| Fosfomisin | 36 (20,1) |
| Sefiksım | 26 (14,5) |
| Ertapenem | 26 (14,5) |
| Amikasin | 20 (11,2) |
| Amoksisilin-klavulonat | 17 (9,5) |
| Siprofloksasin | 13 (7,3) |
| Seftriakson | 12 (6,7) |
| Trimetoprim-sulfametaksazol | 9 (5,0) |
| Klaritromisin | 7 (3,9) |
| Nitrofurantoin | 7 (3,9) |
| Flukanazol | 4 (2,2) |
| Diğer | 2 (1,1) |
| Tedavi süresi (ortalama \pm SS) | 7,3 \pm 2,15 |

*SS: Standart sapma

E. coli ve *Klebsiella* spp. suşlarında da GSBL tipi direnç oranının %40-47 olduğu ifade edilmiştir (14). Avrupa'da yapılan çeşitli çalışmalarda toplum kökenli ÜSE'lerde ise GSBL pozitif *E. coli* oranı Hollanda'da %2,2, Fransa'da %4,2, İspanya'da ise %10,3 olarak belirtilmiştir (15-17). Özellikle Avrupa ile kıyasladığımızda direnç oranlarımızın çok yüksek olduğunu görmekteyiz.

Rekürren ÜSE için risk faktörleri, üriner sistemde anatomik veya fonksiyonel bozukluk olması, cinsel ilişki, antibiyotik kullanımı, postmenapozal dönem olarak bildirilmiştir (18). Bizim çalışmamızda rekürren ÜSE, erkek cinsiyet, ileri yaş, üriner anomali, hastane yatış öyküsü ve antibiyotik kullanma öyküsü olanlarda daha sık görülmüştür (Tablo 4). Retrospektif bir çalışma olması nedeni ile ÜSE ve seksüel aktivite arasındaki ilişki ancak 17 hastada saptanabildi. Ancak rekürren ÜSE olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Özellikle rekürren ÜSE olan hastalardan daha ayrıntılı anamnez alınması halinde bu sayının artabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda rekürren ÜSE'lerde GSBL tipi direnç, rekürren olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Bu nedenle ayaktan hastaların ampirik tedavi rejimleri planlanırken, hastada komplike edici faktörlerin olup olmadığına ve rekürren enfeksiyon öyküsüne dikkat edilmesi gerekmektedir. Antibiyotik kullanımı ve hastane yatış öyküsünün dirençli mikroorganizmaların gelişimi için risk faktörü olduğu bilinmektedir (19). Guclu ve ark.'nın (20) yapmış olduğu bir çalışmada, çoklu ilaç dirençli toplum kökenli ÜSE'leri için risk faktörleri değerlendirildiğinde,

direnç gelişimini antibiyotik kullanımının 4,6 kat, ÜSE öyküsünün 2 kat, erkek cinsiyet ve 65 yaş üzeri olmanın 3 kat artırdığı gösterilmiştir (20). Ülkemizde yüksek oranda uygunsuz antibiyotik kullanımının, antibiyotik direnç gelişimine neden olduğu bildirilmiştir (21). Çalışmamıza dahil edilen hastaların %64,2'sinde son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı mevcuttur. ÜSE öyküsü, hastaların %53,1'inde görülürken, hastaların %36,3'ünde son 1 ay içinde herhangi bir sebep ile hastane yatış öyküsü vardı. Çalışmamızda GSBL tipi direncin yüksek olmasının bir diğer nedeni de hastalarımızda antibiyotik kullanımı, ÜSE ve hastane yatış öyküsünün yüksek olmasıdır.

Antibiyotik direncinin yüksek olması, ayaktan hasta yönetiminde ampirik tedavide seçilen antibiyotiklerin uygunsuzluk riskini artırmıştır. Polikliniklere başvuran hastalardan alınan idrar kültürlerinde, ÜSE tedavisinde sıklıkla kullandığımız oral antibiyotik seçeneklerine direnç oranları yüksektir. Şenol ve ark.'nın (14) 2018-2019 yılları arasında toplum kökenli ÜSE'leri irdelediği çalışmada *E. coli* için amoksisilin klavulonat direnci 44,5 oranında, trimetoprim sulfametaksazol direnci %34 oranında, siprofloksasin direnci ise %44,5 oranında bildirilmiştir (14). Çalışmamızda *E. coli* için amoksisilin klavulonat direnci %54,3 oranında, trimetoprim sulfametaksazol direnci %37 oranında, siprofloksasin direnci ise %45,7 oranında izlenmiştir. Bu iki çalışma kıyaslandığında Türkiye'de farklı merkezlerde yapılmış çalışmalarda 3 yıl içinde bile direnç oranlarındaki artış endişe vericidir. Bu durum, polikliniğimize başvuran hastaların

Tablo 3: İdrar kültüründe saptanan *Enterobacteriaceae* ailesinin antibiyotik direnç oranları, n (%)

| | GSBL pozitifliği | Amoksisilin-klavulonat | Seftriakson | Fosfomisin | Nitrofurantoin | Trimetoprim-sulfametaksazol | Ertapenem | Amikasin | Siprofloksasin |
|----------------------|------------------|------------------------|-------------|------------|----------------|-----------------------------|-----------|----------|----------------|
| <i>E. coli</i> | 56 (48,3) | 63 (54,3) | 58(50) | 4 (3,4) | 7 (6) | 43 (37) | 2 (1,7) | 11 (9,5) | 53 (45,7) |
| <i>K. pneumoniae</i> | 12 (60) | 11 (55) | 11 (55) | 4 (20) | 4 (20) | 8 (40) | 0 (0) | 0 (0) | 10 (50) |
| <i>E. cloacae</i> | 4 (100) | 4 (100) | 4 (100) | 2 (100) | 2 (50) | 2 (50) | 2 (50) | 2 (50) | 2 (50) |
| <i>M. morgagnii</i> | 0 (0) | 2 (50) | 0 (0) | 2 (50) | 2 (50) | 2 (50) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (50) |
| <i>P. mirabilis</i> | 2 (100) | 0 (0) | 2 (100) | 2 (100) | 2 (100) | 2 (100) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (100) |

Tablo 4: Rekürren üriner sistem enfeksiyonu gelişen hastaların özellikleri, n (%)

| | Rekürren n=95 (53) | Rekürren olmayan n=83 (46,3) | p-değeri |
|---|-----------------------|---------------------------------|----------|
| Cinsiyet | | | |
| Erkek | 44 (46,3) | 16 (19,2) | <0,001 |
| Yaş, ortalama ± SS* | 58,28±15,60 | 45,67±20,49 | <0,001 |
| Gebelik | 1 (1,0) | 2 (2,4) | 0,483 |
| Üriner malignite | 2 (2,0) | 2 (2,4) | 0,891 |
| Üriner anomali (üriner tas, BPH) | 45 (47,3) | 0 (0,0) | <0,001 |
| Hastanede yatış öyküsü | 51 (53,6) | 13 (15,7) | <0,001 |
| Diabetes mellitus | 24(25,3) | 15 (18,0) | 0,247 |
| Antibiyotik kullanma öyküsü | 91 (95,7) | 23 (27,7) | <0,001 |
| GSBL varlığı | 51 (53,7) | 25 (30,1) | <0,001 |
| Seksüel aktivite ile ilişki | 7 (8,4) | 10 (12) | <0,289 |

*SS: Standart sapma

nerede yarınsını, ÜSE'leri için sıklıkla kullandığımız oral antibiyotikler ile tedavi edemeyeceğimizi göstermektedir. Ancak *E. coli* için fosfomisin ve nitrofurantoin direnç oranları sırası ile %3,4 ve %6 olup, alt ÜSE için hala ampirik tedavi rejimlerinde güvenebileceğimiz seçenekler arasındadır.

Oral antibiyotik seçeneklerinin kısıtlanması, aynı zamanda ayaktan başvuran hastalarda alt ÜSE'lerinde parenteral tedavi rejimlerine olan ihtiyacın artmasına neden olmaktadır. Çalışmamızda kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre en çok tercih edilen antibiyotik fosfomisin (%20,1) ve sefiksimdir (%14,5). Ancak çalışmaya dahil edilen hastalar ayaktan başvuran hastalar olmasına rağmen, ertapenem (%14,5) ve amikasin (%11,2) de sık kullanılan antibiyotikler arasındadır. Toplum kökenli enfeksiyonlarda bile karbapenem kullanımının artmış olması ilerde çok daha büyük direnç problemleri ile karşı karşıya geleceğimizin işaretidir. Hastanemizde gününbirlik antibiyotik infüzyon ünitesi (GATÜ) olması nedeniyle bu hastaların tedavisi GATÜ'de verilmiştir. Ancak GATÜ'lerin her hastanede olmaması nedeni ile artan antibiyotik direnci bu hastalar için yatış endikasyonu doğurmaktadır. Bu durum sosyal ve ekonomik yükü de beraberinde getirmektedir (22).

Ampirik antibiyotik tedavi seçiminde, lokal antibiyotik direncin önemli olduğu ifade edilmektedir (23). Her hastanenin hasta popülasyonu farklı olabileceği göz önüne alarak, ülke siveyans verilerinin yanında, hastane lokal epidemiyolojik verilerini bilmek, doğru ampirik antibiyotik seçiminde önemlidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları mevcuttur. Verilerimizin retrospektif olması, hastalara ait risk faktörlerini belirlemede veri kaybına neden olmuş olabilir. Aynı zamanda 1 ay gibi kısa bir sürede yapılan kesitsel bir çalışma olması, tespit edemediğimiz kümelenmelere neden olabilir. Bu nedenle daha uzun bir zaman diliminde, prospektif çalışmalar planlanması yararlı olacaktır. Ancak hastanemizin büyük bir merkez olması ve 1 aylık kısa zaman diliminde bile fazla sayıda hastaya ulaşabilmemiz nedeniyle ülke verisine katkıda bulunduğumuzu düşünüyörüz.

Sonuç

Sonuç olarak, antibiyotik direnci sadece hastanede uzun yatan servis ve yoğun bakım hastalarında değil, toplum kökenli enfeksiyonlarda da ciddi bir problem haline gelmiştir. Bu çalışma, lokal epidemiyolojik verilerin yakından takip edilerek, gerekli önlemlerin alınmasının ve akılcı antibiyotik kullanımının çok önemli olduğunu vurgulamaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Ankara Şehir Hastanesi 1 no'lu Etik Kurulu'ndan 23 Mart 2022 tarih ve Etik Kurul-E1-22-2511 onay sayısı ile etik kurul onayı alınmıştır.

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif vasıfta olması nedeni ile bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.C., M.A., Konsept: B.C., M.A., Dizayn: B.C., M.A., Veri Toplama veya İşleme: B.C., M.A., Analiz ve Yorumlama: B.C., M.A., Literatür Arama: B.C., M.A., Yazan: B.C., M.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Khoshnood S, Heidary M, Mirnejad R, et al. Drug-resistant gram-negative uropathogens: A review. *Biomed Pharmacother.* 2017;94:982-994.
2. Koksall I, Yılmaz G, Unal S, et al. Epidemiology and susceptibility of pathogens from SMART 2011-12 Turkey: evaluation of hospital-acquired versus community-acquired urinary tract infections and ICU-versus non-ICU-associated intra-abdominal infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2017;72:1364-1372.
3. Jacoby GA. Extended-spectrum β -lactamases and other enzymes providing resistance to oxyimino- β -lactams. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11:875-887.
4. Alpay Y, Yavuz M, Aslan T, et al. Can Oral Antibiotics Be an Alternative to Carbapenems in The Treatment of Non-Complicated Urinary Tract Infections Caused by Extended Spectrum Beta-lactamase Positive *Escherichia coli*. *ANKEM Derg.* 2017;31:85-91.
5. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing www.eucast.org
6. Kabugo D, Kizito S, Ashok DD, et al. Factors associated with community-acquired urinary tract infections among adults attending assessment centre, Mulago Hospital Uganda. *African health sciences.* 2016;16:1131-1142.
7. Kang C-I, Kim J, Park DW, et al. Clinical practice guidelines for the antibiotic treatment of community-acquired urinary tract infections. *Infect Chemother.* 2018;50:67-100.
8. Ramakrishnan K, Scheid DC. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am Fam Physician.* 2005;71:933-942.
9. Franco AVM. Recurrent urinary tract infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005;19:861-873.
10. Kayaaslan B, Oktay Z, Hasanoglu I, et al. Increasing rates of extended-spectrum B-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in uncomplicated and complicated acute pyelonephritis and evaluation of empirical treatments based on culture results. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2022;41:421-430.
11. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007;44:159-177.
12. Yılmaz N, Ağuş N, Bayram A, et al. Antimicrobial susceptibilities of *Escherichia coli* isolates as agents of community-acquired urinary tract infection (2008-2014). *Turk J Urol.* 2016;42:32.
13. Gözükküçük R, Çakıroğlu B, Nas Y. Toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonu etkeni olarak saptanan *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları. *JAREM.* 2012;2:101-103.

14. Şenol A, Yakupoğulları Y, Şenol FF. Toplum Kökenli Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Genişlemiş Spektrumlu β -Laktamaz Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* ve Antimikrobiyal Dirençleri. *Klimik Dergisi*. 2020;33:163-168.
15. van Driel AA, Notermans D, Meima A, et al. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* isolated from uncomplicated UTI in general practice patients over a 10-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38:2151-2158.
16. Chervet D, Lortholary O, Zahar J-R, et al. Antimicrobial resistance in community-acquired urinary tract infections in Paris in 2015. *Med Mal Infect*. 2018;48:188-192.
17. Boix-Palop L, Xercavins M, Badía C, et al. Emerging extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* causing community-onset urinary tract infections: a case-control-control study. *International journal of antimicrobial agents*. 2017;50:197-202.
18. Coşkun Ö. Rekürren üriner sistem enfeksiyonları. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2008;50:226-231.
19. Peña C, Gudiol C, Tubau F, et al. Risk-factors for acquisition of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* among hospitalised patients. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:279-284.
20. Guclu E, Halis F, Kose E, et al. Risk factors of multidrug-resistant bacteria in community-acquired urinary tract infections. *Afr Health Sci*. 2021;21:214-219.
21. Aksoy M, Isli F, Kadi E, et al. Evaluation of more than one billion outpatient prescriptions and eight-year trend showing a remarkable reduction in antibiotic prescription in Turkey: A success model of governmental interventions at national level. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021;30:1242-1249.
22. Bastug A, Oksuz E, Kazancioglu S, et al. Efficacy and cost-effectivity analysis of outpatient parenteral antimicrobial therapy unit in infectious disease clinical practices: Turkey perspective. *Int J Clin Pract*. 2021;75:e14147.
23. Schutz D, Watson SC, Hayden G, et al. Outpatient Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infections in the Emergency Department. *Adv Emerg Nurs J*. 2018;40:162-170.

Clinical and Polysomnographic Differences in Elderly Obstructive Sleep Apnea Patients

Yaşlı Obstrüktif Uyku Apneli Hastalarda Klinik ve Polisomnografik Farklılıklar

© Fatma Çiftci¹, © Banu Gülbay¹, © Barış Bulut¹, © Merda Erdemir Işık², © Zeynep Pınar Önen¹, © Turan Acıcan¹

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Chest Disease, Ankara, Turkey

²Medicana Hospital, Clinic of Chest Disease, İzmir, Turkey

Abstract

Objectives: Although sleep-related complaints are common in the community, knowledge about clinical and polysomnographic differences in elderly patients with obstructive sleep apnea (OSA) is limited. The aim of this study was to compare the clinical and polysomnographic characteristics of OSA patients who were older than 65 years and those younger than 65 years.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed the polysomnography data of 216 (100 F/116 M) OSA patients who underwent polysomnography between 2011 and 2014. The patients were divided into two groups: <65 years (Group 1), ≥65 years (Group 2). We evaluated symptoms, comorbidities, and polysomnographic findings of the two groups of patients.

Results: There were 185 patients (82 F/103 M) in Group 1 and 31 patients (18 F/13 M) in Group 2. There were no differences in gender distribution, OSA-related symptom frequency and Epworth sleepiness scale rates between two groups. The comorbidities, including hypertension (p=0.05), atherosclerotic heart disease (p=0.005), diabetes mellitus (p=0.002), depression (p=0.007), and COPD (p=0.035), were more frequent in Group 2. Although statistically non-significant, TST, sleep efficiency and average oxygen saturation at sleep were lower (p=0.129, p=0.127, p=0.063, respectively) whereas the AHI and the arousal index were higher (p=0.699, p=0.545, respectively) in Group 2. There was no difference between the two groups in terms of mean apnea duration.

Conclusion: OSA patients had similar symptoms and polysomnographic findings independent from age. OSA should not be ignored in elderly patients when comorbidities are considered.

Key Words: Obstructive Sleep Apnea, OSA, Elderly

Öz

Amaç: Toplumda uyku ile ilgili şikayetler yaygın olarak bulunsa da yaşlı obstrüktif uyku apneli (OSA) hastalardaki klinik ve polisomnografik farklılıklar hakkındaki bilgiler sınırlıdır. OSA tanısı konmuş hastalarda yaşın klinik ve polisomnografik bulgular üzerindeki etkisini araştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak 2011-2014 yılları arasında gözetimli polisomnografi yapılarak OSA tanısı (AHI_≥ 5/sa) konulan 216 (100 K/116 E) hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar genç-orta yaşlı (<65 yıl) (Grup 1) ve yaşlı (≥65 yıl) (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların semptomları, eşlik eden hastalıkları ve polisomnografik bulguları karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup 1'de 185 (82 K/103 E), Grup 2'de 31 (18 K/13E) hasta vardı. Her iki grupta cinsiyet dağılımı, OSAS ile ilişkili semptom sıklığı ve Epworth uyku luluk skalası açısından fark yoktu (sırasıyla; p=0,156, p>0,05, p=0,761). Grup 2'de istatistiksel olarak hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı, diabetes mellitus, depresyon ve KOAH (sırasıyla p=0,05, p=0,005, p=0,002, p=0,007, p=0,035) daha sıkı. Polisomnografik bulgular açısından istatistiksel anlamlılığı olmamakla birlikte Grup 2'de TST daha kısa, uyku etkinliği daha düşük, N1 %'si daha yüksek (sırasıyla; p=0,129, p=0,127, p=0,209), Grup 1'de ise uyku başlangıcı daha geç, arousal indeksi daha yüksekti (p=0,468, p=0,545). Benzer şekilde istatistiksel anlamlılığı olmamakla birlikte AHI yaşlı grupta daha yüksek, gece boyu ortalama total SpO₂ ise daha düşüktü (sırasıyla; p=0,699, p=0,063). Ortalama apne süreleri açısından iki grup arasında fark yoktu (p=0,634).

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Fatma Çiftci

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Chest Disease, Ankara, Turkey

Phone: +90 505 581 79 46 E-mail: fciftci@ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8141-2311

Received/Geliş Tarihi: 26.08.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 29.08.2022

©Copyright 2022 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.



Sonuç: Yaşlı OSA sayısı az olmakla birlikte, yaştan bağımsız olarak OSA'lılar benzer semptom ve polisomnografik bulgulara sahiptir. Eşlik eden hastalıklar da dikkate alındığında yaşlı hastalarda OSA'nın göz ardı edilmemesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif Uyku Apnesi, OSA, Yaşlılık

Introduction

Obstructive sleep apnea (OSA) is a syndrome characterized by recurrent partial or complete collapse of the pharynx during sleep (1,2). OSA affects 2-4% of the adult population (2). It is a very progressive chronic disease which is responsible for multiple comorbidities. In the last two decades, the percentage of people over the age of 60 has increased more than other age groups worldwide (1). The relationship between OSA and aging has been better defined today with a progressive increase in the prevalence of OSA in the elderly due to physiological changes associated with aging (1). The prevalence of OSA is increasing in the elderly and aging is thought to be a risk factor for the development of OSA (3-5). However, the underlying mechanism is not clear.

Although complaints about sleep quality are common in the community, information about clinical and polysomnographic differences in elderly OSA patients is limited. Indeed, it is still unclear whether OSA in older patients is completely similar or completely different to younger patients. In this study, differences in clinical and polysomnographic findings of the adult patients with OSA according to age groups were evaluated.

Materials and Methods

Ethical approval was obtained from Ankara University Clinical Research Ethics Committee (İ6-374-20). Written informed consent was obtained from all subjects participating in the study. Two hundred and sixteen (100 F/116 M) patients with OSA diagnosis [apnea-hypopnea index (AHI) $\geq 5/h$] by supervised polysomnography between 2011 and 2014 were evaluated retrospectively. Patients with AHI 5-15/h were defined as mild, 16-30/h as moderate, and $>30/h$ as severe OSA.

Before the polysomnography test in our sleep laboratory, each patient was informed that clinical data and polysomnography records can be used for scientific data, providing that their identity information will remain confidential. Polysomnographic findings, symptoms, body mass index (kg/m^2) Epworth sleepiness scores (ESS), accompanying diseases such as systemic arterial hypertension, coronary artery disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus, depression, gastroesophageal reflux and arrhythmia were recorded.

All consecutive patients underwent polysomnography in the laboratory (Grass Comet-Plus, Natus Neurology Incorporated, WI 53562, USA). Polysomnography recordings of the patients were

scored by a single operator trained in sleep diseases according to standard criteria including sleep stages and respiratory events (6).

The recording montage comprised of EEG (C3-M2, C4-M1, O1-M2, O2-M1), left and right electro-oculogram (E1-M2, E2-M2), chin electromyogram, electrocardiogram, oronasal thermistor, thoracic and abdominal respiratory effort (inductive plethysmography), and pulse oximetry.

Among the polysomnographic findings, total sleep time (TST) (minutes), sleep activity (TST/total time spent in bed $\times 100$) (%), sleep latency (time from the beginning of sleep recording to the epoch of the first sleep phase, min), percentage of sleep time, arousal index (total arousal number $\times 60/TST$), average oxygen saturation during the all night (average SpO_2), minimum SpO_2 detected overnight, presence of nocturnal oxygen desaturation ($SpO_2 < 90\%$ of night) was recorded. For respiratory events; apnea was defined as the interruption of oronasal respiratory flow for at least 10 seconds. Hypopnea was defined as a 50% reduction for at least 10 seconds and an arousal on EEG or a decrease in oxygen saturation of 3% or more (6).

Patients with a TST of less than 240 minutes were excluded from the study. Pregnant women, patients with active cancer and /or patients receiving treatment due to cancer, sedative drug use and patients with alcohol dependence were excluded from the study. Patients were divided into two groups: <65 years (Group 1) and ≥ 65 years (Group 2). The clinical characteristics and polysomnographic findings of the two groups were compared.

Statistical Analysis

SPSS version 22.0 package program was used for statistical evaluation of the data obtained in the study (IBM Corp. Armonk, NY, USA). If continuous numerical data were distributed normally, mean \pm standard deviation was given. Categorical data such as gender were given in numbers and percentages. Mann-Whitney U test was used for the comparison of the non-normally distributed variables in independent groups. Chi-square (χ^2) test was used for two categorical independent groups. Student's t-test was used to compare the means of two independent groups. Statistical significance was taken as $p < 0.05$.

Results

One hundred and eighty-five patients with OSA were included in Group 1 (<65 years) and 31 patients were included in Group 2 (≥ 65 years). There was no difference between the two

groups in terms of gender distribution, ESS score, body mass index (BMI) and OSA-related symptoms (Table 1). The ratios according to OSA severity were similar between the two groups ($p=0.983$) (Table 1).

Hypertension, atherosclerotic heart disease, diabetes mellitus, depression and COPD were more common in Group 2 ($p=0.05$, $p=0.005$, $p=0.002$, $p=0.007$, $p=0.015$, respectively) (Table 2). The rate of depression was higher in older and female patients ($p=0.022$, $p=0.041$, respectively)

Although there was no statistical significance in terms of polysomnographic findings, TST was shorter, sleep efficiency was lower, N1% was higher ($p=0.129$, $p=0.127$, $p=0.209$, respectively) in Group 2. In Group 1, the onset of sleep was later and the arousal index was higher ($p=0.127$, $p=0.545$, respectively). Similarly, although there was no statistical significance, AHI was higher in Group 2 and average total SpO₂ was lower throughout the night. Although not statistically significant, the presence of nocturnal oxygen desaturation (SpO₂<90% at 30% of the night) was higher in Group 2 ($p=0.699$, $p=0.063$, $p=0.320$, respectively).

There was no difference between the two groups in terms of mean apnea and hypopnea duration ($p=0.634$, $p=0.648$, respectively), central apnea index and the number of central apnea ($p=0.551$) (Table 3).

Discussion

Although OSA is common in the general population, knowledge about OSA is limited especially in the elderly population. In this single-center retrospective study, we found that OSA patients under and older 65 years of age had similar symptoms and polysomnographic findings, but cardiovascular diseases were significantly higher in elderly patients with OSA. The low number of elderly patients was the most important limiting factor of this study.

The prevalence of OSA increases with age. While the prevalence of OSA is 4% in middle-aged men and 2% in women. Prevalence of OSA varies between 30-80% in the elderly, and also the difference between men and women disappears after menopause (5,7,8). Ancoli-Israel et al. (3) studied with 427

Table 1: Comparison of sex, body mass index, symptoms and Epworth sleepiness score results in patients with OSA according to age groups

| | Group 1 (<65 y) n=185 | Group 2 (≥65 y) n=31 | p-value |
|--|--------------------------|-------------------------|---------|
| Age, y | 51.1±0.7 | 70.6±0.9 | |
| Female | 82 (44) | 18 (25.8) | 0.156 |
| ESS | 11.8±5.2 | 11.5±5.8 | 0.761 |
| BMI (kg/m ²) | 34.4±8.2 | 35.6±9.4 | 0.515 |
| Snore | 179 (96.7) | 28 (90.3) | 0.104 |
| Witnessed apnea | 150 (81) | 26 (83.9) | 1.00 |
| Excessive daytime sleepiness | 124 (67) | 25 (80.6) | 0.178 |
| Headache in the morning | 44 (23.8) | 5 (16.1) | 0.207 |
| Sweating in the neck area | 42 (22.7) | 8 (25.8) | 0.940 |
| Waking up with the feeling of breathlessness | 26 (14) | 7 (22.5) | 0.320 |

Results were given as Mean ± SD or n (%)

ESS: Epworth sleepiness score, BMI: Body mass index, SD: Standard deviation, OSA: Obstructive sleep apnea

Table 2: Distribution of comorbid diseases according to age groups in patients with OSA

| | Group 1 (<65 y) n=185 | Group 2 (≥65 y) n=31 | p |
|-------------------|--------------------------|-------------------------|--------|
| Hypertension | 45 (24.3) | 13 (41.9) | 0.05* |
| CAD | 10 (5.4) | 6 (19.3) | 0.005* |
| Diabetes mellitus | 17 (9.2) | 9 (29) | 0.002* |
| Depression | 7 (3.8) | 5 (16) | 0.007* |
| COPD | 7 (3.8) | 4 (12.9) | 0.035* |
| GERD | 13 (7) | 4 (12.9) | 0.271 |
| Arrhythmia | 5 (2.7) | 2 (6.4) | 0.288 |

Results were given as n (%)

CAD: Coronary artery disease, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, GERD: Gastroesophageal reflux disease, OSA: Obstructive sleep apnea

* $p<0.05$

adults over 65 years of age and showed that 24% of them had an apnea index $>5/h$. In the Sleep Heart Study (9), 19% of adults aged 60–69 years were found to have $AHI>15/h$ and 21% of adults aged 70–79 were found to have $AHI>15/h$. In our study, such a ratio could not be given because the present study was not conducted as a prevalence research.

One of the mechanisms which may be responsible for increasing the prevalence of sleep apnea with ageing is the age-related changes that affect bones, soft tissue and muscles, which are responsible for the patency of the upper airway during sleep (1,5). As a result of these changes, a narrowed pharyngeal airway develops in the elderly (5,10-12). Based on the retrospective design of the study, the upper respiratory tract examination findings of both age groups were not evaluated, and this is another of the limitation of our study. Epidemiological studies showed that the number of respiratory events have been increased during sleep regardless of the diagnostic methods used in elderly patients and that central apnea and hypopneas were recorded more frequently in sleep studies compared to middle-aged subjects (5). In our study, similar to the literature, we found that the mean AHI of ≥ 65 years old patients was higher than the AHI of <65 years old OSA patients, but this result wasn't statistically significant. Due to aging, sleep becomes more fragmented and the elderly population spend a large percentage of TST in N1 and N2 sleep

stages (5,13). Although there was no statistical significance in our study, total sleep duration, sleep efficiency were lower and percentage of N1 sleep stage was higher in elderly patients. This may cause respiratory instability which is characterized by periodic respiration and central apneas in patients (5,13). Since the hypercapnic ventilatory response does not change much in elderly patients, the main reason for the development of central events more frequently in elderly patients is predominantly ventilatory instability during sleep (5). However, in our study, no difference was found between the number of central apnea in both groups.

Unlike studies in elderly patients which suggest a decrease in the perception of apnea and stimulus triggering arousal in comparison to younger patients in the literature we found that the mean duration of apnea and hypopnea were similar in both age groups (14). We thought that this result was especially due to small number of the elderly patient group and to the equal male and female ratio in both groups.

The prevalence of OSA in women who did not receive postmenopausal hormone replacement therapy was found to be similar to that of men of the same age (5). In our study, we did not find any statistically significant difference in terms of gender in both age groups with OSA. While all women in the elderly patient group were in the postmenopausal period, 74 (90.2%) of the women in the middle-young OSA group were in

Table 3: Comparison of polysomnographic findings according to age groups in patients with OSA

| | Group 1 (<65 y) n=185 | Group 2 (≥ 65 y) n=31 | p-value |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|---------|
| TST (min) | 282.9 \pm 5.8 | 259.7 \pm 13.7 | 0.129 |
| SE (%) | 75.1 \pm 13.7 | 70.8 \pm 17.1 | 0.127 |
| SO (min) | 19.1 \pm 31.2 | 14.9 \pm 14.6 | 0.468 |
| N1 TST% | 13.9 \pm 11.4 | 16.7 \pm 12.1 | 0.209 |
| N2 TST% | 62.1 \pm 13.9 | 60.8 \pm 14.7 | 0.647 |
| N3 TST% | 14.8 \pm 10.1 | 13.7 \pm 13.0 | 0.567 |
| REM TST% | 9.1 \pm 6.2 | 9.8 \pm 7.7 | 0.596 |
| Arl (. /h) | 22.4 \pm 16.1 | 20.5 \pm 17.9 | 0.545 |
| AHI (. /h) | 34.1 \pm 29.3 | 36.3 \pm 29.3 | 0.699 |
| OSA severity | | | |
| Mild | 62 (33.5) | 10 (32,3) | |
| Moderate | 51 (27.6) | 9 (29) | 0,983 |
| Severe | 72 (38.9) | 12 (38,7) | |
| Mean duration of apnea (s) | 16.7 \pm 5.7 | 17.4 \pm 5.2 | 0.634 |
| Mean duration of hypopnea (s) | 16.1 \pm 3.9 | 15.7 \pm 3.4 | 0.648 |
| No. of central apnea | 4.1 \pm 0.9 | 2.6 \pm 1.4 | 0.551 |
| Mean nocturnal SpO ₂ (%) | 89.3 \pm 5.9 | 87.2 \pm 6.3 | 0.063 |
| NOD positive | 72 (38.9) | 15 (16.1) | 0.320 |

Results were given as Mean \pm SD or n (%)

TST: Total sleep time, SE: Sleep efficiency, SO: Sleep latency, Sleep stages N1, N2, N3, REM (percentages to TST), Arl: Arousal index, AHI: Apne-Hypopnea index, SpO₂: Arterial oxygen saturation, OSA: Obstructive sleep apnea, NOD positive: Nocturnal oxygen desaturation (SpO₂<90% in more than 30% of the night)

the postmenopausal period. Due to the effects of sex hormones on upper respiratory muscle activity, upper respiratory resistance and ventilatory control during sleep in women; deficiency of these hormones in postmenopausal women contributes to the pathogenesis of OSA (5). Whether the patients in the postmenopausal period received hormone replacement therapy could not be obtained from the file information.

Snoring during sleep, nocturnal drowning sensation, nocturia, excessive daytime sleepiness and a history of witnessed apnea are typical OSA-related symptoms in overweight men. Cardiovascular outcomes associated with OSA may occur, especially in untreated cases. The general health status of elderly OSA patients may vary from dementia to fully active healthy condition and may be quite heterogeneous due to concomitant diseases. Therefore, the diagnosis of potential OSA can be omitted by overlooking existing and sleep-related symptoms (5). The most common complaints in our patients were snoring and witnessed apnea, and there was no significant difference between the two groups in terms of the distribution of all OSA-related symptoms in accordance with the literature.

All-night polysomnography is accepted as the gold standard diagnostic method in the diagnosis of OSA, but portable sleep tests are also used recently (5,15). Although the variability of sleep breathing indexes from night to night has been shown to be acceptable in large epidemiological studies in elderly patients, it has been found to be defective in assessing the severity of respiratory events, especially due to individual differences in patients (5,16). The same is true for the sleep tests at home (5,17).

Moreover, single-night studies can be considered as adequate in the diagnosis of OSA in both young and old patients (5,18). However, it may be preferable to monitor sleep records in supervised sleep laboratories especially in elderly patients because of more frequent parameters such as central events, periodic leg movements, and more frequent comorbidities that may cause sleep fragmentation (1,5). It is recommended that some questionnaires can be used in elderly patients in order to direct the right patients to sleep centers and to follow up the patients (1). However, in accordance with the social security system rules in our country, we are conducting supervised sleep studies independent of age for patients to diagnose sleep apnea and plan treatment. The question of whether OSA causes similar adverse outcomes in young and old adults is extremely important in whether or not sleep apnea is considered a specific issue in the elderly. Because today we are still using the same thresholds and treatment indications defined for middle-aged adult OSA patients and elderly OSA patients. Possible differences about (a) frequency of central events, (b) accompanying medical conditions, (c) age-related sensitivity or resistance to intermittent hypoxia, (d) recurrent sleep fragmentation and its

consequences can be responsible from OSA-related outcomes between young and old OSA patients (5). Studies which were published in the last four decades, there were different results regarding the effect of OSA on mortality in the elderly. In some of them sleep apnea was considered to be associated with increased mortality in this age group, particularly due to cardiovascular deaths (19), while others reported increased mortality in patients with only severe OSA before the age of 50 years old (20,21). The mortality rate in elderly OSA patients is found similar to that in patients without sleep apnea in the same age group. In our study, it was not aimed to determine the mortality rate. However, systemic hypertension, atherosclerotic heart disease, diabetes mellitus, depression and COPD were more common in elderly OSA patients, especially when comorbidities were considered. The literature shows that middle-aged OSA patients have a higher risk of cardiovascular morbidity than elderly OSA patients. Especially in the 50 to 80 age group, a relationship has been shown between sleep breathing disorders and hypertension and this situation is related to the severity of hypoxemia (22). However, there are still deficient points between elderly OSA patients and cardiovascular outcomes (5).

Daytime sleepiness and cognitive impairment are two important symptoms in patients with OSA. It is important to remember that these two symptoms are not specific to nocturnal respiratory events. Moreover, these two symptoms are quite common in the elderly population (5). Excessive daytime sleepiness is also frequently reported in elderly patients with OSA, which contributes to impaired cognitive function, poor quality of life, and even depression. In our study, the frequency of complaints from excessive daytime sleepiness and Epworth sleepiness scores were similar in both age groups. However, the rate of patients receiving treatment for depression was higher in the elderly patient group. Various publications have shown that the more common symptoms of women with OSA are fatigue, depression, and anxiety (1,23). In our study, we found that depression was much more frequent in elderly and female patients. Indeed, depression is accompanied by sleep apnea in the general population.

There is no data on whether aging makes people more susceptible to the effects of intermittent hypoxia or sleep fragmentation that contribute to sleepiness and cognitive dysfunction. In our study, although not statistically significant, elderly patients had both lower mean nocturnal oxygen saturation and higher nocturnal oxygen desaturation. The lack of oxygen desaturation index was considered as a limitation of this study.

Similarly, although an association between OSA and abnormal glucose metabolism has been demonstrated, this issue has not been specifically investigated in the elderly sleep apnea patient group (5). We demonstrated that the rate of diabetes mellitus is

higher in elderly patients with OSA. However, no additional tests were performed to evaluate glucose metabolism in patients. There are two different opinions in the literature regarding sleep apnea in the elderly. First, sleep apnea is more common in the elderly, but has better clinical outcomes. Secondly, sleep apnea is a more serious disease in this age group. In fact, the basis of these two different ideas which is the threshold used for the definition of OSA, is the AHI (5). Our study showed only the clinical and polysomnographic information of our patients at the time of diagnosis and did not include long-term clinical results and information about treatment. Since we could not find out how long the symptoms of sleep apnea were present in our patients, this data could not be used.

Study Limitations

We couldn't include long-term clinical results and information about treatment which was the main limitation of this study.

Conclusion

As a result; although the number of elderly patients with OSA was low in this study, it was found that OSA patients had similar symptoms and polysomnographic findings regardless of age. Considering the concomitant diseases, we thought that diagnosis and treatment of OSA should not be ignored in elderly patients.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethical approval was obtained from Ankara University Clinical Research Ethics Committee (İ6-374-20).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all subjects participating in the study.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: F.Ç., B.G., M.E.I., T.A., Concept: F.Ç., B.G., B.B., M.E.I., Z.P.Ö., T.A., Design: F.Ç., B.G., Z.P.Ö., T.A., Data Collection or Processing: F.Ç., B.G., B.B., M.E.I., T.A., Analysis or Interpretation: F.Ç., B.G., B.B., M.E.I., Z.P.Ö., T.A., Literature Search: F.Ç., B.G., Writing: F.Ç., B.G.

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Financial Disclosure: The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

References

1. Roche F, Hupin D, Saint-Martin M, Sforza E. Elderly patients. *Elderly patients*. ERS Monogr. 2015;67:90-102.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber, S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328:1230-1235.
3. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep*. 1991;14:486-95.
4. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men. I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:144-148.
5. Launois S, H, Pe'pin J-L, Le'vy P. Sleep apnea in the elderly: A specific entity? *Sleep Medicine Reviews*. 2007;11:87-97
6. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL Jr, Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, 1st edn. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL, 2007.
7. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1217-1239.
8. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:144-148.
9. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162:893-900.
10. Burger CD, Stanson AW, Sheedy 2nd PF, Daniels BK, Shepard Jr JW. Fast-computed tomography evaluation of age-related changes in upper airway structure and function in normal men. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:846-852.
11. Mayer P, Pepin JL, Bettega G, Veale D, Ferretti G, Deschaux C, et al. Relationship between body mass index, age and upper airway measurements in snorers and sleep apnoea patients. *Eur Respir J*. 1996;9:1801-1809.
12. Martin SE, Mathur R, Marshall I, Douglas NJ. The effect of age, sex, obesity and posture on upper airway size. *Eur Respir J*. 1997;10:2087-2090.
13. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004;27:1255-1273.
14. Cung S, Yoon IY, Lee CH, Kim JW. Effects of Age on the Clinical Features of Men with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Respiration* 24. 2009;78:23-29.
15. American Academy of Sleep Medicine, International classification of sleep disorders, ed 3: diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
16. Bliwise DL, Carey E, Dement WC. Nightly variation in sleep-related respiratory disturbance in older adults. *Exp. Aging Res*. 1983;9:77-81.
17. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Mason W, Messin S. Comparisons of home sleep recordings and polysomnograms in older adults with sleep disorders. *Sleep*. 1981;4:283-291.
18. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman Jr J, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures:an update for 2005. *Sleep*. 2005;28:499-521.
19. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Kripke DF, Parker L, Cobarrubias M. Sleep apnea in a female patients nursing home. Increased risk of mortality. *Chest*. 1989;96:1054-1058.
20. Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J*. 2005;25:514-520.
21. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway WA, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest*. 1988;94:9-14.
22. Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:354-360.
23. Collop NA, Adkins D, Phillips BA. Gender differences in sleep and sleep-disordered breathing. *Clin Chest Med*. 2004;25:257-268.

The Factors Affecting the Efficacy of Interleukin-1 Receptor Antagonists in COVID-19 Patients

COVID-19 Hastalarında İnterlökin-1 Reseptör Antagonistlerinin Etkinliğini Etkileyen Faktörler

Emine Uslu Yurteri^{1,2}, Volkan Alparslan³, Mehmet Serindere⁴, Mücteba Enes Yayla⁵, Metin Eser⁶, Leyla Batmaz⁷, Dilşa Mizrak Kaya⁸

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Rheumatology, Ankara, Turkey

²Hatay Training and Research Hospital, Clinic of Rheumatology, Hatay, Turkey

³Hatay Training and Research Hospital, Intensive Care Unit, Hatay, Turkey

⁴Hatay Training and Research Hospital, Clinic of Radiology, Hatay, Turkey

⁵Ankara Training and Research Hospital, Clinic of Rheumatology, Ankara, Turkey

⁶Adana City Training and Research Hospital, Intensive Care Unit, Adana, Turkey

⁷Mersin Toros State Hospital, Clinic of Endocrinology, Mersin, Turkey

⁸Hatay Training and Research Hospital, Clinic of Medical Oncology, Hatay, Turkey

Abstract

Objectives: Coronavirus disease-2019 (COVID-19) spreads quickly all over the world. Interleukin-1 (IL-1) is a proinflammatory cytokine associated with SARS-CoV-2, causing lung damage. Anakinra is an IL-1 receptor antagonist. In this study, we aimed to describe the characteristics of COVID-19 patients who survived after anakinra treatment.

Materials and Methods: Forty-four patients who did not respond to pulse steroid treatment and were given 8 mg/kg Anakinra were included in this study. The clinical, laboratory, and imaging [thorax computed tomography (CT)] findings of survivors and non-survivors who received anakinra treatment were compared.

Results: Most of the patients were male (81.8%), the median follow-up period was 19.5 (IQR 15.5) days. Of the patients, 40.9% died. The median age was higher ($p<0.001$), and diabetes mellitus was more common ($p<0.034$) in non-survivors. In multivariate cox regression analysis, the presence of underlying hypertension ($p=0.017$) and pure ground glass opacity (GGO) on thorax CT at first admission to hospital ($p=0.04$) were found to be independent risk factors for mortality in COVID-19 patients treated with anakinra.

Conclusion: The presence of hypertension in COVID-19 patients and the presence of pure GGO on thorax CT at first admission to the hospital are the findings that may reduce the response to anakinra treatment. Prospective studies with larger patient populations are needed to demonstrate the validity of this finding.

Key Words: COVID-19, Anakinra, Hypertension

Öz

Amaç: Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) tüm dünyaya hızla yayılmaktadır. İnterlökin-1 (IL-1), akciğer hasarına neden olan SARS-CoV-2 ile bağlantılı proinflatuar bir sitokindir. Anakinra, bir IL-1 reseptör antagonistidir. Bu çalışmada anakinra tedavisi sonrası hayatta kalan COVID-19 hastalarının özelliklerini açıklamaya hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Pulse steroid tedavisine yanıt vermeyen ve 8 mg/kg Anakinra verilen 44 hasta çalışmaya dahil edildi. Anakinra sonrası sağ kalan ve yaşamayan hastaların klinik, laboratuvar ve görüntüleme [toraks bilgisayarlı tomografi (BT)] bulguları karşılaştırıldı.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Emine Uslu Yurteri

Ankara University Faculty of Medicine/Hatay Training and Research Hospital, Clinic of Rheumatology, Ankara, Hatay, Turkey

Phone: +90 312 508 33 24 E-mail: drusluemine@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4717-3000

Received/Geliş Tarihi: 25.01.2022 Accepted/Kabul Tarihi: 26.08.2022

©Copyright 2022 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.



Bulgular: Hastaların çoğu erkekti (%81,8), medyan takip süresi 19,5 (IQR 15.5) gündü. Hastaların %40,9'unda ölüm meydana geldi. Yaşamayan grupta ortalama yaş daha yüksek ($p<0,001$) ve diabetes mellitus daha yaygındı ($p<0,034$). Çok değişkenli cox regresyon analizinde, anakinra ile tedavi edilen COVID-19 hastalarında altta yatan hipertansiyon varlığı ($p=0,017$) ve hastaneye ilk başvurusundaki akciğer bilgisayarlı tomografisinde saf buzlu cam görünümünün ($p=0,04$) bağımsız mortalite risk faktörleri olduğu bulundu.

Sonuç: COVID-19 hastalarında hipertansiyon varlığı ve hastaneye ilk başvuruda akciğer BT'sinde saf buzlu cam varlığı anakinra tedavisine yanıtı azaltabilecek durumlardır. Bu bulgunun geçerliliğini göstermek için daha büyük hasta popülasyonları ile ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Anakinra, Hipertansiyon

Introduction

Most people with coronavirus disease-2019 (COVID-19) have only mild symptoms, but about 10-15% of patients have moderate or severe disease, and 3-5% require admission to an intensive care unit (ICU) (1). In severe cases, COVID-19 may be complicated by acute respiratory distress syndrome. During this phase patients have excessive increases in proinflammatory cytokines, especially interleukin-1 (IL-1), and IL-6, finally leading to hyperinflammation (2).

IL-1 is an extremely important proinflammatory cytokine, that has been linked to the lung-damaging COVID-19 and may work as a therapeutic target for COVID-19 pneumonia (3,4). Anakinra, an IL-1 receptor antagonist, was finally reported as a potential therapeutic option (5).

Anakinra blocks the activity of IL-1a and IL-1b and is an accepted agent in the treatment of some rheumatologic diseases. Anakinra has also been shown to contribute to reduction in mortality in patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome caused by viruses (6). The preliminary data from some observational studies and one prospective study suggest that anakinra is effective for mild-to-moderate, and severe COVID-19 patients (7-14). However, some other studies reported contrary results (15-17). These conflicting results propound that there may be some clinical, and laboratory features that affect the results of anakinra treatment in COVID-19 patients.

We consider that it is important to determine the clinical and laboratory data to affect the treatment, beyond the efficacy of the treatment itself. In this study, we aimed to determine the clinical differences of COVID-19 survivors and non-survivors following the anakinra treatment.

Materials and Methods

Patients admitted to Hatay Training and Research Hospital between October 1 and December 31, 2020, diagnosed with hyperinflammation due to COVID-19 and hospitalized in the ICU were analyzed. All patients met two of the following laboratory criteria: C-reactive protein >90 mg/L, ferritin level >500 µg/L, D-dimer level >0.5 mg/L. All patients had severe

pneumonia. Severe pneumonia was considered present when basal oxygen saturation was <93%. Forty-four patients who did not respond to pulse steroid treatment (250 mg-1000 mg methylprednisolone per day for three consecutive days) and given 8 mg/kg of Anakinra therapy were included in the study. Anakinra treatment was administered until clinical benefit, defined as sustained improvement of respiratory parameters, was achieved. The clinical, laboratory, and thorax computed tomography (CT) findings of survivors and non-survivors who received anakinra treatment were compared. In laboratory and clinical data, the data on the day when Anakinra was initiated were analyzed. Thoracic CT scans of the patients at their first admission to the hospital were examined.

Thorax CT images were categorized as first, ground glass opacification (GGO) which hazy areas of increased attenuation without obscuration of the underlying vessels, the second crazy-paving pattern, GGO with interlobular and intralobular septal thickening, and the last one consolidation, homogeneous opacification of the parenchyma with obscuration of the underlying vessels. We used the total severity score to determine the severity of lung involvement due to COVID-19. According to the total severity score, each of the five lung lobes was assessed for degree of pulmonary involvement, which was classified as none (0%), minimal (1-25%), mild (26-50%), moderate (51-75%), or severe (76-100%). No lobe involvement was scored as 0, minimal involvement 1, mild involvement 2, moderate involvement 3, and severe involvement 4. An overall lung total severity score was reached by summing the five lobe scores (range of possible scores, 0-20). If the score is 7 and below, we defined it mild, 8-17 is moderate, 18 and over is severe (18).

Pulmonary artery enlargement was visually assessed according to the categories as 0% (absent); 1-25% (minimal); 26-50% (mild); 51-75% (moderate); over 75% (severe) (18). When possible, with respect to their state of mindfulness, all patients were informed of the possible effects and adverse events of anakinra treatments. Written informed consent for the off-label use of steroids and Anakinra were obtained from all patients. Mustafa Kemal University Faculty of Medicine, Clinical Research Ethics Committee approval was provided for the study (approval date/no: 4.2.2020-02).

Statistical Analysis

The statistical analyzes were performed with SPSS version 25 (SPSS, Chicago, USA) software. Categorical data were presented as frequency and percentage. Quantitative data were not normally distributed, expressed as median and interquartile range (IQR). When comparing the surviving and non-surviving groups, chi-square or Fisher's exact test was selected for categorical data. Mann-Whitney U test was used when comparing the quantitative data. Hazard ratio (HR) of survival were estimated using Cox regression models with enter method. Results of the Cox regression model are presented as HR with 95% confidence interval (CI). Variables with a p-value <0.25 on univariate analysis were subsequently entered into the final multivariate model. P-values <0.05 were considered statistically significant.

Results

A total of 44 patients who were treated with steroid and anakinra together or sequentially were included in our study. Most patients were male (81.8%), and 93.2% of patients received continuous positive airway pressure and high-flow nasal oxygen as main oxygen support. Demographic, clinical, laboratory, and radiographic characteristics are shown in Table 1. The median follow-up period was 19.5 (IQR 15.5) days. Of the patients, 40.9% died. The median age was higher ($p<0.001$), and diabetes mellitus was more common in the non-survivor group ($p<0.034$) (Table 1).

In the non-survivor group, the need for mechanical ventilator respiratory support before anakinra treatment was more frequent ($p<0.001$), and the time to start treatment was

Table 1: Baseline demographic and clinical characteristics

| n, (%) | Survived (N=26) | Non-survived (N=18) | P |
|---|-----------------|---------------------|------------------|
| Gender, male | 22 (84.6) | 14 (77.8) | 0.697 |
| Age, years | 46.35 (12.7) | 60.78 (15.45) | <0.001 |
| Comorbidities | | | |
| Hypertension | 5 (19.2) | 7 (38.9) | 0.183 |
| Diabetes mellitus | 1 (3.8) | 5 (27.8) | 0.034 |
| Chronic obstructive lung disease | 2 (7.7) | 1 (5.6) | >0.999 |
| Cardiovascular disease | 1 (3.8) | 0 | >0.999 |
| Clinical findings | | | |
| Mechanical ventilatory support (CPAP or IMV) before treatment | 8 (30.8) | 17 (94.4) | <0.001 |
| Time from hospitalization to initiation of treatment, days | 5 (3) | 8.5 (6.25) | <0.001 |
| Thorax computed tomography findings | | | |
| Involvement pattern | | | |
| Pure ground glass opacity | 9 (40.9) | 10 (71.4) | 0.074 |
| Consolidation + Ground glass opacity | 5 (22.7) | 1 (7.1) | 0.370 |
| Crazy pattern | 8 (36.4) | 3 (21.4) | 0.467 |
| Diffusiveness | | | |
| Mild | 4 (18.2) | 1 (7.1) | 0.628 |
| Moderate | 8 (36.4) | 2 (14.3) | 0.255 |
| Severe | 10 (45.5) | 11 (78.6) | 0.049 |
| Main pulmonary artery diameter increase | | | |
| None | 19 (86.4) | 7 (50) | 0.026 |
| Mild | 2 (9.1) | 4 (28.6) | 0.181 |
| Moderate | 1 (4.5) | 2 (14.3) | 0.547 |
| Severe | 0 | 1 (7.1) | 0.389 |
| Laboratory findings | | | |
| Lymphocyte number | 575 (287.5) | 335 (292.5) | 0.025 |
| LDH (mg/L??) | 458 (357) | 613 (322) | 0.008 |
| CRP (mg/L??) | 100.98 (94.7) | 101 (63.08) | 0.784 |
| Ferritin (mg/L??) | 926 (752.75) | 1109.5 (580.25) | 0.952 |
| D-dimer (IU/L??) | 0.566 (1.04) | 1.675 (3.10) | 0.004 |

LDH: Lactate dehydrogenase, CRP: C-reactive protein, CPAP: Continuous positive airway pressure, IMV: Invasive mechanical ventilation

longer ($p < 0.001$). The presence of severe lung involvement was more common ($p = 0.049$) and the increase in the diameter of the main pulmonary artery was higher ($p = 0.026$) in thorax CT images of the non-survivors. The non-survivor group had higher serum levels of D-dimer, lactate dehydrogenase (LDH) and lower lymphocyte count (Table 1).

In multivariate cox regression analysis, presence of underlying hypertension (HT) [$p = 0.017$; HR=5,587 (95% CI, 1,368-22,810)] and pure ground glass appearance at the first admission [$p = 0.04$; HR=4,477 (95% CI, 1,069-18,742)] were found to be independent risk factors for mortality in COVID-19 patients treated with Anakinra (Table 2).

Discussion

In some studies on the development of hyperinflammation due to COVID-19, a lower mortality rate was observed in the group treated with biological agents compared to the standard supportive therapy (19-21). On the contrary, some studies have shown that biological agents have no effect on mortality (8,16). In our study, our aim is to describe the characteristics of COVID-19 patients who survived after the anakinra treatment.

In a study by Della-Torre et al. (21), COVID-19 related mortality was independently associated with older age, high concentration of LDH, and low PaO₂/FiO₂ ratio at the time of drug infusion. Plasmapheresis was performed to improve oxygenation in patients with increased thrombo-inflammatory markers (LDH >800, D-dimer >1000 mg/L) (22). In this study, we did not find correlation between mortality and age or LDH levels. Patients who underwent plasmapheresis were not included in our study which may have affected our result.

Previous studies in patients with COVID-19 have shown that the presence of HT increased mortality (23,24). Franzetti

et al. (25) reported that HT, ischemic heart disease, and older age were predictors of lower probability of survival in patients with COVID-19 treated with Anakinra. In our study, the presence of HT was found to be independent predictor of mortality in patients receiving anakinra [$p = 0.017$, HR 5,587; (95% CI 1,368-22,810)]. In fact, inflammation and coagulopathy have been identified as risk factors for COVID-19 infection. We treat only inflammation by means of Anakinra, and maybe we should research treatment options for coagulation disorders in COVID-19 patients with HT. All our patients were given low-molecular-weight-heparin and antiaggregant treatment as standard therapies. There exists no objective criteria for following coagulation and a treatment plan, such as the inflammation criteria. In patients with COVID-19, the coagulation cascade is disrupted along with inflammation. However, this situation was not followed up with a change in the treatment regimen or a specific plan. On the contrary, IL-1 and IL-6 blockers were added to the treatment in the presence of hyperinflammation.

Previous studies have reported GGO and consolidation were more common findings in patients with COVID-19 requiring admission to the ICU. These findings suggest that thorax CT scan can be a useful tool for risk stratification (26). In addition, the thorax CT scan can predict the prognosis of patients. Some studies have informed us that the GGO pattern was more valuable than a consolidation pattern in predicting the prognosis of patients with COVID-19 (27). However, Hajezi et al. (28) reported GGO was less common than consolidation in patients with COVID-19 associated mortality. We found that GGO was an independent risk factor for mortality in patients treated with Anakinra. Results of the current study was not compatible with the literature. In our study, thorax CT at the time of hospitalization was used. Thorax CT was not performed on the day Anakinra was started.

Table 2: The factors affecting survival with Anakinra treatment after multivariate analysis

| | HR (95% CI) Univariate analysis | p | HR (95% CI) Multivariate analysis* | p-value |
|--|------------------------------------|-------|---------------------------------------|--------------|
| Age | 1,050 (0.999-1,105) | 0.055 | 1.056 (0.988-1,129) | 0.108 |
| Diabetes mellitus | 3,517 (1,227-10,081) | 0.019 | 1,531 (0.384-6,105) | 0.546 |
| Hypertension | 3,117 (1,191-8,158) | 0.021 | 5,587 (1,368-22,810) | 0.017 |
| Mechanical ventilation before Anakinra treatment | 4,049 (0.512-32,042) | 0.185 | 1,981 (0.238-16,504) | 0.527 |
| Time between hospitalization and onset of Anakinra treatment (day) | 1.002 (0.937-1.071) | 0.964 | - | - |
| Pure ground glass opacity | 2,773 (0.828-9,285) | 0.098 | 4,477 (1.069-18,742) | 0.040 |
| Severe lung involvement | 1,581 (0.437-5,717) | 0.485 | - | - |
| Main pulmonary artery diameter increase | 1,258 (0.432-3,663) | 0.674 | - | - |
| Lymphocyte number | 1 (0.998-1.003) | 0.639 | - | - |
| Lactate dehydrogenase | 1.001 (0.999-1,003) | 0.251 | - | - |
| D-dimer | 0.993 (0.898-1,098) | 0.892 | - | - |
| PCT | 0.237 (0.005-11,952) | 0.472 | - | - |

HR: Hazard ratio, CI: Confidence interval, PCT: Procalcitonin

Due to the rapid progression of the lung findings in the nature of the disease, the lung findings may have changed at the time the drug was started. The small number may affected this result. Our results may have been affected by this situation. However, the presence of GGO at hospital admission may help us to predict that anakinra may be less effective.

In these patient groups (who has HT or GGO), other treatment options may be considered instead of anakinra. Disturbances in the coagulation pathway and treatment options can be investigated.

Study Limitations

The small number of our patients, and the fact that we have assessed the thorax CT performed at hospitalization instead of the day anakinra was administered are the main limitations of our study.

Conclusion

The presence of HT and GGO on Thorax CT at hospital admission are findings that reduce the clinical benefits of Anakinra treatment in COVID-19. Prospective studies on larger patient populations are needed to demonstrate the validity of this information.

Ethics

Ethics Committee Approval: Mustafa Kemal University Faculty of Medicine, Clinical Research Ethics Committee approval was provided for the study (approval date/no: 4.2.2020-02).

Informed Consent: Written informed consent for the off-label use of steroids and anakinra were obtained from all patients.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: E.U.Y., V.A., M.S., M.E., Concept: E.U.Y., Design: E.U.Y., Data Collection or Processing: E.U.Y., V.A., M.S., M.E., L.B., Analysis or Interpretation: M.E.Y., Literature Search: E.U.Y., L.B., Writing: E.U.Y., M.E.Y., D.M.K.

Conflict of Interest: There is no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

References

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-1720.
- Yang L, Liu S, Liu J, et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5:128.
- Liao M, Liu Y, Yuan J, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020;26:842-844.
- Mastroianni A, Greco S, Chidichimo L, et al. Early use of canakinumab to prevent mechanical ventilation in select COVID-19 patients: A retrospective, observational analysis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021;35:20587384211059675.
- Lopalco G, Rigante D, Giannini M, et al. Safety profile of anakinra in the management of rheumatologic, metabolic and autoinflammatory disorders. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:531-538.
- Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous Intravenous Anakinra Infusion to Calm the Cytokine Storm in Macrophage Activation Syndrome. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2:276-282.
- Aouba A, Baldolli A, Geffray L, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1381-1382.
- Balkhair A, Al-Zakwani I, Al Busaidi M, et al. Anakinra in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia requiring oxygen therapy: Results of a prospective, open-label, interventional study. *Int J Infect Dis*. 2021;103:288-296.
- Day JW, Fox TA, Halsey R, et al. Interleukin-1 blockade with anakinra in acute leukaemia patients with severe COVID-19 pneumonia appears safe and may result in clinical improvement. *Br J Haematol*. 2020;190:e80-e83.
- Filocamo G, Mangioni D, Tagliabue P, et al. Use of anakinra in severe COVID-19: A case report. *Int J Infect Dis*. 2020;96:607-609.
- González-García A, García-Sánchez I, Lopes V, et al. Successful treatment of severe COVID-19 with subcutaneous anakinra as a sole treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:2171-2173.
- Iglesias-Julián E, López-Veloso M, de-la-Torre-Ferrera N, et al. High dose subcutaneous Anakinra to treat acute respiratory distress syndrome secondary to cytokine storm syndrome among severely ill COVID-19 patients. *J Autoimmun*. 2020;115:102537.
- Navarro-Millán I, Sattui SE, Lakhanpal A, et al. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:1990-1997.
- Pontali E, Volpi S, Antonucci G, et al. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:213-215.
- Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e325-e331.
- CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9:295-304.
- Huet T, Beaussier H, Voisin O, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e393-e400.
- Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020;295:200463.
- Aomar-Millán IF, Salvatierra J, Torres-Parejo Ú, et al. Anakinra after treatment with corticosteroids alone or with tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia and moderate hyperinflammation. A retrospective cohort study. *Intern Emerg Med*. 2021;16:843-852.
- Bozzi G, Mangioni D, Minoia F, et al. Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: An observational cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147:561-566.e4.
- Della-Torre E, Lanzillotta M, Campochiaro C, et al. Respiratory Impairment Predicts Response to IL-1 and IL-6 Blockade in COVID-19 Patients With Severe Pneumonia and Hyper-Inflammation. *Front Immunol*. 2021;12:675678.
- Arulkumar N, Thomas M, Brealey D, et al. Plasma exchange for COVID-19 thrombo-inflammatory disease. *EJHaem*. 2020;2:26-32.
- Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med*. 2020;130:304-309.
- Wolff D, Nee S, Hickey NS, et al. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection*. 2021;49:15-28.

25. Franzetti M, Forastieri A, Borsa N, et al. IL-1 Receptor Antagonist Anakinra in the Treatment of COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective, Observational Study. *J Immunol.* 2021;206:1569-1575.
26. Lee KS. Pneumonia Associated with 2019 Novel Coronavirus: Can Computed Tomographic Findings Help Predict the Prognosis of the Disease? *Korean J Radiol.* 2020;21:257-258.
27. Lin C, Ding Y, Xie B, et al. Asymptomatic novel coronavirus pneumonia patient outside Wuhan: The value of CT images in the course of the disease. *Clin Imaging.* 2020;63:7-9.
28. Hejazi ME, Malek Mahdavi A, Navarbat Z, et al. Relationship between chest CT scan findings with SOFA score, CRP, comorbidity, and mortality in ICU patients with COVID-19. *Int J Clin Pract.* 2021;75:e14869.

Does IL33/Sst2 Pathway Play a Role in the Pathogenesis of Familial Mediterranean Fever?

Ailevi Akdeniz Ateşi Patogenezinde IL33/sST2 Yolağı Rol Oynamakta mıdır?

© Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer¹, © Serdar Sezer¹, © Emine Gözde Aydemir Gülöksüz¹, © Müçteba Enes Yayla¹, © Murat Torgutalp¹, © Emine Uslu Yurteri¹, © İlyas Ercan Okatan¹, © Ebru Us², © Tahsin Murat Turgay¹, © Gülay Kınıklı¹, © Aşkın Ateş¹

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Rheumatology, Ankara, Turkey

²Ankara University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: Interleukin-33 (IL-33) is a novel cytokine which belongs to IL-1 superfamily. It shares structural homology and common signaling pathway with IL-1 β whose excessive secretion results in Familial Mediterranean Fever (FMF). In this study, we aimed to evaluate the serum IL-33 and its decoy receptor sST2 levels in patients with FMF and its correlation with disease activity.

Materials and Methods: In this cross-sectional single-centered study, 76 FMF patients and 30 age- and sex-matched healthy individuals were recruited. Disease activity was evaluated according to the autoinflammatory disease activity index, in which ≥ 9 points were considered as "active disease". Serum IL-33 and sST2 levels were measured using a commercial enzyme-linked immunosorbent assay kit. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: Serum IL-33 and sST2 levels were similar in both groups ($p=0.899$ and $p=0.614$, respectively). Similarly, there were no statistically significant differences between active ($n=24$) and inactive ($n=52$) patients; however, serum C-reactive protein and amyloid-A levels were significantly higher in active FMF patients ($p=0.001$ and $p=0.002$, respectively).

Conclusion: This study has revealed that even though IL-33 is similar with IL-1 β in terms of structure and signaling, it neither increased in sera of FMF patients nor correlated with disease activity. In contrast to previous studies conducted on autoimmune diseases, the role of IL33/sST2 pathway in autoinflammatory diseases needs to be further evaluated.

Key Words: Familial Mediterranean Fever, Interleukin-1 β , Interleukin-33, sST2

Öz

Amaç: İnterlökin-33 (IL-33); IL-1 süper ailesine ait yeni bir sitokindir. Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) patogenezinde yer alan IL-1 β ile benzer yapısal ve sinyalizasyon yolağına sahiptir. Bu çalışmada, FMF hastalarının serumlarında IL-33 ve bunun reseptörü olan sST2 reseptör seviyelerinin ve hastalık aktivitesi ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli kesitsel olan bu çalışmaya, 18 yaş ve üzeri 76 FMF hastası ile yaş ve cinsiyet uyumlu 30 sağlıklı bireyler dahil edildi. Hastalık aktivitesi oto-enflamatuvar hastalık aktivite indeksi skoru kullanılarak değerlendirilmiş olup ≥ 9 puan aktif hastalık olarak kabul edildi. Serum IL-33 ve sST2 seviyeleri enzyim-linker immunosorbent assay kullanılarak çalışıldı. P-değeri $< 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Serum IL-33 ve sST2 değerleri, FMF hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda benzer bulundu [sırasıyla ($p=0,899$ ve $p=0,614$)]. Aktif ($n=24$) ve inaktif ($n=52$) FMF hastaları arasında da serum IL-33 ve sST2 değerleri arasında fark bulunamadı. Ancak, aktif FMF hastalarında serum C-reaktif protein ve serum amiloid A düzeylerinin inaktif hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla, $p=0,001$ ve $p=0,002$).

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Rheumatology, Ankara, Turkey

Phone: +90 532 069 75 39 E-mail: bdincer@ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8810-2869

Received/Geliş Tarihi: 18.10.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 04.10.2022

*The study was presented orally at Ankara Rheumatology Meeting on 04/07/2018

©Copyright 2022 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.



Sonuç: Bu çalışmada, her ne kadar IL-33, IL-1 β ile benzer yapıya ve sinyalizasyon yolağına sahip olsa da FMF hastalarında serum düzeylerinin artmadığı ve hastalık aktivitesi ile de ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Otoimmün hastalıklarla yapılan çalışmaların aksine, IL33/sST2 yolağının otoenflamatuvar hastalıklardaki rolünün ileri çalışmalarıyla incelenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, İnterlökin-1 β , İnterlökin-33, sST2

Introduction

Familial Mediterranean Fever (FMF) is a hereditary autoinflammatory disease characterized with self-limiting recurrent fever, polyserositis and synovitis (1,2). FMF occurs especially among Turkish, Armenians, Jews, Arabs, and its prevalence in Turkey is the highest with a value changing between 1/400–1/1000 (3). The pathogenesis of FMF, which is an autosomal recessive disease, was associated with the mutations of the *MEFV* gene on the short arm of chromosome 16 for the first time in 1997 (4). The *MEFV* gene codes pyrin protein which is a part of the inflammasome complex named NLRP3 (*nod-like receptor pyrin domain-containing 3*) (5). It causes interleukin-1 β (IL-1 β) cleavage and activation by increasing the caspase-1 activity (3,6,7). Therefore, FMF is considered as an inflammasomeopathy with uncontrolled IL-1 production (7,8). Although the data on the function of pyrin protein have increased in recent years, the pathogenesis of FMF is yet to be understood completely (3).

IL-33 is a novel cytokine which was discovered for the first time in 2005 and is a member of IL-1 cytokine superfamily (9). The IL-1 cytokine family includes IL-1 α , IL-1 β , IL-18, and IL-1Ra (9). IL-33 is expressed in many cells including epithelial cells, endothelial cells, smooth muscle cells, macrophages, and fibroblasts (10). IL-33 functions by binding to its specific receptor ST2L. *ST2* gene (suppression of tumorigenicity 2) is expressed in T helper 2 (Th2), mast cells, basophils, eosinophils, and natural killer T-cells. Recently, it has been shown that it is also expressed in regulatory T cells (Treg), macrophages, B cells, and neutrophils but it is not expressed in Th1 cells (11,12). It has also been shown that the *ST2* gene codes at least two isoforms other than ST2L formed with alternative splicing (13). Soluble ST2 (sST2), one of these isoforms, is the antagonistic decoy receptor of IL-33 and prevents the ligand from binding to membrane-bound ST2L (13). In recent years, there has been an increasing interest in the role of IL33/sST2 pathway in various autoimmune rheumatic diseases and in fact it was found to be increased and related with disease activity in diseases such as rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, systemic sclerosis, and Behçet's syndrome (14–18). However, to our best knowledge, its role in autoinflammatory diseases such as FMF has not been studied before. In this study, we hypothesized that due to its similarities with IL-1 β , IL33/sST2 pathway may also have a role in the pathogenesis of FMF. Thus, we aimed to examine the serum levels of IL-33 and sST2 in patients with FMF, and their associations with disease activity.

Materials and Methods

Patients and Study Design

Eighteen years old and older seventy-six FMF and 30 age and sex matched healthy controls (HC) followed in the Rheumatology Department of Ankara University Faculty of Medicine between December 2017 and June 2018 were recruited for this cross-sectional study. FMF patients included in the study were diagnosed based on the Tel-Hashomer Criteria (19). Patients with concomitant other autoimmune or autoinflammatory diseases other than FMF were excluded from the study. The data collection at baseline included demographic characteristics, disease duration, *MEFV* gene mutation, comorbidities and treatment features. At the time of study recruitment, routine laboratory tests such as complete blood cell count, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), fibrinogen, serum amyloid A (SAA), serum creatinine were studied.

Assessment of Disease Activity

Disease activity assessment for FMF patient were performed by autoinflammatory disease activity index (AIDAI) which is a valid and simple tool to assess disease activity in hereditary recurrent fever syndromes including FMF (20). AIDAI is a 31-day dichotomized patient reported symptom diary that consists of following symptoms: fever, overall symptoms, abdominal pain, nausea/vomiting, diarrhea, headache, chest pain, painful nodes, athralgia or myalgia, joint swelling, eye manifestations, skin rash and pain relief taken. It is scored as yes (1) or no (0) daily and the cumulative score ranges from 0 to 372. An AIDAI score of ≥ 9 points identifies active patients (20). In this study, patients were asked to complete AIDAI one month prior to recruitment. Patients with a score of ≥ 9 points were classified as "active".

IL-33 and sST2 Measurements

Peripheral blood samples were drawn at the time of study recruitment and centrifuged at 4 °C at 3000 RPM for 15 min and stored at -80 °C for later analysis. The serum IL-33 (pg/mL) and sST2 (pg/mL) levels were measured by the enzym-linked immunosorbent assay method according to manufacturer's instructions (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).

Ethical Considerations

The study was approved by Ankara University Faculty of Medicine Ethics Board (approval number: 07-358-17). Written consent was received from all participants.

Statistical Analysis

Data analysis was conducted using the SPSS software version 22 (SPSS, Chicago, I11). The conformity to normal distribution of the data was examined using visual (histogram and probability graphics) and analytic methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk tests). Descriptive analyses were presented as the mean and standard deviation for variables with normal distribution, as the median and interquartile range for variables without normal distribution, and as frequency tables for ordinal and categorical variables. The study used the Student's t-test for normally distributed data in inter-group comparisons, the Mann-Whitney U test for data without normal distribution, and the chi-square test for categorical variables. A p-value $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results

Clinical Characteristics of Patients

The mean age of FMF patients were 33.8 ± 11.8 years of whom 73.7% were women. There was no statistical significant difference in age and gender between patients and healthy individuals ($p=0.12$ and $p=0.167$, respectively). The clinical characteristics of FMF patients were shown at Table 1. The most common clinical findings during FMF attacks were peritonitis, fever and athralgia. Pleuritis was seen in 11 patients (14.5%), arthritis was present in ten patients (13.2%) and erysipelas-like erythema was only seen in four patients (5.3%). In 41 patient the family history of FMF was known in which 28 of them (68.3%) reported a positive family history. Seventy-four

Table 1: The demographic, clinical and laboratory characteristics of FMF patients and healthy control group

| | FMF (n=76) | HC (n=30) | p-value |
|--|-----------------|----------------|---------|
| Age (years), mean \pm SD | 33.8 \pm 11.8 | 37.0 \pm 8.4 | 0.123 |
| Female, n (%) | 56 (73.7) | 18 (60) | 0.167 |
| Disease duration (months), median (IQR) | 96 (117) | | |
| FMF attacks per year, median (IQR) | 2 (3) | | |
| Clinical features n (%) | | | |
| Fever | 52 (68.4) | | |
| Peritonitis | 64 (84.2) | | |
| Pleuritis | 11 (14.5) | | |
| Arthritis | 10 (13.2) | | |
| Athralgia | 15 (19.7) | | |
| Erysipelas-like erythema | 4 (5.3) | | |
| Positive family history of FMF, n (%) | 28 (68.3) | | |
| Treatment features n (%) | | | |
| Colchicine | 74 (97.4) | | |
| Anakinra | 11 (14.5) | | |
| Canakinumab | 2 (2.6) | | |
| Laboratory features | | | |
| Serum IL-33 level (pg/mL), median (IQR) | 3.37 (1.15) | 3.50 (1.35) | 0.899 |
| Serum sST2 level (pg/mL), median (IQR) | 2836.3 (322.6) | 2864.6 (189.4) | 0.614 |
| ESR (mm/h) median (IQR) | 12 (13) | | |
| CRP (mg/L), median (IQR) | 2.35 (7.27) | | |
| Hb (g/L), median (IQR) | 13.6 (2.2) | | |
| WBC ($\times 10^9/L$), median (IQR) | 7040 (2180) | | |
| PLT ($\times 10^9/L$), median (IQR) | 284 (85) | | |
| ALT (U/L) median (IQR) | 19 (13) | | |
| AST (U/L), median (IQR) | 21 (7) | | |
| Creatinine (mg/dL), median (IQR) | 0.69 (0.21) | | |
| Fibrinogen (g/L), median (IQR) | 3.07 (1.52) | | |
| Serum-amyloid A (mg/L), median (IQR) | 3.3 (9) | | |

ALT: Alanin aminotransferase, AST: Aspartate aminotransferase, CRP: C-reactive protein, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, Hb: Hemoglobin, HC: Healthy controls, PLT: Platelet count, SD: Standard deviation, WBC: White blood cell count, FMF: Familial Mediterranean Fever, IQR: Interquartile range

of patients were on colchicine treatment while in two patients colchicine was stopped due to side effects. Thirteen patients (17.1%) were on anti-IL-1 treatment. The FMF patients were subgrouped according to their AIDAI score in which an AIDAI score ≥ 9 showed active disease. Twenty-four (31.6%) of FMF patients had an AIDAI score of ≥ 9 with a median of 16 points out of 372. The number of attacks per year was statistically significantly higher in active group ($p < 0.001$) (Table 2)

Laboratory findings: There was no statistically significant difference in serum IL-33 level between FMF group [3.37 (pg/mL) (1.15)] and HC [3.50 (pg/mL) (1.35)] ($p = 0.899$). There was also no significant difference in serum sST2 level between groups. ($p = 0.614$) (Table 1).

When the serum IL-33 and sST2 levels were compared between active and inactive patients, we did not find statistically significant difference ($p = 0.793$ and $p = 0.675$, respectively) (Table 2).

The serum CRP levels [6.3 (31.55); 1.35 (4.57)] and SAA levels [8.3 (40.5); 2.2 (5.5)] were significantly higher in active FMF patients compared to inactive patients according to AIDAI score ($p = 0.001$, $p = 0.002$, respectively) (Table 2).

Mutations of *MEFV* gene were analyzed in 43 (56.6%) of patients. We detected M694V variants in 58.1%, M680I in 25.6%, R202Q in 9.3%, E148Q in 9.3% and V726A in 7% of patients. Of 25 patients with M694V mutation, twelve of them had homozygote mutations. Five patients had M680I, two patients had D102D, and two patients had R202Q homozygote variants.

Discussion

It has been shown that cytokines of the IL-1 family are involved in many inflammatory, infectious and autoimmune diseases (21). IL-33 is a novel cytokine considered as a member of the IL-1 superfamily due to its resemblance to IL-1 β and IL-18 in terms of gene sequence and structure (22). IL-33 mediates the release of proinflammatory cytokines and chemokines through IL-1 receptor-related protein ST2 (9). Besides, IL-33 signaling requires IL-1 receptor accessory protein which indicates that IL-33 shares common signalling pathways with IL-1.

FMF is the prototype of autoinflammatory diseases, and is related to the *MEFV* gene mutations. The pyrin protein coded by *MEFV* gene is expressed in innate immune system cells such as granulocyte, monocyte, eosinophil, and dendritic cells (23). Pyrin belongs to the cytosolic pattern recognition receptors that have a role in the control of the innate immune response and once activated by pathogen/danger-associated molecular patterns, it enables the assembly of multiprotein signaling complexes namely inflammasomes (24,25). Thus, caspase-1 becomes activated which increases the proteolytic maturation and secretion of cytokines like IL-1 β and IL-18. Pyrin gene mutations cause excessive caspase-1 activation and IL-1 β secretion (25).

In this study, due to its homology with IL-1 β which is implicated in the pathogenesis of FMF, the role of IL-33 was evaluated in FMF; however, serum IL-33 and sST2 levels were

Table 2: The demographic and laboratory features of FMF patients according to their disease activity scores with AIDAI >9 defining active disease

| | Active (n=24) | Inactive (n=52) | p-value |
|--|-----------------|-----------------|--------------|
| Age (years), mean \pm SD | 31.8 \pm 10.8 | 34.8 \pm 12.2 | 0.310 |
| Female, n (%) | 17 (70.8) | 39 (75) | 0.701 |
| Disease duration (months), median (IQR) | 108 (126) | 96 (132) | 0.494 |
| Number of FMF attacks per year, median (IQR) | 4 (5) | 2 (4) | <0.001 |
| AIDAI score, median (IQR) | 16 (16) | 0 (3) | <0.001 |
| Laboratory features | | | |
| Serum IL-33 level (pg/mL), median (IQR) | 3.37 (2) | 3.43 (1.14) | 0.793 |
| Serum sST2 level (pg/mL), median (IQR) | 2820.3 (352.4) | 2836.3 (328.8) | 0.675 |
| ESR (mm/h), median (IQR) | 13 (22.5) | 11.5 (9.3) | 0.093 |
| CRP (mg/L), median (IQR) | 6.3 (31.55) | 1.35 (4.57) | 0.001 |
| Hb (g/dL), median (IQR) | 13.8 (3.2) | 13.6 (1.9) | 0.869 |
| WBC ($\times 10^9/L$), median (IQR) | 7185 (2355) | 7040 (2180) | 0.923 |
| PLT ($\times 10^9/L$), median (IQR) | 304.5 (128.8) | 280 (91) | 0.108 |
| Creatinine (mg/dL), median (IQR) | 0.7 (0.21) | 0.67 (0.21) | 0.437 |
| Fibrinogen (g/L), median (IQR) | 3.08 (1.38) | 2.95 (1.17) | 0.265 |
| Serum-amyloid A (mg/L), median (IQR) | 8.3 (40.5) | 2.2 (5.5) | 0.002 |

CRP: C-reactive protein, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, Hb: Hemoglobin, PLT: Platelet count, SD: Standard deviation, WBC: White blood cell count, FMF: Familial Mediterranean Fever, IQR: Interquartile range, AIDAI: Autoinflammatory disease activity index

found to be similar in both groups. Additionally, serum levels did not differ between active and inactive FMF patients according to AIDAI score. These results may be due to a couple of reasons. Firstly, even though IL-33 is a member of the IL-1 family, it does not need to be cleaved by caspase-1 for activation unlike other cytokines such as IL-1 β and IL-18, and the full-length IL-33 is biologically active (21). Cayrol and Girard (21) showed that IL-33 cleaved by caspase-1 becomes inactive instead of becoming active contrary to what was believed. Therefore, it has been concluded that IL-33 is the only member of the IL-1 family becoming inactive with caspase-1 cleavage and it is unique with this characteristic. IL-33 causes MyD88 adaptor protein recruitment and NF- κ B activation by forming a complex with IL-1R accessory protein after binding to ST2 receptor and induces the secretion of proinflammatory mediators like IL-1 β , IL-3, IL-6, and TNF- α (26,27). Nevertheless, the proteolytic processing by caspases decreases the activity of IL-33 through destabilizing the protein and/or promoting the separation of IL-33 into fragments that are not capable of efficient promotion of ST2 stimulation which then results in the suppression of proinflammatory properties of IL-33 (28). Therefore, the excessive caspase-1 activity present in the pathogenesis of FMF, in contrary to IL-1 β , may cause the cleavage and thereby the inactivation of full-length IL-33 which may result in the suppression of the proinflammatory feature of this cytokine.

Secondly, despite the structural resemblance to cytokines from the IL-1 family, another distinguishing feature of IL-33 is that, it primarily induces Th2 response (26). The specific receptor ST2L, which is necessary for the activation of IL-33, exists in Th2, mast cells, eosinophil, and basophil while Th1 cells do not contain ST2L (29). Studies have shown that IL-33 polarizes T cells towards Th2 phenotype, acts as a chemoattractant for Th2 cells, and increases the secretion of Th2 cytokines like IL-5 and IL-13 (30-32).

Therefore, IL-33/ST2 pathway is considered to play role especially in the pathogenesis of allergic diseases, atopy, and mucosal immune responses (22). Additionally, IgG2-ST2 fusion proteins or antibodies blocking ST2 were shown to increase Th1 response by activating Th1 cells and suppress the allergic airway inflammation induced by Th2 cells (33). Recent studies have demonstrated that Th1 polarization is the key feature in the pathogenesis of FMF (34,35). Th1 cells secrete IL-2, interferon- γ (IFN- γ), and tumor necrosis factor (TNF) (34). Serum IFN- γ level was found to be high in patients with FMF even in the attack-free period and this condition was related to ongoing subclinical inflammation (34). Centola et al. (36) reported that *MEFV* acts as negative feedback for Th1; however, this feedback cannot be provided with the defective pyrin due to the *MEFV* gene mutation and this results in increasing Th1 activity and IFN- γ secretion. Musabak et al. (37) demonstrated that the increased sIL-2R levels, an *in vivo* marker of T cell activation, in patients

with FMF during an attack compared to patients in attack-free period, supporting the emerge of Th1 response in attack periods (37). Again, in this study, the low serum IL-10 levels in patients with FMF in the attack-free period indicated that the attack-free period was associated with the overactivation of Th1 subsets in peripheral blood as well as the decreased function of Th2 cells (37). In addition, the lower prevalence of atopic diseases which are caused by Th2 immune response, in patients with FMF is an indirect evidence of the predominant presence of Th1 polarization in FMF (38). To sum up, reduced Th2 but increased Th1 responses in the pathogenesis of FMF may be another explanation for the lack of increase in serum IL-33 levels in FMF patients.

Even though there is inconsistent data, some studies showed that serum IL-33 level increases in autoimmune diseases and it is related with disease activity Talbot-Ayer et al. (39) found that despite being statistically insignificant, serum IL-33 level was higher in patients with RA compared to patients with osteoarthritis; however, IL-33 levels in serum and synovial fluid did not increase in patients with psoriatic arthritis. On the contrary to autoimmune diseases, IL-33 was shown to have a beneficial role in autoimmune uveitis, which is an autoinflammatory disease like FMF, and treatment with IL-33 decreases the severity of uveitis by reducing IFN- γ and IL-17 levels and increasing IL-4 and IL-5 levels leading to M2 macrophage polarization (40). Given these results, the difference in the pathogenesis of autoimmune and autoinflammatory diseases might be another reason why IL-33 does not increase in autoinflammatory diseases, and in fact it helps to reduce the severity of the autoinflammatory disease in animal studies.

To our best knowledge, this is the first study that investigated the role of IL-33/sST2 pathway in the pathogenesis of FMF. Even though we did not find any significant increase or correlation with disease activity in patients with FMF, this study showed that IL-33 is an unique cytokine belonging to IL-1.

Study Limitations

This study has some limitations. The fact that it is a cross-sectional study and the low number of patients with an acute attack during the inclusion period are the main limitations of this study. On the other hand, AIDAI is a reliable method for the assessment of disease activity and in this study, there were significant differences between active and inactive patients in inflammatory markers such as CRP and SAA which are commonly used in the follow-up of FMF patients. The different results obtained in rheumatic diseases may suggest that investigating only serum cytokine levels may not be a reliable method but also evaluating IL-33 mRNA levels and protein expressions may be necessary to make a definite conclusion.

Conclusion

In conclusion, this study revealed that serum IL-33 and sST2 levels did not increase in patients with FMF. Even though, there is structural homology and common signalling pathway between IL-33 and IL-1 β , IL-33 has some unique characteristics which may explain why it does not involve in FMF pathogenesis. The role of IL-33 in inflammatory immune responses is complex and many questions remain unanswered. Further studies are required to evaluate the regulation, function and role of IL-33 in autoinflammatory rheumatic diseases.

Acknowledgement

This study was supported by the Turkish Rheumatology Society.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Ankara University Faculty of Medicine Ethics Board (approval number: 07-358-17).

Informed Consent: Written consent was received from all participants.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

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

Conflict of Interest: The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Financial Disclosure: The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

- Özen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. *Front Immunol.* 2017;8:253.
- Migita K, Asano T, Sato S, et al. Familial Mediterranean fever: overview of pathogenesis, clinical features and management. *Immunol Med.* 2018;41:55-61.
- Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2017;36:1707-1713.
- Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:635-641.
- Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell.* 2003;11:591-604.
- Park H, Bourla AB, Kastner DL, et al. Lighting the fires within: the cell biology of autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol.* 2012;12:570-580.
- Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2006;26:489-496.
- Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:135-147.
- Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity.* 2005;23:479-490.
- Duan L, Chen J, Gong F, et al. The role of IL-33 in rheumatic diseases. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:924363.
- Peine M, Marek RM, Löhning M. IL-33 in T Cell Differentiation, Function, and Immune Homeostasis. *Trends Immunol.* 2016;37:321-333.
- Lloyd CM. IL-33 family members and asthma – bridging innate and adaptive immune responses. *Curr Opin Immunol.* 2010;22:800-806.
- Hayakawa H, Hayakawa M, Kume A, et al. Soluble ST2 blocks interleukin-33 signaling in allergic airway inflammation. *J Biol Chem.* 2007;282:26369-26380.
- Matsuyama Y, Okazaki H, Tamemoto H, et al. Increased levels of interleukin 33 in sera and synovial fluid from patients with active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37:18-25.
- Mok MY, Huang FP, Ip WK, et al. Serum levels of IL-33 and soluble ST2 and their association with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:520-527.
- Li XL, Lin TT, Qi CY, et al. Elevated serum level of IL-33 and sST2 in patients with ankylosing spondylitis: associated with disease activity and vascular endothelial growth factor. *J Investig Med.* 2013;61:848-851.
- Yanaba K, Yoshizaki A, Asano Y, et al. Serum IL-33 levels are raised in patients with systemic sclerosis: association with extent of skin sclerosis and severity of pulmonary fibrosis. *Clin Rheumatol.* 2011;30:825-830.
- Kim DJ, Baek SY, Park MK, et al. Serum level of interleukin-33 and soluble ST2 and their association with disease activity in patients with Behcet's disease. *J Korean Med Sci.* 2013;28:1145-1153.
- Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1879-1885.
- Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, et al. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:2168-2173.
- Cayrol C, Girard JP. The IL-1-like cytokine IL-33 is inactivated after maturation by caspase-1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:9021-9026.
- Zhao Q, Chen G. Role of IL-33 and its receptor in T cell-mediated autoimmune diseases. *Biomed Res Int.* 2014;2014:587376.
- Schnappauf O, Chae JJ, Kastner DL, et al. The Pyrin Inflammasome in Health and Disease. *Front Immunol.* 2019;10:1745.
- Heilig R, Broz P. Function and mechanism of the pyrin inflammasome. *Eur J Immunol.* 2018;48:230-238.
- Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:407-420.
- Miller AM. Role of IL-33 in inflammation and disease. *J Inflamm (Lond).* 2011;8:22.
- Liew FY. IL-33: a Janus cytokine. *Ann Rheum Dis.* 2012;71 Suppl 2:i101-104.
- Lüthi AU, Cullen SP, McNeela EA, et al. Suppression of interleukin-33 bioactivity through proteolysis by apoptotic caspases. *Immunity.* 2009;31:84-98.
- Duan L, Chen J, Gong F, et al. The role of IL-33 in rheumatic diseases. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:924363.
- Rank MA, Kobayashi T, Kozaki H, et al. IL-33-activated dendritic cells induce an atypical TH2-type response. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1047-1054.

31. Komai-Koma M, Xu D, Li Y, et al. IL-33 is a chemoattractant for human Th2 cells. *Eur J Immunol.* 2007;37:2779-2786.
32. Kurowska-Stolarska M, Kewin P, Murphy G, et al. IL-33 induces antigen-specific IL-5+ T cells and promotes allergic-induced airway inflammation independent of IL-4. *J Immunol.* 2008;181:4780-4790.
33. Oboki K, Nakae S, Matsumoto K, et al. IL-33 and Airway Inflammation. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3:81-88.
34. Aypar E, Ozen S, Okur H, et al. Th1 polarization in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 2003;30:2011-2013.
35. Simsek I, Pay S, Pekel A, et al. Serum proinflammatory cytokines directing T helper 1 polarization in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2007;27:807-811.
36. Centola M, Wood G, Frucht DM, et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood.* 2000;95:3223-3231.
37. Musabak U, Sengul A, Oktenli C, et al. Does immune activation continue during an attack-free period in familial Mediterranean fever? *Clin Exp Immunol.* 2004;138:526-533.
38. Sackesen C, Bakkaloglu A, Sekerel BE, et al. Decreased prevalence of atopy in paediatric patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:187-190.
39. Talabot-Ayer D, McKee T, Gindre P, et al. Distinct serum and synovial fluid interleukin (IL)-33 levels in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2012;79:32-37.
40. Barbour M, Allan D, Xu H, et al. IL-33 attenuates the development of experimental autoimmune uveitis. *Eur J Immunol.* 2014;44:3320-3329.

The Effect of Transition from 12-hour to 24-hour Shiftwork on Burnout and Anxiety in Emergency Medicine Residents During the SARS-COV-2 Pandemic

SARS-COV-2 Pandemisi Sırasında Acil Tıp Asistanlarının 12 Saatlik Şift Sisteminden 24 Saatlik Nöbet Sistemine Geçişinin Tükenmişlik ve Kaygıya Etkisi

© Ayça Koca, © Ömer Yusuf Erdurmuş, © Ahmet Gündüz, © Ahmet Burak Oğuz, © Sinan Genç, © Onur Polat, © Müge Günalp Eneyli

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: Anxiety and burnout of physicians are increasing day by day during the Coronavirus disease-2019 pandemic period. Emergency medicine doctors also have a higher tendency to burnout due to the high workload. In our study, we aimed to evaluate the effects of a transition from 12-hour to 24-hour shiftwork in emergency medicine residents on burnout and anxiety.

Materials and Methods: In the study initiated with 20 participants in August, 2021, the State-trait anxiety inventory (STAI), the Maslach burnout inventory (MBI) and the Copenhagen burnout inventory (CBI) scores were evaluated at baseline and three months after the transition to 24-hour shiftwork, along with a questionnaire including socio-demographic information.

Results: STAI, MBI and CBI scores were found to be statistically significantly lower in the 24-hour shiftwork system compared to the 12-hour shiftwork system ($p<0.05$).

Conclusion: Anxiety and burnout in emergency physicians have been detected to a great extent due to current working conditions and the severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 pandemic. It was determined that the change in scheduling had a positive effect as it increased the rest period of the residents. However, it is necessary not only to regulate working conditions, but also to provide mental health support to residents.

Key Words: Burnout, Emergency Medicine, Residents, Shiftwork

Öz

Amaç: Koronavirüs hastalığı-2019 pandemi döneminde hekimlerin kaygıları ve tükenmişlikleri her geçen gün artmaktadır. Acil tıp asistanlarının da yoğun iş yükü nedeniyle tükenmişlik eğilimleri daha yüksektir. Çalışmamızda acil tıp asistanlarında 12 saatten 24 saatlik nöbet çalışma sistemine geçişin tükenmişlik ve anksiyete üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ağustos 2021'de 20 katılımcı tarafından başlatılan çalışmada, durumluk-sürekli kaygı envanteri (STAI), Maslach tükenmişlik envanteri (MBI) ve Kopenhag tükenmişlik envanteri (CBI) puanları çalışmanın başında ve 24 saatlik nöbet çalışma şekline geçişten üç ay sonra değerlendirildi. Sosyo-demografik bilgiler içeren bir anket de hekimler tarafından dolduruldu.

Bulgular: STAI, MBI ve CBI puanları 24 saatlik nöbet sisteminde 12 saatlik şift sistemine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: Mevcut çalışma koşulları ve şiddetli akut solunum yolu sendromu-koronavirüs-2 pandemisi nedeniyle acil tıp asistanlarında kaygı ve tükenmişlik oldukça fazla oranda tespit edilmiştir. Nöbet sistemi değişikliğinin, asistanların dinlenme süresini artırması nedeniyle olumlu etki yaptığı düşünülmüştür. Çalışma koşullarının düzenlenmesiyle birlikte acil tıp asistanlarına ruh sağlığı desteği de sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Tükenmişlik, Acil Tıp, Asistan, Şiftler Şeklinde Çalışma

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Ömer Yusuf Erdurmuş

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Ankara, Turkey

Phone: +90 555 495 80 20 E-mail: yerdurmus@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9160-7753

Received/Geliş Tarihi: 15.06.2022 Accepted/Kabul Tarihi: 27.07.2022

©Copyright 2022 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

The severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-COV-2) pandemic has confronted healthcare systems with unprecedented challenges and has brought significant pressure on healthcare professionals (HCP) (1). Mental health problems have been reported in HCP, and among health staff, emergency department (ED) HCP are the one most involved since they are the frontline of care (1). During the pandemic, concerns about contracting the infection and transmitting the virus to their relatives increased the impact of anxiety and burnout in HCP (2).

Given the impact of burnout on both professional and personal lives of HCP, examining the factors associated with burnout following the Coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic has gained importance (3). Related factors on anxiety and burnout in healthcare workers were examined during and before the pandemic (1). Being young and female, working in a high-risk environment, having lower levels of specialized training and work experience, and lack of social support were defined as potential risk factors (4). Shiftwork hours are also among these factors and unadapted scheduling may increase the level of anxiety and burnout (5).

The shiftwork models of emergency residents may differ according to countries and regions. In Turkey, the commonly applied models are in the form of 12-hour shiftwork system during the day and night or 24-hour continuous working periods (6). Shiftworks can cause harmful effects such as fatigue, decreased attention, irritability, burnout and communication problems in healthcare staff. These negative effects of working in shifts are thought to be related to the disruption of the circadian rhythm and the decrease in daytime rest sleep (7). Similarly, constantly changing shifts negatively affect the mental health of emergency physicians. According to these adverse impact, some recommendations have been made by the American College of Emergency Physicians (ACEP) regarding shiftworks. ACEP recommends that shifts should be planned in accordance with the principles of circadian rhythm whenever possible (8). The policy statement affirms that, whenever possible, excessively long shifts or excessively long consecutive night shifts should be avoided and that such shifts should last twelve hours or less. It strongly recommends that healthcare workers should rest for at least 24 hours until the next working day (8). Being in the frontline, deprivation of sleep, demanding shiftwork schedule are factors leading emergency medicine (EM) HCP to burnout, and anxiety. EM residents in our ED routinely used to work in 12-hour day and night shifts. According to residents demands and with the decision of the academic board, the shiftwork was changed to 24-hour shiftwork periods and 48-hour rest periods.

Organizational changes in shift scheduling provide rare opportunities for investigating the effects of such changes on health and wellbeing.

We aimed to evaluate the effects of a transition from 12-hour to 24-hour shiftwork rosters in EM residents on burnout and anxiety.

Materials and Methods

Study Design

This observational study was conducted in an academic ED in Ankara, Turkey. The study population was composed of EM residents working in the ED. Inclusion criteria were providing direct care to ED patients as an EM resident. Exclusion criteria were being on leave, being on rotational clerkship, having an active psychiatric and mental illness and using drugs. All participants who gave informed consent completed the socio-demographic data form, the Maslach Burnout Inventory (MBI), the Copenhagen Burnout Inventory (CBI) and the State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Assessments were collected during the 12-hour shiftwork period and were repeated three months after the transition to 24-hour shiftwork. Physicians routinely worked in 12-hour day and night shifts with 24-hour rest periods, after Ankara University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine decision, the new shifts were arranged as 24-hour period shifts followed by 48-hour rest periods (Figure 1). Ankara University Faculty of Medicine Human Research Ethics Committee approved the study protocol [IRB: 2021000315 (2021/315)].

Socio-demographic Data Form

This form included demographic data such as age, gender, marital status, children, education, and working and life habits like monthly workload, experience, job satisfaction, turnover intentions, physical activity, smoking, alcohol use, presence of sleep disorders and life habits.

The MBI

MBI was developed by Maslach and Jackson in 1981. This scale aims to evaluate burnout by considering 22 items within three different dimensions: MBI-emotional exhaustion (MBI-EE, 9 items), MBI-depersonalization (MBI-D, 5 items) and MBI-personal accomplishment (MBI-PA, 8 items) (9). While each item is scored between 0 and 6 in the original version of the scale, a 5-point Likert scale is used in the Turkish validation of the scale. Personal achievement 33 and below is high, 34-39 is moderate, and 40 and above is low. Participants with increased burnout are expected to have high scores in MBI-EE and MBI-D and a low score in MBI-PA. The Turkish validation study of this scale was carried out by Ergin (10).

The STAI

The State and Trait Anxiety Inventory was designed and defined by Spielberger et al. (11) to describe current state of anxiety (STAI-S) and stable aspects of anxiety (STAI-T). The inventory allocates 20 items to each of the subscales. The sum of items is calculated, then pre-determined constants (50 for the state, 35 for the trait) are added to yield STAI scores. While interpreting both of the results, there are no cut-off values, but higher scores show greater anxiety and mental toughness respectively. Reliability and validity of the Turkish version of STAI were performed by Oner and Le Compte (12) and Pehlivan (13).

The CBI

The CBI was created in 2005 with the aim of measuring burnout in three subdimensions: personal, CBI-work-related

(CBI-WR) and CBI-patient related (CBI-PR) related burnout (14). The 19 items of the CBI are rated on a 5-point scale from 1 (never) to 5 (always) or from 0 to 100 points, with high scores indicating high levels of burnout. A Turkish validity and reliability study of the scale was performed by Deliorman et al. (15).

Analysis of Data

Statistical analysis was performed using SPSS version 26.0. Descriptive statistics of categorical variables were expressed as number and percentage. Descriptive statistics of numerical variables were presented as mean \pm standard deviation for normally distributed or median (min.-max.) for non-normally distributed variables. A normal distribution was found among the dependent groups (Shapiro-Wilk $n < 50$, $p > 0.05$) and our numerical variables were evaluated with the paired samples t-test. Statistically, $p < 0.05$ was considered significant. For bivariate correlations, the Pearson correlation coefficient was used, and p-values lower than 0.05 were considered as statistically significant.

Results

Demographic Data

Twenty EM residents were included in our study. Sixteen of the participants were male (80%) and 4 of them were female (20%). The mean age was 28.8 ± 2.2 (range 24-32). Seventeen (85%) of the participants voluntarily choosed medical school. Twelve (60%) of the residents listed the EM residency program at the top of wish list after medical school. While 11 (55%) of the EM residents were married, 9 (45%) were single. Among those who were married, 91% of the spouses were working, and 63% were also healthcare workers (Table 1). The descriptive demographic data are given in Table 1. The mean, standard deviation, and p-values for burnout and anxiety scores are shown in Table 2.

MBI, CBI, STAI

In this study, which we conducted on 20 volunteer EM residents, we investigated whether two different types of shiftwork differ in the levels of anxiety and burnout. The MBI, CBI, STAI scores were used.

Baseline STAI, MBI, and CBI scores were examined between genders. CBI-WR and CBI-PR scores were statistically higher in female than male residents but no significant difference was found in Copenhagen personal scores (Figure 2). The CBI score was found to be 53.9 ± 16 in male gender and 80.2 ± 10 in females, and it was found to be statistically significantly higher in women ($p < 0.05$). The CBI-WR score was significantly lower with 54.2 ± 14.5 in male residents than female residents who had a mean score of 80.3 ± 6.2 ($p < 0.05$). CBI-PR score were found to be 55.5 ± 19.4 in male and 88.5 ± 7.9 in female ($p < 0.05$).

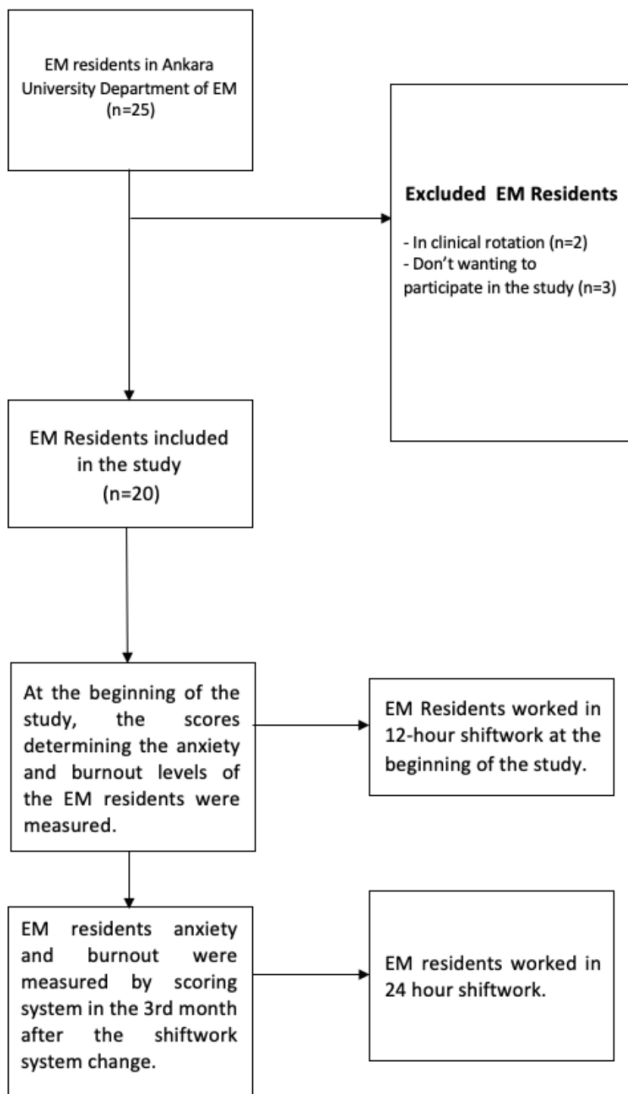


Figure 1: Flow chart
EM: Emergency medicine

MBI-EE and MBI-PA scores were found to be significantly higher in female gender (Figure 3). There was no statistical difference in MBI-D scores and total MBI score among male and female residents. There was no statistically significant difference between genders on STAI scores ($p>0.05$).

Baseline STAI, MBI and CBI scores were evaluated according to the presence of sleep disorders in the residents included in the study. The CBI, the CBI-PA was significantly higher in residents stating to have sleep disorders respectively 63.5 ± 16 , 60.8 ± 20.9 ($p<0.05$) (Figure 4).

Table 1: Demographic information of physicians participating in the study

| Volunteer physicians (n=20) | Descriptive statistics |
|---|------------------------|
| Age (mean \pm SD) | 28.85 \pm 2.2 |
| Residency duration (years) median (min.-max.) | 2.75 (1-5) |
| Professional experience (years) (mean \pm SD) | 3.6 \pm 1.6 |
| Average sleep time per day (hours) Median (min.-max.) | 7 (5-11) |
| Sleep disorder [n (%)] | |
| Yes | 17 (85%) |
| No | 3 (15%) |
| Smoker [n (%)] | |
| Yes | 9 (45%) |
| No | 11 (55%) |
| Chronic diseases? [n (%)] | |
| Yes | 3 (15%) |
| No | 17 (85%) |
| Regular medication? [n (%)] | |
| Yes | 3 (15%) |
| No | 17 (85%) |
| Alcohol [n (%)] | |
| Yes | 10 (50%) |
| No | 10 (50%) |
| Sport practice [n (%)] | |
| Yes | 13 (65%) |
| No | 7 (35%) |
| Willing to go to medical school [n (%)] | |
| Yes | 17 (85%) |
| No | 3 (15%) |
| EM as first choice for residency [n (%)] | |
| Yes | 12 (60%) |
| No | 8 (40%) |
| Married [n (%)] | |
| Yes | 11 (55%) |
| No | 9 (45%) |
| Spouse working? [n (%)] | |
| Yes | 10 (91%) |
| No | 1 (9%) |
| Married to healthcare professional? [n (%)] | |
| Yes | 7 (63.63%) |
| No | 4 (36.37%) |

SD: Standard deviation, n: Number of residents, EM: Emergency medicine

No statistically significant difference was found between age, marital status, alcohol use, smoking, routine practice of sports, history of chronic disease, and other demographic characteristics and scores ($p>0.05$). The correlation analysis between the scales evaluated at the beginning of the shift transition and three months after, and the demographic information of the physicians was evaluated. As a result of the analysis, a correlation was found between the thought of changing medical specialty and STAI score ($r=0.64$, $p<0.05$).

CBI score was 59.14 ± 18.29 in the 12-hour shift system, it was found to be 44.5 ± 17.96 in the 24-hour shift system, and the CBI score was found to be statistically significantly lower in the 24-hour shift system ($p<0.05$). CBI-personal score was 38.04 ± 18.01 in the 24-hour shift system and 56.45 ± 22.28 in the 12-hour shift system. The CBI-personal score was found to be significantly lower in the 24-hour shift system. The CBI-WR score was scored as 48.46 ± 16.6 in the 24-hour shift system. It was found to be statistically significantly higher in the 12-hour shift system, and it was found to be 59.46 ± 16.96 ($p<0.05$). While the CBI-PR score was 45.09 ± 20.74 in the 24-hour shift system, it was found as 62.08 ± 22.16 in the 12-hour shift system. In the 24-hour shift system, the patient-related CBI score was statistically lower ($p<0.05$) (Table 2).

Maslach score was determined as 51.2 ± 7.15 in the 12-hour shift system and 41.85 ± 7.5 in the 24-hour shift system, and it was statistically lower in the 24-hour shift system ($p<0.001$). MBI-EE score was 22.35 ± 6.54 in the 12-hour shift system, it was found to be 14.5 ± 7.39 in the 24-hour shift system, and it was lower in the 24-hour system ($p<0.001$). MBI-D score was determined as 6.5 ± 4.04 in the 24-hour shift system, and 9.55 ± 3.67 in the 12-hour shift system. In the 24-hour shift system, MBI-D score was found to be statistically significantly lower ($p<0.05$). There was no statistical difference between the two groups in the MBI-PA score in 24-hour and 12-hour shift systems ($p=0.24$) (Table 2).

STAI-S score was found to be 46.35 ± 12.73 in the 12-hour shift system, this score was 37.15 ± 9.25 in the 24-hour shift system. This score, which was lower in the 24-hour shift system, was also found to be statistically significant ($p<0.05$). STAI-T score was 43.25 ± 9.2 in the 12-hour shift system and 39.5 ± 7.22 in the 24-hour shift system. This scoring calculated in both working systems is statistically significant in the 24-hour shift system (Table 2).

Discussion

EDs are one of the most busy places in any hospital with high workload due to continuous demand and overcrowd. In such an environment, mental fatigue as well as physical fatigue in HCP are inevitable (16). For this reason, it is important to

protect and improve the mental well-being of HCP (8). The high level of burnout in emergency residents has also been shown in previous studies (17,18), and it was thought that this situation was ignored due to the high level of professional satisfaction (19).

In our study, scores affecting mental well-being levels among EM residents working in Ankara University EM Department were measured. It was determined that transition to the 24-hour shiftwork shift decreased the burnout and anxiety levels in residents when compared to the previous 12-hour shiftwork.

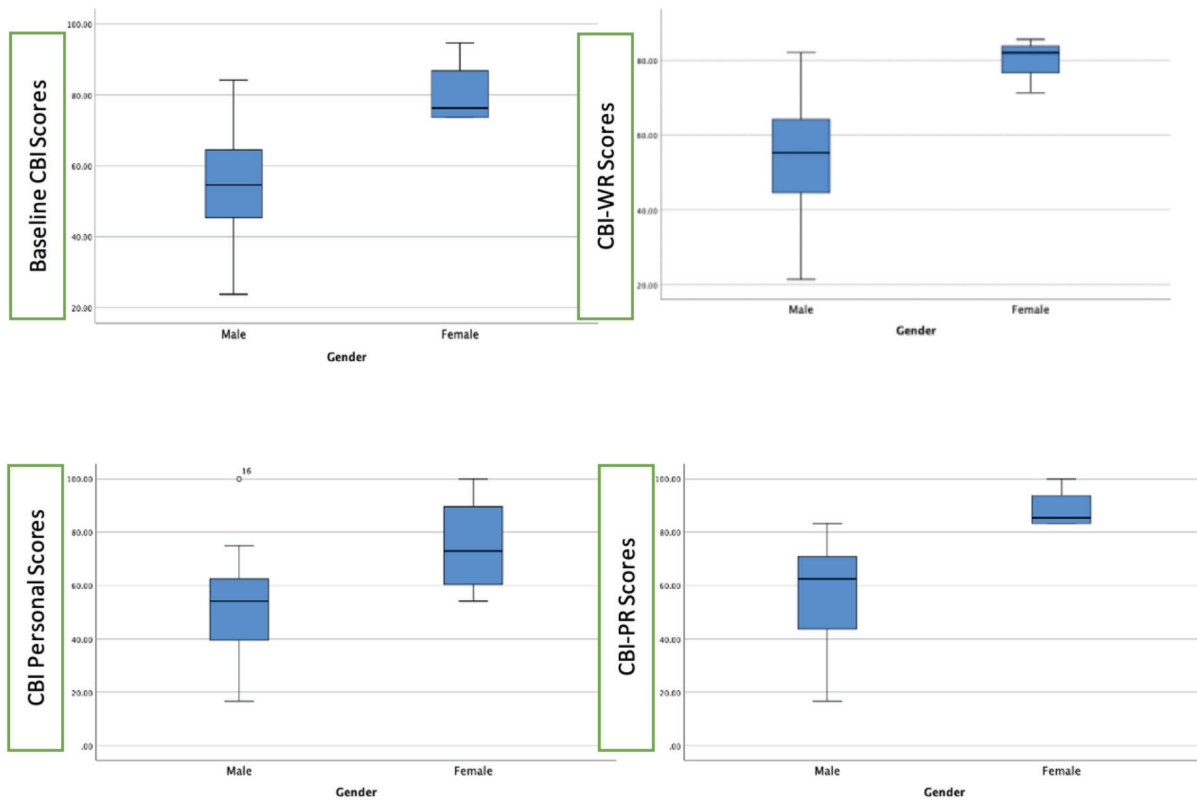


Figure 2: Baseline Copenhagen Burnout Inventory scores according to gender

CBI: Copenhagen Burnout Inventory, CBI-WR: Copenhagen Burnout Inventory-work related, CBI-PR: Copenhagen Burnout Inventory-patient related

| Scales | 12-hour shiftwork | | 24-hour shiftwork | | p-value |
|--------------------|-------------------|-------|-------------------|-------|---------|
| | Mean | SD | Mean | SD | |
| CBI | 59.14 | 18.29 | 44.50 | 17.96 | p<0.05 |
| CBI-Personal score | 56.45 | 22.28 | 38.04 | 18.01 | p<0.05 |
| CBI-WR | 59.46 | 16.96 | 48.46 | 16.60 | p<0.05 |
| CBI-PR | 62.08 | 22.16 | 45.09 | 20.74 | p<0.05 |
| MBI | 51.20 | 7.15 | 41.85 | 7.50 | p<0.001 |
| MBI-EE | 22.35 | 6.54 | 14.50 | 7.39 | p<0.001 |
| MBI-D | 9.55 | 3.67 | 6.50 | 4.04 | p<0.05 |
| MBI-PA | 18.80 | 5.32 | 20.75 | 5.04 | p=0.24 |
| STAI-S | 46.35 | 12.73 | 37.15 | 9.25 | p<0.05 |
| STAI-T | 43.25 | 9.20 | 39.50 | 7.22 | p<0.05 |

Paired samples t-test, p<0.05 value was considered significant.
 SD: Standard deviation, CBI: Copenhagen Burnout Inventory, CBI-WR: Copenhagen Burnout Inventory-work related, CBI-PR: Copenhagen Burnout Inventory-patient related, MBI: Maslach Burnout Inventory, MBI-EE: Maslach Burnout Inventory-emotional exhaustion, MBI-D: Maslach Burnout Inventory-depersonalization, MBI-PA: Maslach Burnout Inventory-personal accomplishment, STAI-S: State and Trait Anxiety Inventory State, STAI-T: State and Trait Anxiety Inventory Trait

A total of 58,451 patients were admitted to our clinic in 2021. On average, the number of patients admitted daily was 160. Residents don't have standardized and determined breaks and rest periods, both in shiftwork and 24-hour work. Due to the nature of EM, there is no opportunity to sleep, break and rest in both working modes due to patient admissions that continue for 24 hours, and we think that this study can only be a guide for EM clinics.

Although the number of residents may vary in the working schedules of the physicians working in the Department of EM, Ankara University, there is an average of 7 residents per shiftwork and 24-hour shift. Each of the residents has their own regions in the ED and they evaluate the patients who are

suitable for their duty regions, but the residents worked in other regions, respectively, in the following working days (trauma, triage, etc.). In our study, residents' anxiety and burnout scores were evaluated using the mean and standard deviation data, and we prevented the bias that this situation might cause.

In our study, the decrease in burnout and anxiety levels after shift transition was found to be statistically significant. In the Maslach Personal Success Score and Continuity-Trait Anxiety Scale scoring, no difference was found after the transition. At the same time, sleep disorders and being a female were found to be associated with increased burnout and anxiety levels. However, in the current literature, there is also a study in which male gender is evaluated as a risk factor among HCP (20).

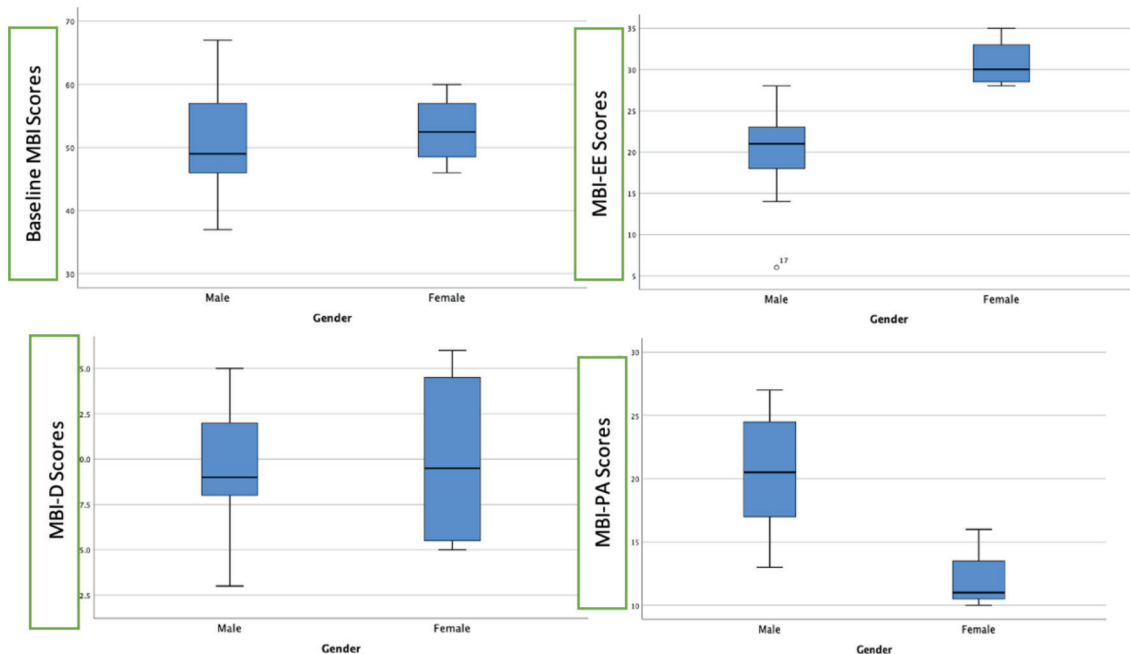


Figure 3: Baseline Maslach Burnout Inventory scores according to gender

MBI: Maslach Burnout Inventory, MBI-EE: Maslach Burnout Inventory-emotional exhaustion, MBI-D: Maslach Burnout Inventory-depersonalization, MBI-PA: Maslach Burnout Inventory-personal accomplishment

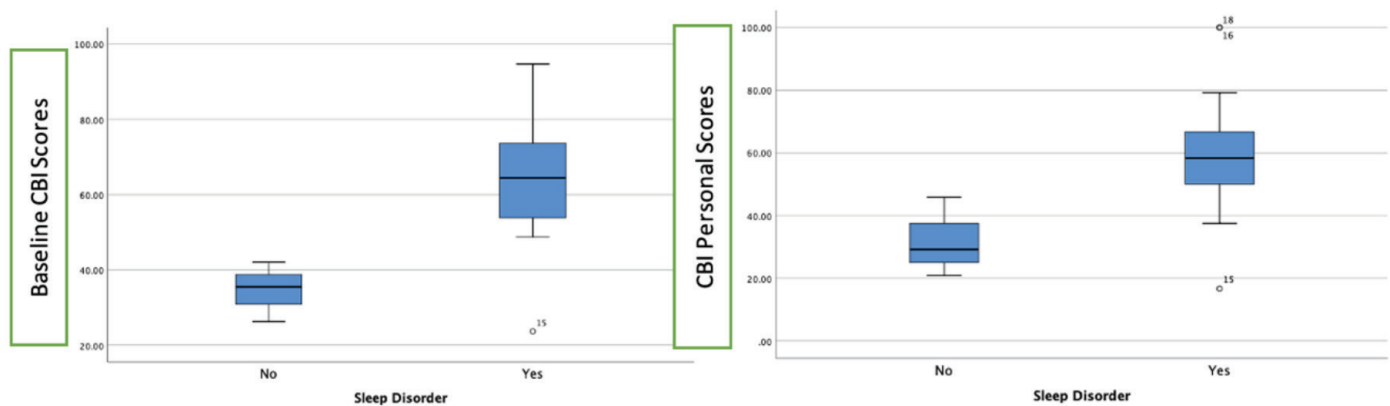


Figure 4: Baseline Copenhagen Burnout Inventory scores according to the presence of sleep disorder

CBI: Copenhagen Burnout Inventory

The thought of changing residency to another specialty, which is quite frequent in novice EM residents, was found to be associated with anxiety and burnout. Therefore, the mental health of residents should be frequently evaluated at the institutional level. Thus, early detection of the situation may avoid deterioration of residents' mental health and prevent its effects on the healthcare system (8).

Many studies have been carried out by ACEP to protect the mental health of emergency physicians and residents and policies establishing current measures and standards to be taken in this regard have been published (8). Previous studies advise that work schedules of physicians and HCP should be implemented according to circadian rhythm and by considering rest periods (5,8,21). Consistent with our study, it was reported that long shifts on consecutive nights should be avoided (10).

Twelve-hour shiftwork is a frequently opted schedule system among high volume EDs. On the other hand, in the 24-hour shift system, HCP have longer rest periods away from the busy emergency room environments. We believe that the mainstay of the significantly reduced burnout and anxiety levels among the residents after the 24-hour transition is based on having longer rest periods. Similarly, in their study, Martinez et al. also emphasized the importance of the rest period after work (22). We think that our study is important because it is very difficult to standardize the rest, sleep and breaks of emergency physicians. In our study, we think that the fact that the rest periods of the physicians were longer in the 24-hour shift system, ignoring the time they were in the hospital, caused the burnout and anxiety in this system to be lower.

In our study, only the changes in the shiftwork system were made on the same physicians and the change in burnout and anxiety in the emergency physicians was measured after the standardization of other conditions. Residents with psychiatric problems and/or under medication were excluded. The study most similar to ours was conducted by Burch et al. (23) and was carried out on HCP who work only during the day or only during the night. In the cross-sectional study conducted by Shaikh et al. (24), a relationship was found between working hours of hospital staff and increased levels of burnout.

Strength and Limitation

Since the change of the shiftwork system in our study was made after the intense working period during the COVID-19 pandemic period, the 24-hour shiftwork system with a longer rest period may have reduced the burnout on physicians. We think that the long rest period in the 24-hour shiftwork system, the increase in the time spent at home and the increase in the time spent with family are important parameters affecting the outcome of the study. Moreover, we believe that investigating

effects of organizational changes in shiftwork scheduling is a rare opportunity, that makes our results more valuable when considering residents' health and wellbeing.

Study Limitations

The number of participants in our study was small, and our sample size was our biggest limitation. A study on a larger population will provide more reliable information. In addition, a study that includes other health professionals other than doctors is very important in determining whether there is a difference in burnout levels between groups. Since these scores on residents were not face-to-face, their reliability can be questioned. Finally, there are many factors affecting anxiety and burnout among physicians outside of work, that could not be standardized. In addition, a study that includes other health professionals other than doctors is very important in determining whether there is a difference in burnout levels between groups. Since these scores on residents were not face-to-face, their reliability can be questioned. Finally, there are many factors affecting anxiety and burnout among physicians outside of work, that could not be standardized.

Conclusion

Our study is the first study in the literature to measure anxiety and burnout by making changes in the working conditions of the same residents during the SARS-COV-2 pandemic period. In our study, it was determined that the anxiety and burnout of the residents working in Ankara University EM Department were quite high, and it was absolutely necessary to make schedule arrangements in order to support well-being of residents. A statistically significant improvement was observed in anxiety and burnout after the transition to 24-hour shiftwork. According to our results, we may advise other academic ED to opt for a 24-hour shiftwork, especially in outstanding conditions like pandemics since it offers longer rest period to residents.

Acknowledgements

We would like to thank all our emergency medicine residents who participated in our study.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ankara University Faculty of Medicine Human Research Ethics Committee approved the study protocol [IRB: 2021000315 (2021/315)].

Informed Consent: Informed consent was obtained.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: A.K., Ö.Y.E., A.G., A.B.O., S.G., O.P., M.G.E., Design: A.K., Ö.Y.E., A.G., A.B.O., S.G., O.P., M.G.E., Data Collection or

Processing: A.K., Ö.Y.E., A.G., A.B.O., S.G., O.P., M.G.E., Analysis or Interpretation: A.K., Ö.Y.E., A.G., A.B.O., S.G., O.P., M.G.E., Literature Search: A.K., Ö.Y.E., A.G., A.B.O., S.G., O.P., M.G.E., Writing: A.K., Ö.Y.E., A.G., A.B.O., S.G., O.P., M.G.E.

Conflict of Interest: The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Financial Disclosure: The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

- Batra K, Singh TP, Sharma M, et al. Investigating the Psychological Impact of COVID-19 among Healthcare Workers: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:9096.
- Nguyen LH, Drew DA, Graham MS, et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Health*. 2020;5:e475-e483.
- Sheraton M, Deo N, Dutt T, et al. Psychological effects of the COVID 19 pandemic on healthcare workers globally: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2020;292:113360.
- Pooja V, Khan A, Patil J, et al. Burnout and resilience in doctors in clinical and preclinical departments in a tertiary care teaching and dedicated COVID-19 hospital. *Ind Psychiatry J*. 2021;30(Suppl 1):S69-S74.
- De Hert S. Burnout in Healthcare Workers: Prevalence, Impact and Preventative Strategies. *Local Reg Anesth*. 2020;13:171-183.
- Costa C, Teodoro M, Briguglio G, et al. Sleep Quality and Mood State in Resident Physicians during COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:8023.
- Harrison EM, Walbeek TJ, Maggio DG, et al. Circadian Profile of an Emergency Medicine Department: Scheduling Practices and Their Effects on Sleep and Performance. *J Emerg Med*. 2019;50736-4679(19)30839-X.
- ACEP // Emergency Physician Shift Work. Accessed January 5, 2022. <https://www.acep.org/patient-care/policy-statements/emergency-physician-shift-work/>.
- Maslach C, Jackson SE. The measurement of experienced burnout. *J Organ Behav*. 1981;2:99-113.
- Ergin C. Validation study of the Turkish form of Maslach Burnout Inventory in doctors and nurses. Congress Book of VII. National Congress of Psychology. Turkish Association of Psychology, Ankara, 143-154, 1992.
- Spielberger CD, Gorsuch R, Lushene RE, Vagg PR, Jacobs GA. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press. 1983.
- Oner N, Le Compte WA. Durumluk-Surekli kaygi envanteri el kitabı. İstanbul: Boğaziçi Yayınları. İstanbul: Bogaziçi Üniversitesi; 1985.
- Pehlivan H. Sporda Mental Dayanıklılık Ölçeği Uyarlama: Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. Celal Bayar Üniversitesi; 2014.
- Kristensen TS, Borritz M, Villadsen E, Christensen KB. The Copenhagen Burnout Inventory: A new tool for the assessment of burnout. *Work Stress - WORK STRESS*. 2005;19:192-207.
- Deliorman RB, Yıldız S, Taştan Boz İ, Yiğit İ. Akademik personelin tükenmişlik düzeyi: Marmara Üniversitesi örneği. *Marmara Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi*. 2008;25:465-497.
- Arora M, Asha S, Chinnappa J, et al. Review article: burnout in emergency medicine physicians. *Emerg Med Australas*. 2013;25:491-495.
- Doan-Wiggins L, Zun L, Cooper MA, et al. Practice satisfaction, occupational stress, and attrition of emergency physicians. Wellness Task Force, Illinois College of Emergency Physicians. *Acad Emerg Med*. 1995;2:556-563.
- Lloyd S, Streiner D, Shannon S. Burnout, depression, life and job satisfaction among Canadian emergency physicians. *J Emerg Med*. 1994;12:559-565.
- Cydulka RK, Korte R. Career satisfaction in emergency medicine: the ABEM Longitudinal Study of Emergency Physicians. *Ann Emerg Med*. 2008;51:714-722.e1.
- Dutheil F, Parreira LM, Eismann J, et al. Burnout in French General Practitioners: A Nationwide Prospective Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:12044.
- Kuhn G. Circadian rhythm, shift work, and emergency medicine. *Ann Emerg Med*. 2001;37:88-98.
- Martinez DA, Vailas AC, Vanderby R Jr, et al. Temporal extracellular matrix adaptations in ligament during wound healing and hindlimb unloading. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293:R1552-R1560.
- Burch JB, Tom J, Zhai Y, et al. Shiftwork impacts and adaptation among health care workers. *Occup Med (Lond)*. 2009;59:159-166.
- Shaikh AA, Shaikh A, Kumar R, et al. Assessment of Burnout and its Factors Among Doctors Using the Abbreviated Maslach Burnout Inventory. *Cureus*. 2019;11:e4101.

COVID-19 Pandemisi'nin Acil Servis Başvuruları Üzerine Etkisi

The Impact of COVID-19 Pandemic on Emergency Department Visits

Yaşar Çatal¹, İsmail Altıntop²

¹Kayseri Devlet Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Kayseri, Türkiye

²Kayseri Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Öz

Amaç: Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemi öncesi dönem ile pandemi dönemindeki acil servis hasta başvuruları karşılaştırılarak COVID-19'un acil servis başvuru üzerine etkisinin incelenmesi hedeflendi.

Gereç ve Yöntem: COVID-19 pandemisinin acil servis başvuruları üzerine etkisini değerlendirmek için Türkiye'de ilk pandemi olgusunun görüldüğü tarihin öncesi bir yıl (pandemi öncesi dönem) ile ilk olgunun görüldüğü tarih sonrası bir yıllık (pandemi dönemi) acil servis başvuruları karşılaştırıldı. Hastalara ait demografik veriler retrospektif olarak toplandı. Hastaların acil servise başvuru nedenleri Uluslararası Hastalık Sınıflandırması, Onuncu Revizyon (ICD-10) kodu incelenerek kaydedildi. ICD-10 kodları klinik olarak anlamlı gruplar halinde 10 ana kategoriye ayrıldı.

Bulgular: Çalışma dönemi olarak belirtilen tarihler arasında acil servise toplam 917.335 hasta başvurdu. Bu hastaların %65,65'i (n=602.231) pandemi öncesi dönemde, %34,35'i ise (n=315.104) pandemi dönemindeydi. Pandemi dönemi acil servis başvurularında pandemi öncesi döneme göre %47,7'lik bir azalma olduğu görüldü. Ayrıca pandemi döneminde nörolojik, solunumsal, genitoüriner, travma, gastrointestinal, kardiyovasküler, kas-iskelet, göz hastalıkları, kulak hastalıkları ve diğer hastalık tanılarıyla acil servis başvurularında sırasıyla %46,7, %46,7, %39,2, %38,2, %67,8, %43,4, %29,2, %49,6, %72,6 ve %54'lük bir azalma olduğu görüldü.

Sonuç: COVID-19 pandemisi, tüm hastalık tanı gruplarının acil servis başvurusunu önemli ölçüde azaltmıştır. Bu durumun hastalardaki morbidite ve mortaliteyi nasıl etkileyeceği önümüzdeki süreçte yapılan çalışmalarla ortaya çıkacaktır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Acil Servis, Pandemi

Abstract

Objectives: It was aimed to examine the impact of coronavirus disease-2019 (COVID-19) on admissions to emergency department by comparing emergency department patient visits during the pre-COVID-19 pandemic period and the pandemic period.

Materials and Methods: In order to evaluate the impact of the COVID-19 pandemic on emergency department visits, emergency department visits one year before the first pandemic case in Turkey (pre-pandemic period) and one year after the first case (pandemic period) were compared. Demographic data of the patients were collected retrospectively. The reasons for the visits of patients to the emergency department were recorded by examining the International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10) code ICD-10 codes were divided into 10 main categories in clinically significant groups.

Results: A total of 917,335 patients were admitted to the emergency department between the dates specified as the study period of these patients, 65.65% (n=602,231) were in the pre-pandemic period and 34.35% (n=315,104) were in the pandemic period. It was observed that there was a 47.7% decrease in emergency department visits during the pandemic period compared to the pre-pandemic period. Also, during the pandemic period, admissions to the emergency department concerning neurological, respiratory, genitourinary, trauma, gastrointestinal, cardiovascular, muscle-skeletal, eye diseases, ear diseases, and other diagnoses of diseases showed a reduction of 46.7%, 46.7%, 39.2%, 38.2%, 67.8%, 43.4%, 29.2%, 49.6%, 72.6%, and 54%, respectively.

Conclusion: The COVID-19 pandemic has significantly reduced emergency department visits for all disease diagnostic groups. The effect of this situation on morbidity and mortality in patients will be revealed in future studies.

Key Words: COVID-19, Emergency Service, Pandemic

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Yaşar Çatal

Kayseri Devlet Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Kayseri, Türkiye

Tel.: +90 539 317 90 00 E-posta: yasarcatal44@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9322-0181

Geliş Tarihi/Received: 28.03.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 17.08.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde bir dizi akut atipik solunum yolu hastalığı meydana geldi. Hastalığa yeni koronavirüs (2019-nCoV) isimli bir virüsün neden olduğu belirlendi ve virüsün yol açtığı hastalığa koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) adı verildi (1). COVID-19 kısa bir süre içinde tüm dünyaya yayıldı. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020 tarihinde COVID-19 pandemisi ilan edildi (2). 21 Ocak 2022 itibariyle küresel olarak, DSÖ'ye bildirilen 340.543.962 COVID-19 olgusu ve 5.570.163 ölüm vardı (3). Artan aşılama çalışmalarına rağmen virüste görülen mutasyonlar nedeniyle hastalık henüz kontrol altına alınamadı.

COVID-19, hızlı yayılması ve önemli ölümlerin yanı sıra insanların günlük yaşamlarındaki değişikliklere, ekonomi üzerindeki yıkıcı etkiye, sosyal yapıların ve sağlık sistemlerinin üzerinde büyük bir değişime neden oldu (4). COVID-19 hastaları için hastane kapasitesi oluşturmak ve COVID-19 dışı hastaları ve sağlık personelinin korumak için yapılan politikalar doğrultusunda (planlı cerrahi operasyonların iptali, polikliniklerin sayısının azaltılması gibi) dünya genelinde sağlık hizmeti sunumunda ve alımında büyük bir kesinti yaşandı (5). Ayrıca yerel yönetimlerin COVID-19'un hızlı yayılımını azaltmak için aldığı kararlar doğrultusunda yapılan karantina uygulaması, evde kal önerileri, seyahat kısıtlamaları gibi sosyal izolasyona neden olan önlemler hastane başvurularını etkiledi. Acil servis başvuruları bir önceki yıla göre %15-42 arasında azaldı (6). Kanada'da yapılan bir çalışmada acil servislerdeki akut iskemik inme hasta sayısında pandemi döneminde %20'lik bir düşüş olduğu görüldü (7). İspanya'da yapılan bir çalışmada pandemi döneminde, ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) hastalara uygulanan tedavinin (anjyografi) %40 oranında azaldığı bildirildi (8). Ülkemizde yapılan bir çalışmada pandemi döneminde acil servise cerrahi ihtiyacı olan hasta başvuru sayısında %25'lik bir azalma gözlemlendiği belirtildi (9). İskoçya'da yapılan çalışmada ise pandemi döneminde travma olgularının %40,7 azaldığı görüldü (10). Literatürdeki çalışmalar doğrultusunda acil servislere başvuran hasta sayısında ve hastalık grubunda pandemi öncesi döneme göre önemli değişiklikler olduğu görüldü.

Biz de çalışmamızda pandemi öncesi dönem ile pandemi dönemindeki acil servis hasta başvuru sayıları, demografik verileri ve başvuru nedenlerini karşılaştırarak COVID-19'un acil servis başvuru üzerine etkisini incelemeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem

Retrospektif olarak planlanan bu çalışma her yıl acil servise ortalama 600.000 hasta başvurusunun olduğu, 300 yatak

kapasiteli ikinci basamak bir sağlık kurumunun erişkin, kadın doğum ve çocuk acilinde gerçekleştirildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı ve Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 406 karar no ve 03.06.2021 tarihli etik kurul onayı alındı.

COVID-19 pandemisinin acil servis başvuruları üzerine etkisini değerlendirmek için Türkiye'de ilk pandemi olgusunun görüldüğü tarihin öncesi bir yıl (10 Mart 2019-10 Mart 2020/pandemi öncesi dönem) ile ilk olgunun görüldüğü tarih sonrası bir yıllık (11 Mart 2020-11 Mart 2021/pandemi dönemi) acil servis başvuruları karşılaştırıldı. Belirtilen tarihler arasında acil servise başvuran hastalar, hastane bilgisayar veri tabanı kayıtlarından retrospektif olarak incelendi. Hastalara ait demografik veriler ile hastanın acil servise başvuru nedeni Uluslararası Hastalık Sınıflandırması, onuncu revizyon (ICD-10) kodu incelenerek kaydedildi.

Çalışmaya erişkin, kadın doğum ve çocuk acil servise başvuran ve ICD-10 tanı kodu olan tüm yaş gruplarındaki erkek ve kadın hastalar dahil edildi. Veri eksikliği olan hastalar çalışmadan dışlandı.

ICD-10 kodlarını klinik olarak anlamlı gruplar halinde birleştiren Healthcare Cost and Utilization Project'in Clinical Classifications Software Refined sistemi kullanılarak hastalar tanılarına göre kategorize edildi (11). En yüksek anlamlı yaygınlık oranlarına sahip 10 ana kategori belirlendi. Bu kategoriler; nörolojik (sinir sistemi hastalıkları), solunumsal (solunum sistemi hastalıkları ve COVID-19), genitoüriner (genitoüriner sistem hastalıkları), travma (travma ve zehirlenme), gastrointestinal (gastrointestinal sistem hastalıkları), kas (kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları), kardiyovasküler (dolaşım sistemi hastalıkları), göz hastalıkları (göz ve adneks hastalıkları), kulak hastalıkları (kulak ve mastoid süreç hastalıkları) ve diğer (bazı bulaşıcı ve paraziter hastalıklar, neoplazmlar, kan ve kan oluşturan organların hastalıkları ve bağışıklık mekanizmasını içeren bazı bozukluklar, endokrin, beslenme ve metabolik hastalıklar, zihinsel, davranışsal ve nörogelişimsel bozukluklar, deri ve deri altı doku hastalıkları, hamilelik, doğum ve lohusalık, konjenital malformasyonlar, deformasyonlar ve kromozomal anormallikler, spesifik olmayan semptom temelli tanılar) başlığı altında incelendi.

Çalışmamızda ayrıca acil servis içindeki triyaj alanlarının (yeşil, sarı ve kırmızı) ve kadın doğum ve çocuk acil polikliniklerinin pandemi öncesi ve pandemi dönemindeki yoğunlukları incelenip kıyaslandı. Hastanemizdeki muayene birimlerinden biri olan COVID-19 pandemi polikliniği 10.04.2020 tarihi itibariyle hizmet vermeye başladı. Ek olarak pandemi döneminde COVID-19 pozitifliği veya teması nedeniyle karantina altında olan hastalar kırmızı alan içerisinde ayrı izole bir alanda muayene edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 23.0 for Windows programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk's testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiklere (ortalama, standart sapma, frekans) ek olarak, normal dağılıma sahip iki değişken grubunun karşılaştırılmasında Student's t-testi, normal olmayan dağılıma sahip değişkenlerin 2 gruplu karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Pearson ki-kare testi ve Fisher's exact testi, nitel verileri karşılaştırmak için kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

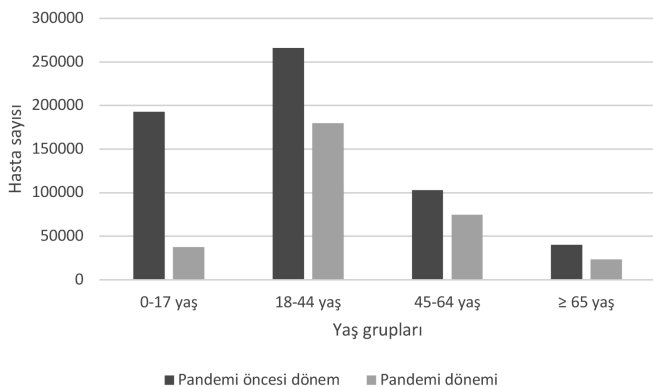
Çalışma dönemi olarak belirtilen tarihler arasında acil servise toplam 917.335 hasta başvurdu ve veri eksikliği nedeniyle dışlanan hasta yoktu. Hastaların %65,65'i ($n=602.231$) pandemi öncesi dönemde, %34,35'i ise ($n=315.104$) pandemi döneminde başvurdu (Tablo 1).

Acil servise başvuran tüm hastaların yaş ortalaması $31,59 \pm 20,21$ olarak bulundu. Pandemi öncesi dönemin yaş ortalaması $29,16 \pm 20,86$, pandemi döneminin yaş ortalaması ise $36,25 \pm 18,03$ olarak bulundu.

Hastaların yaş gruplarına bakıldığında tüm hastaların %25,1'inin ($n=230.629$) 0-17 yaş grubunda, %48,6'sının ($n=445.869$) 18-44 yaş grubunda, %19,3'ünün ($n=177.146$) 45-64 yaş grubunda ve %6,9'unun ($n=636.91$) 65 yaş ve üzerinde olduğu görüldü (Şekil 1).

Hastaların cinsiyetine bakıldığında zaman tüm hastaların %45,4'ünün ($n=416.249$) kadın olduğu, %54,6'sının ise ($n=501.086$) erkek olduğu görüldü. Pandemi döneminde hasta başvurularının her iki cinsiyette de azaldığı saptandı ($p < 0,01$).

Çalışmamızdaki hastaların uyruğuna bakıldığında zaman tüm hastaların %95,5'inin ($n=875.717$) Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) vatandaşı olduğu, %4,5'inin ise ($n=41.618$) T.C. vatandaşı olmadığı görüldü. T.C. vatandaşı olmayan hastaların ise %76,2'sinin ($n=31.745$) Suriye vatandaşı olduğu görüldü.



Şekil 1: Pandemi ve öncesi dönemde yaş gruplarına göre başvurular

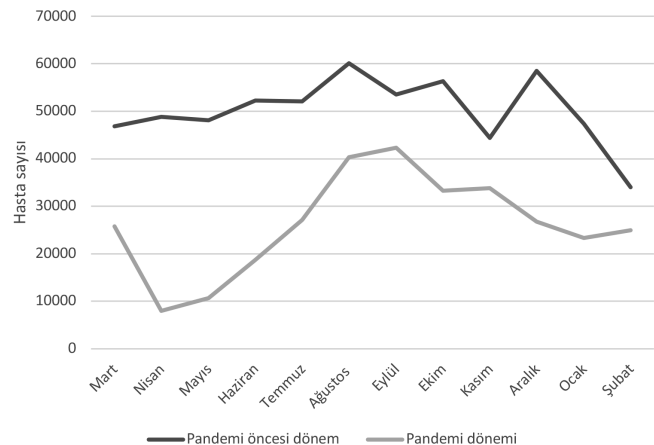
Pandemi döneminde hasta başvurularının tüm uyruklarda azaldığı saptandı ($p < 0,01$).

Hastaların başvuru mevsimine bakıldığı zaman tüm hastaların %28,7'si sonbahar ($n=263.636$), %27,3'ü yaz ($n=250.532$), %23,7'si kış ($n=217.459$) ve %20,2'si ($n=185.708$) ilkbahar mevsiminde acil servise başvurdu. Pandemi döneminde hasta başvurularının tüm mevsimlerde azaldığı saptandı ($p < 0,01$). Hastaların pandemi öncesi ve pandemi dönemindeki acil servis başvurularının aylara göre dağılımı Şekil 2'de gösterilmektedir.

Çalışmamızda acil servise başvuran tüm hastaların %32,6'sını ($n=299.166$) sarı alan dahili müdahale hastaları, %22,1'ini ($n=202.317$) sarı alan travma hastaları, %18,5'nin ($n=169.431$) yeşil alan hastaları, %2'sini ($n=18.312$) kırmızı alan ve COVID-19 nedeniyle karantina hastaları, %17,6'sını ($n=161.319$) kadın doğum ve çocuk acil hastaları ve %7,3'ünü ($n=66.790$) pandemi poliklinik hastaları oluşturmaktadır.

Çalışmamızda hastaların acil servise başvuru şikayetleri gruplar halinde incelendiğinde; tüm hastaların %36,4'ü ($n=333.996$) solunumsal, %18,9'u ($n=173.627$) travma, %14'ü ($n=128.190$) gastrointestinal, %9,9'u ($n=90.379$) kas-iskelet, %5,2'si ($n=47.250$) nörolojik, %3,7'si ($n=33.995$) kardiyovasküler, %2,7'si ($n=24.574$) genitoüriner, %1,8'i ($n=16.200$) göz hastalıkları, %1,2'si ($n=10.883$) kulak hastalıkları ve %6,3'ü ($n=58.241$) diğer nedenlerle acil servise başvuru yaptığı görüldü. Tanı grupları açısından bakıldığında pandemi döneminde solunumsal, genitoüriner, travma, gastrointestinal, kas-iskelet, kardiyovasküler, göz hastalıkları, kulak hastalıkları ve diğer nedenler başvurularında istatistiksel açıdan anlamlı düşüş olduğu görüldü. Fakat nörolojik tanıli başvurularda pandemi döneminde istatistiksel açıdan anlamlı düşüş olmadı ($p=0,052$).

Hastaların acil servis başvuru tanılarının gruplar halinde aylara göre dağılımı Şekil 3'te gösterilmektedir. Solunum sistemi hastalıkları ile başvuran hasta sayısı pandemi öncesi dönemde en sık 2019 yılı Aralık ayı ($n=33.156$) ve 2020 yılı Ocak ayında



Şekil 2: Hasta başvurularının aylara göre dağılımı

(n=26.760), pandemi sonrasında ise 2020 yılı Eylül ayında (n=22.989) görüldü. Solunum sistemi hastalıkları ile başvuran hasta sayısı en az 2020 Mayıs (n=1.342), Nisan (n=1.713) ve Haziran (n=2.553) ayında görüldü.

Tartışma

Çalışmamızda pandemi döneminde acil servis başvurusunda pandemi öncesi döneme göre %47,7'lik bir azalma olduğu görüldü. Hastaların acil servis başvurularının tanılarına göre gruplandırılarak incelenmesi sonucunda ise tüm gruplarda pandemi döneminde pandemi öncesi döneme göre önemli derecede (%29-72) azalma olduğu görüldü.

Çalışmamızda pandemi dönemi acil servis başvurularında 18 yaş ve üzeri erişkin hastalarda %32,2, 0-17 yaş aralığındaki çocuk hastalarda ise %80,5 azalma olduğu görüldü. Pines ve ark. (12) da yapmış olduğu çalışmada pandemi döneminde acil servis başvurularının 18 yaş ve üzeri erişkin hastalarda %29, 0-17 yaş aralığındaki çocuk hastalarda ise %59 azaldığını saptadılar. Adjemian ve ark. (6) 18 yaş ve üzerindeki yetişkinlerin acil servis başvurularının, pandemi öncesi dönemden %17 daha düşük olduğunu saptadılar. Ayrıca tüm yaş grupları içerisinde en büyük azalmanın, özellikle 0-4 yaş (%66) ve 5-11 yaş (%63) arasındaki çocuklar arasında olduğunu gösterdiler. Fidancı ve ark. (13) da çocuk acil servis başvurularının (0-18 yaş) pandemi döneminde %67,6 azaldığını gösterdiler. Pandemi döneminde tüm yaş

Tablo 1: Hastaların demografik verileri

| | Pandemi öncesi dönem n (%) | Pandemi dönemi n (%) | Değişim (%) | p-değeri | Toplam n (%) | |
|---|--------------------------------|-------------------------|-----------------|----------|-----------------|-----------------|
| Hasta sayısı | 602.231 | 315.104 | -47,6 | <0,01 | 917.335 | |
| Yaş (Ortalama ± Standart sapma) | 29,16±20,86 | 36,25±18,03 | +24,3 | | 31,59±20,21 | |
| Yaş grupları | 0-17 yaş | 193.108 (%32,1) | 37.521 (%11,9) | -80,5 | <0,01 | 230629 (%25,1) |
| | 18-44 yaş | 266.210 (%44,2) | 179.659 (%57) | -32,5 | | 445869 (%48,6) |
| | 45-64 yaş | 102.687 (%17,1) | 74.459 (%23,6) | -27,4 | | 177146 (%19,3) |
| | ≥65 yaş | 40.226 (%6,7) | 23.465 (%7,4) | -41,6 | | 63691 (%6,9) |
| Cinsiyet | Kadın | 280.906 (%46,6) | 135.343 (%43) | -51,8 | <0,01 | 416.249 (%45,4) |
| | Erkek | 321.325 (%53,4) | 179.761 (%57) | -44,0 | | 501.086 (%54,6) |
| Başvuru mevsimi | İlkbahar | 143.677 (%23,9) | 42.031 (%13,3) | -70,7 | <0,01 | 185.708 (%20,2) |
| | Yaz | 164.416 (%27,3) | 86.116 (%27,3) | -47,6 | | 250.532 (%27,3) |
| | Sonbahar | 154.221 (%25,6) | 109.415 (%34,7) | -29,0 | | 263.636 (%28,7) |
| | Kış | 139.917 (%23,2) | 77.542 (%24,6) | -44,5 | | 217.459 (%23,7) |
| Uyruk | T.C. vatandaşı | 577.626 (%95,9) | 298.091 (%94,6) | -48,3 | <0,01 | 875.717 (%95,5) |
| | T.C. vatandaşı değil | 24.605 (%4,1) | 17.013 (%5,4) | -30,8 | | 41.618 (%4,5) |
| Muayene birimi | Sarı alan (Dahili hastalıklar) | 212.873 (%35,3) | 86.293 (%27,4) | -59,4 | <0,01 | 299.166 (%32,6) |
| | Sarı alan (Travma hastaları) | 124.641 (%20,7) | 77.676 (%24,7) | -37,6 | | 202.317 (%22,1) |
| | Yeşil alan | 113.743 (%18,9) | 55.688 (%17,7) | -51,0 | | 169.431 (%18,5) |
| | Kırmızı alan | 3.478 (%0,6) | 14.834 (%4,7) | +326,5 | | 18.312 (%2) |
| | Kadın doğum ve çocuk acil | 147.496 (%24,5) | 13.823 (%4,4) | -90,6 | | 161.319 (%17,6) |
| | COVID-19 pandemi polikliniği | 0 | 66.790 (%21,2) | - | | 66.790 (%7,3) |
| Hastaların tanılarına göre gruplandırılması | Nörolojik | 30.824 (%5,1) | 16.426 (%5,2) | -46,7 | 0,052 | 47.250 (%5,2) |
| | Solunumsal | 217.882 (%36,2) | 116.114 (%36,8) | -46,7 | <0,01 | 333.996 (%36,4) |
| | Genitoüriner | 15.289 (%2,5) | 9.285 (%2,9) | -39,2 | <0,01 | 24.574 (%2,7) |
| | Travma | 107.319 (%17,8) | 66.308 (%21,0) | -38,2 | <0,01 | 173.627 (%18,9) |
| | Gastrointestinal | 97.032 (%16,1) | 31.158 (%9,9) | -67,8 | <0,01 | 128.190 (%14) |
| | Kas-iskelet | 52.945 (%8,8) | 37.434 (%11,9) | -29,2 | <0,01 | 90.379 (%9,9) |
| | Kardiyovasküler | 21.718 (%3,6) | 12.277 (%3,9) | -43,4 | <0,01 | 33.995 (%3,7) |
| | Göz hastalıkları | 10.778 (%1,8) | 5.422 (%1,7) | -49,6 | 0,017 | 16.200 (%1,8) |
| | Kulak hastalıkları | 8.545 (%1,4) | 2.338 (%0,7) | -72,6 | <0,01 | 10.883 (%1,2) |
| | Diğer | 39.899 (%6,6) | 18.342 (%5,8) | -54,0 | <0,01 | 58.241 (%6,3) |

*T.C.: Türkiye Cumhuriyeti, COVID-19: Coronavirus disease-2019

gruplarında acil servis başvurularında azalma görülmesine rağmen en fazla azalmanın 18 yaş altı çocuk hastalarda olmasının nedeni ailelerin çocuklarını salgından korumak amacıyla acil servis gibi bulaş riskinin yüksek olduğu kalabalık ortamdan uzak tutma isteği olabilir.

Pandemi öncesi ve pandemi döneminde acil servise daha çok erkeklerin başvurduğu ve pandemi döneminde başvuran hastaların yaş ortalamasının pandemi öncesi döneme göre daha yüksek olduğu görüldü. Pandemi öncesi dönem ile pandemi dönemi arasındaki demografik farklılıklarının net bir açıklamasının olmadığını düşünmekteyiz.

COVID-19 hastalığı öncelikle solunum sistemini etkilemektedir. Ateş, kuru öksürük ve nefes darlığı solunum yolu enfeksiyonuna bağlı görülen başlıca semptomlardır (14). Çalışmamızda hem pandemi öncesi dönem hem de pandemi döneminde en sık acil servis başvurusunun %36,4 ile solunumsal nedenler olduğu görüldü. Pandemi döneminde solunumsal tanılı hasta sayısında %46,7'lik bir azalma olduğu görüldü. Kim ve ark. (15) da yapmış oldukları çalışmada pandemi döneminde solunumsal tanılı hasta sayısında %34,2'lik bir azalma olduğunu saptadılar. Pandemi döneminde solunumsal tanılı hasta sayısında azalma olmasına rağmen tüm başvurular içerisindeki solunumsal tanılarının yüzdesinde artma olduğu görülmüştür.

COVID-19'un solunum sistemi şikayetlerine ek olarak gastrointestinal sistem semptomlarına neden olduğu bilinmektedir (16). Bildirilen gastrointestinal semptomlar arasında bulantı (%29,4) kusma (%15,9), karın ağrısı (%6,0) ve diyare (%49,5) yer almaktadır (17). Göksoy ve ark. (9) yapmış oldukları çalışmada pandemi döneminde acil servise başvuran gastrointestinal semptomlu hasta sayısında bir önceki yıla göre %23,4'lük bir azalma olduğunu gösterdiler. Rausei ve ark. (18) yapmış oldukları çalışmada pandemi döneminde acil cerrahi (genel cerrahi) başvuruları ve cerrahi operasyonların sırasıyla %45 ve %41 değerinde bir düşüşle önemli ölçüde azaldığını gösterdiler. Bizim çalışmamızda ise literatürdeki verilerden farklı

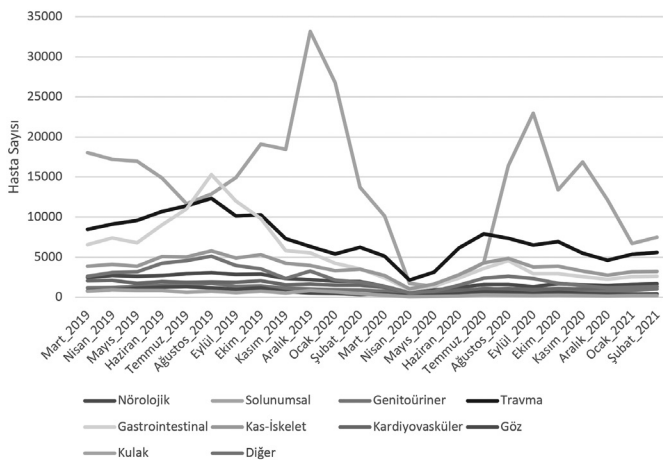
olarak pandemi döneminde gastrointestinal sistem hastalık tanılarında (cerrahi olgular dahil) bir önceki yıla göre %67,9'luk bir düşüş olduğu görüldü.

Baş ağrısı, baş dönmesi, tat ve koku bozuklukları ve bilinç bozukluğu COVID-19 hastalarında en sık tanımlanan nörolojik semptomlardır (19). Bamaga ve ark. (20) pandemi öncesi döneme kıyasla pandemi döneminde nörolojik semptomlar için acil servis başvuru sayısında %24'lük bir azalma olduğunu saptadılar. Heppner ve ark. (21) da yapmış oldukları çalışmada pandemi döneminde nörolojik tanılarda %20,8'lik bir azalma olduğunu gösterdiler. Schwarz ve ark. (22) da pandemi döneminde geçici iskemik atak, iskemik inme ve intraserebral kanama dahil olmak üzere akut serebral olaylara bağlı başvuruların, geçen yılın aynı dönemine kıyasla %20 ve kapanma sırasında %31 oranında azaldığını saptadılar. Bizim çalışmamızda ise pandemi döneminde nörolojik hastalık başvurularında %46,8'lik bir azalma olduğu görüldü.

Montagnon ve ark. (23) pandemi döneminde instabil anjina pectoris, STEMI, NSTEMI olarak adlandırılan akut koroner sendrom (AKS) olgularında %41,7'lik bir düşüş olduğunu ve ayrıca pandemi döneminde AKS'li hastaların (10 saat, 48 dakika) pandemi öncesi döneme kıyasla daha hızlı (4 saat, 42 dakika) muayene edildiğini saptadılar. Schwarz ve ark. (22) da pandemi döneminde AKS tanısı konan hasta sayısının önceki yıla göre %41 oranında azaldığını ve kapanma sırasında önceki yıla kıyasla AKS ile başvuran hastalarda %48 ile daha fazla azalma olduğunu gösterdiler. Çalışmamızda literatürdeki verilere uygun şekilde pandemi dönemi kardiyovasküler hastalık tanılarında %44,5'lik düşüş yaşandığı görüldü ve kapanmanın olduğu 2020 yılı Nisan ayının sonlarında %75,3 ile bir önceki yıla göre en büyük azalmanın olduğu görüldü.

COVID-19'un koagülopati, enflamatuvar yanıt ve endotel disfonksiyonuna neden olduğu bilinmektedir (24,25). Bunun sonucunda akut kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların yüksek oranda olması beklenebilir. Ancak COVID-19'a yakalanma korkusu gibi hastayla ilgili faktörlere ek olarak sosyal temasları azaltmaya yönelik evde kalma önerileri ve yerel yönetimlerin almış olduğu kapanma ve karantina uygulamaları daha fazla insanın evlerinde kalmasına ve hastane başvurularında azalmaya yol açtı. Bu durumla ilişkili olarak acil servisteki kardiyovasküler ve nörolojik hastalık tanılarında azalma olduğunu düşünmekteyiz.

COVID-19 pandemisinde uygulanan sokağa çıkma yasakları sonucunda iş yeri ve trafik kazalarında büyük bir azalma olduğu görülmüştür (26). Bu yasaklar acil servisteki travma hastalarının demografisini etkilemiş, iş, trafik kazası ve sporla ilgili travmayı azaltmış, ancak osteoporotik kırıkları korumuştur (27). Comelli ve ark. (28) pandemi döneminde acil servis travma başvurularında ve travma ilişkili ölümlerde önemli derecede azalma olduğunu saptamışlardır. Castagneto-Gissey ve ark. (29) da acil serviste travma olguları ve göğüs cerrahisi dışında tüm uzmanlık cerrahi



Şekil 3: Acil servise başvuru şikayet gruplarının aylara göre dağılımı

konsültasyonlarında (ortopedi: %92,9; beyin cerrahi: %94,2; genel cerrahi: %83,4) önemli bir azalma olduğunu gösterdiler. Bizim çalışmamızda ise literatürle uyumlu bir şekilde pandemi döneminde travma olgularında %38,3'lük bir azalma olduğu görüldü.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın çeşitli sınırlamaları vardır. İlk olarak, çalışmamız tüm hasta popülasyonunu temsil etmeyecek tek bir hastanede yürütülmüştür. İkincisi, çalışmamızdaki hasta sayısı fazla olduğu için hastalık tanıları gruplar halinde incelenmiş olup tüm tanıları alt başlıklar halinde incelenmemiştir. Üçüncüsü, acil servise başvuran hastaların ayaktan ya da ambulans hizmeti kullanarak başvuru yaptığı hakkında bilgi verilmemiş olmasıdır. Son olarak ise pandemi döneminde acil servise başvuran ve COVID RT-PCR testi yaptıran hastaların test sonuçlarının çalışmada olmamasıdır.

Sonuç

COVID-19 pandemi döneminde tüm hastalık tanı gruplarının acil servis başvurularında önemli bir azalma olduğunu bulduk. Sonuçlarımızdan yola çıkarak hastaların gerekli acil tedavilerini ertelediği veya hastaneye gitmekten kaçındıkları söylenebilir. Bu duruma kapanma, sosyal izolasyon ve COVID-19'a yakalanma endişeleri gibi nedenler yol açmış olabilir. Acil tedavileri erteleme ya da kaçınmanın hastalardaki morbidite ve mortalite yükünü nasıl etkileyeceği ilerleyen zamanda yapılacak çalışmalar sonucunda daha net ortaya çıkacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Kayseri Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (karar no: 406, tarih: 03.06.2021) alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

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

Yazarlık Katkıları

Konsept: Y.Ç., Dizayn: Y.Ç., Veri Toplama veya İşleme: İ.A., Y.Ç. Analiz veya Yorumlama: İ.A., Y.Ç., Eleştirel İnceleme: İ.A., Y.Ç., Yazan: İ.A., Y.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Organization WH. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 94. 2020. Retrieved from https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200423-sitrep-94-covid-19.pdf?sfvrsn=b8304bf0_4.

- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID19. Retrieved from <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>
- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Retrieved from <https://covid19.who.int/>. Date of access: 24.01.2022.
- Callaway E, Cyranoski D, Mallapaty S, et al. The coronavirus pandemic in five powerful charts. *Nature*. 2020;579:482-483.
- Kelly E, Firth Z. The Health Foundation. How Is COVID-19 Changing the Use of Emergency Care?. Retrieved from <https://www.health.org.uk/news-and-comment/charts-and-infographics/how-is-covid-19-changing-the-use-of-emergency-care>.
- Adjemian J, Hartnett KP, Kite-Powell A, et al. Update: COVID-19 Pandemic-Associated Changes in Emergency Department Visits - United States, December 2020-January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:552-556.
- Bres Bullrich M, Fridman S, Mandzia JL, et al. COVID-19: Stroke Admissions, Emergency Department Visits, and Prevention Clinic Referrals. *Can J Neurol Sci*. 2020;47:693-696.
- Rodriguez-Leor O, Cid-Alvarez B, Ojeda S, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on interventional cardiology activity in Spain. *REC Interv Cardiol*. 2020;2:82-89.
- Göksoy B, Akça MT, Inanç ÖF. The impacts of the COVID-19 outbreak on emergency department visits of surgical patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2020;26:685-692.
- Mulholland RH, Wood R, Stagg HR, Fischbacher C, et al. Impact of COVID-19 on accident and emergency attendances and emergency and planned hospital admissions in Scotland: an interrupted time-series analysis. *J R Soc Med*. 2020;113:444-453.
- Clinical Classifications Software Refined (CCSR) for ICD-10-PCS Procedures. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). Retrieved from <https://www.hcup-us.ahrq.gov/toolssoftware/ccsr/prccsr.jsp>
- Pines JM, Zocchi MS, Black BS, et al. Characterizing pediatric emergency department visits during the COVID-19 pandemic. *Am J Emerg Med*. 2021;41:201-204.
- Fidancı İ, Taşar MA, Akıntuğ B, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on paediatric emergency service. *Int J Clin Pract*. 2021;75:e14398.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
- Kim HS, Cruz DS, Conrardy MJ, et al. Emergency Department Visits for Serious Diagnoses During the COVID-19 Pandemic. *Acad Emerg Med*. 2020;27:910-913.
- Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:335-337.
- Dan F, Jingdong M, Jialun G, et al. Manifestations of digestive system in hospitalized patients with novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a single-center, descriptive study. *Chin J Dig*. 2020;12:151-156.
- Rausei S, Ferrara F, Zurleni T, et al. Dramatic decrease of surgical emergencies during COVID-19 outbreak. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020;89:1085-1091.
- Chen X, Laurent S, Onur OA, et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol*. 2021;268:392-402.
- Bamaga AK, Alharbi O, Bajuaifer M, et al. The Effect of the COVID-19 Pandemic on Emergency Department Visits for Neurological Diseases in Saudi Arabia. *Cureus*. 2020;12:e12200.
- Heppner Z, Shreffler J, Polites A, et al. COVID-19 and emergency department volume: The patients return but have different characteristics. *Am J Emerg Med*. 2021;45:385-388.
- Schwarz V, Mahfoud F, Lauder L, et al. Decline of emergency admissions for cardiovascular and cerebrovascular events after the outbreak of COVID-19. *Clin Res Cardiol*. 2020;109:1500-1506.
- Montagnon R, Rouffilange L, Agard G, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Emergency Department Use: Focus on Patients Requiring Urgent Revascularization. *J Emerg Med*. 2021;60:229-236.

24. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417-1418.
25. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-147.
26. Nuñez JH, Sallent A, Lakhani K, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on an Emergency Traumatology Service: Experience at a Tertiary Trauma Centre in Spain. *Injury*. 2020;51:1414-1418.
27. Ribau A, Vale J, Xará-Leite F, et al. Impact of COVID-19 pandemic and national lockdown in an orthopaedic and traumatology department—a comparison with the homologous period of 2019. *Porto Biomed J*. 2021;6:e109.
28. Comelli I, Scioscioli F, Cervellin G. Impact of the COVID-19 epidemic on census, organization and activity of a large urban Emergency Department. *Acta Biomed*. 2020;91:45-49.
29. Castagneto-Gissey L, Casella G, Russo MF, et al. Impact of COVID-19 outbreak on emergency surgery and emergency department admissions: an Italian level 2 emergency department experience. *Br J Surg*. 2020;107:e374-e375.

Pattern of Cognitive Deficits in Patients with Post Coronavirus Disease-2019

Koronavirüs Hastalığı-2019 Sonrası Hastalardaki Bilişsel Bozukluk Paternleri

Neşe Güngör Yavaşoğlu, Aycan Cemil Ülker

University of Health Sciences Turkey, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Clinic of Neurology, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: Coronavirus disease-2019 (COVID-19) is a viral disease that has caused a worldwide pandemic. Some symptoms may persist for weeks or months following the disease. One of the common symptoms is cognitive deficits. More than one theory is trying to determine how COVID-19 can affect the brain, specifically, the areas affected and the degree to which they are affected, which may lead to new information about the involvement of the mechanisms of the brain. We aimed to determine the affected localizations of the brain and their rates of involvement with neuropsychological tests.

Materials and Methods: Eighteen patients [5 female (F)/13 male (M); 41.5 (34-50) years] with definite COVID-19, who presented to the neurology outpatient clinic with memory problems, and 15 healthy controls (7 F/8 M; 40.3 (27-49) years) were included in the study. Oktem verbal memory processes test, Stroop test, Wechsler memory scale-revised (WMS-R) forward and reverse number range test, visual-spatial functions with simple shape copying tests, and Beck depression test were performed.

Results: A statistically significant difference was found in total learning scores of the Oktem verbal memory processes test, Stroop test parts 1, 4, 5 in long COVID patients and the controls ($p \leq 0.01$, $p \leq 0.01$, $p = 0.02$, $p \leq 0.01$). There was no significant difference in the immediate learning of the Oktem verbal memory processes test, WMS-R, visual-spatial functions with simple-shape copying tests and Beck depression test in the control and patient groups ($p = 0.18$ $p = 0.42$ $p = 0.26$, $p = 0.10$).

Conclusion: Our study suggests that memory-related findings in patients with COVID-19 are the result of mainly hippocampal involvement and frontal involvement is added to the picture in some of these patients.

Key Words: COVID-19, Stroop Test, Oktem Verbal Memory Processes Test, Cognitive Deficits

Öz

Amaç: Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) dünya çapında pandemiye yol açan virütik bir hastalıktır. Hastalığı takiben haftalarca veya aylarca bazı semptomlar devam edebilmektedir. Sık görülen semptomlardan birisi de bilişsel bozukluktur. COVID-19'un beyni nasıl etkileyebileceği birden fazla teoriyle ortaya konulmaya çalışılmaktadır. Hangi alanların etkilendiği ve etkilenme dereceleri beynin tutulum mekanizmaları hakkında yeni bilgilere işaret edebilir. Bu nedenle biz bu çalışmada nöropsikolojik testlerle beynin etkilenen lokalizasyonlarını ve etkilenme derecelerini saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kesin COVID-19 geçiren, unutkanlık şikayeti ile nöroloji polikliniğine başvuran 18 hasta [5 kadın (K)/13 erkek (E); 41,5 (34-50) yaş] ve 15 sağlıklı kontrol [7 K/8 E; 40,3 (27-49) yaş] çalışmaya alındı. Öktem sözel bellek süreçleri testi, Stroop testi, sayı erimi testleri, görsel mekansal fonksiyonlar testleri, Beck depresyon testi uygulandı.

Bulgular: Uzun COVID hastaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında Öktem sözel bellek süreçleri testinde total hafıza skorunda, Stroop testinde 1, 4, 5 bölümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p \leq 0,01$, $p \leq 0,01$, $p = 0,02$, $p \leq 0,01$). Öktem sözel bellek süreçleri testinde anlık hafıza bölümünde, sayı erimi testlerinde, görsel mekansal fonksiyonlar testlerinde, Beck depresyon testinde hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p = 0,18$ $p = 0,42$ $p = 0,26$, $p = 0,10$).

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Neşe Güngör Yavaşoğlu

University of Health Sciences Turkey, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Clinic of Neurology, Ankara, Turkey

Phone: +90 533 549 75 25 E-mail: nesegungory@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2766-2509

Received/Geliş Tarihi: 04.06.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 03.06.2022

©Copyright 2022 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.



Sonuç: Bizim çalışmamız COVID-19 geçiren hastalarda hafıza ile ilgili bulguların ağırlıklı olarak hipokampal tutulumu işaret ettiğini, bir bölümünde tabloya frontal tutulumun eklendiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Stroop Test, Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi, Bilişsel Bozukluk

Introduction

Coronavirus disease-2019 (COVID-19) is a viral disease that caused a worldwide pandemic. It was first detected in Wuhan, China at the end of 2019, and quickly spread all over the world. According to the definition of the World Health Organization, the disease is called COVID-19. The virus causing the disease is severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2), a positive, single-stranded RNA virus, causing SARS (1). COVID-19 was initially considered a respiratory disease, but it is now known to directly affect not only the lungs, but also the heart, vascular, digestive and nervous system (2). Neurological findings are common, and the underlying pathophysiology is complex. Studies suggest that the effect of COVID-19 on the brain may take a variety of forms, such as directly through infection, as an immune response, or through secondary mechanisms, such as hypoxia due to respiratory failure (3). Studies have suggested that the direct invasion of the central nervous system by SARS-CoV-2 can occur in two ways. The first occurs through axonal transport in the olfactory nerve directly from the nose, resulting in infection of the olfactory cortex and other structures in the temporal lobe and brain stem. The second mode involves viral transmission that occurs by a hematogenous route as a result of the disruption of the blood brain barrier (4,5). SARS-CoV-2 binds to the enzymatic area of the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor. ACE2 is quite common in organisms, as it is found on the surface of neurons and alveolar, intestinal epithelial, renal endothelial, and neuroepithelial cells. SARS-CoV-2 attacks the organism by attaching itself to ACE2 with spike proteins, resulting in neuroinvasion when its RNA enters the healthy cell, after which the virus begins to reproduce (6). Another mechanism is the immune response. In electroencephalogram recording in a case of COVID-19-associated encephalopathy, a widespread general deceleration activity in the frontal regions and a scan performed by 8F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography also demonstrated diffuse frontal lobe hypometabolism (7). However, the high cytokine levels that were shown to be devoid of neuroinvasion upon the advent of SARS-CoV-2, after the polymerase chain reaction test was found negative in the cerebrospinal fluid (CSF), suggested a possible underlying cytokine-mediated inflammatory process (8). At the same time, a high CSF/serum interleukin-6 (IL-6) ratio was detected in the patient, suggesting that this may lead to glutamate neurotoxicity by increasing neuroinflammatory mediators (9).

Secondary mechanisms are hypoxia due to respiratory failure, and abnormal blood clotting. Thrombotic complications and coagulopathy are associated with viral binding to ACE2 receptors in blood vessel endothelium (10).

Approximately 15-25% of COVID-19 patients experience neurological symptoms, such as headache, confusion, delirium, impaired consciousness, seizures and paralysis (11). In addition, some symptoms may persist for weeks or months following the disease. The underlying pathophysiology of this condition, called long COVID, remains unclear. One of the most frequently complained findings of long COVID is cognitive deficits (12). We aimed to clarify the mechanisms that cause cognitive deficits by determining the degree and localization

Materials and Methods

Eighteen patients with definite COVID-19 who presented to the neurology outpatient clinic with memory problems [5 female (F)/13 male (M); 41.5 (34-50) years] and 15 healthy controls [7 F/8 M; 40.3 (27-49) years] with more than 8 years of education were included in the study. Patients who tested positive for COVID-19 were included in the study after 3-4 months past. Study exclusion criteria included those with a history of neurological and psychiatric diseases, those who received intensive care treatment during COVID-19, and those with acute depression according to the Beck Depression scale.

The following neuropsychogenic tests were applied to detect the mental impairment caused by COVID-19:

Öktem verbal memory processes test (13): Fifteen-word lists are read to the case at one-second intervals. The subject is asked to repeat the words he/she remembers. The score of the case is entered in the rightmost score part. The case does not have a certain duration in the test and is not expected to be repeated in the order of the test material. However, the words that the subject said, in the order they were said, are numbered on the test paper. The goal is to measure how semantically similar words are processed. In the test, this 15-word list is read 10 times. However, if the subject remembers all 15 words, that is, if the memory performance reaches the goal, the words are read once again. If the subject says the 15 words again correctly, full points are considered received despite previous attempts and the test is considered completed.

Stroop test (14): As part of the test, four different cards containing a word or color are shown to the subject in order, and the subject is asked to read the word or color on the card. During the card reading, time to complete the performance of

the case is kept, as well as the mistakes and corrections made by the case. This data are recorded on the score sheet.

Wechsler memory scale-revised (WMS-R) forward and reverse number range test (15): For each case, the numbers from 1-9 are pronounced in a predetermined and mixed order, and these numbers are expected to be repeated by the patient in the same order. This is called the forward number range, and it can be up to a series. An important point during this test is to read the sequences at a rate of one number per second. If the sequences are read slower or faster than this speed, the subject may develop strategies other than attention skills. In the backward range, the subject is expected to say the sequence read starting from the last number and proceeding to the beginning. Also, with this test, a three-number string can be used and increased by one as the subject succeeds, up to a seven-number sequence.

Visual-spatial functions with simple shape copying tests: This is a subtest of the Addenbrooke Cognitive Assessment test (16). Nested shapes, cube drawing and clock drawing tests are applied.

The study was approved by the Local Ethics Committee University of Health Sciences Turkey, Dışkapı Yıldırım Beyazıt of Training and Research Hospital (date: 2021-04-05, decision no: 108/16). All investigators confirmed that the ethical standards as described in the Declaration of Helsinki were followed. Written informed consent was obtained from the enrolled subjects.

Statistical Analysis

Data were evaluated using the Statistical Package for the Social Sciences ver. 22 statistics programme (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The Kolmogorov-Smirnov test was used to verify whether our data were normally distributed or not. Continuous variables were non-normally distributed. Data were expressed

as median (minimum-maximum). For group comparison, Mann-Whitney's U test was applied, with significance levels accepted as $p < 0.05$.

Results

In this study, immediate learning (5.8 vs 6.4) and total learning scores (99.8 vs 133.2) were determined in long COVID patients and the controls. There was a statistically significant decrease in the total learning scores ($p \leq 0.01$). In some parts of the Stroop test, elongation was observed in long COVID patients compared to the controls. The most significant elongations were detected at the first (9.9 vs 6.8), fourth (21.7 vs 16.1) and fifth (30.5 vs 26.3) stages ($p \leq 0.01$, $p = 0.02$, $p \leq 0.01$). At the end of the WMS-R forward and reverse number range test (10.8 vs 12.2) and visual-spatial functions with simple-shape copying tests (7.6 vs 7.8), we found out that there isn't any significant relation between the patients and the control groups ($p = 0.42$, $p = 0.26$).

When the Beck depression test scores were compared between the patient and controls (15.4 vs.13.4), there had no statistically significant difference, and it was found to be consistent with mild mood disturbance (Table 1).

Discussion

We applied the Öktem Verbal Memory Processes test, Stroop test, Digit Range tests, and Visual-Spatial Functions tests to our patients to enlighten the location and mechanism of cognitive impairment.

The most impaired test in our subject was the Öktem Verbal Memory Processes test. This test is sensitive to left hemisphere and hippocampal functions and evaluates information-processing practices related to verbal material (verbal learning, short-term

Table 1: Neuropsychometric test results of patients with COVID-19 and control groups

| | Patient | Control | p-value |
|---------------------|---------------|-----------------|---------------|
| Age | 41.5 (34-50) | 40.3 (27-49) | 0.81 |
| Gender F/M | 5/13 | 7/8 | |
| Immediate learning* | 5.8 (4-7) | 6.4 (5-8) | 0.18 |
| Total learning* | 99.8 (86-115) | 133.2 (116-144) | $p \leq 0.01$ |
| Stroop part 1 | 9.9 (7-12) | 6.8 (6-8) | $p \leq 0.01$ |
| Stroop part 2 | 11.4 (6-18) | 8.7 (7-11) | 0.07 |
| Stroop part 3 | 1.2 (8-22) | 12 (10-14) | 0.12 |
| Stroop part 4 | 21.7 (10-32) | 16.1 (10-23) | 0.02 |
| Stroop part 5 | 30.5 (20-40) | 26 (14-38) | $p \leq 0.01$ |
| WMS-R** | 10.8 (2-19) | 12.2 (5-19) | 0.42 |
| Visual-spatial*** | 7.6 (6-8) | 7.8 (7-8) | 0.26 |
| Beck depression | 15.4 (9-21) | 13.4 (6-19) | 0.10 |

*Öktem verbal memory processes test, **Wechsler memory scale-revised, ***Visual-spatial functions with simple shape copying tests. $p < 0.05$, F/M: Female/Male, COVID-19: Coronavirus disease-2019, WMSR: Wechsler memory scale-revised, F/M: Female/Male

and long-term memory based on free recall, back-disruptive effect, and recognition type recall). The neurocognitive sequelae of COVID-19 can include a wide variety of cognitive and neurobehavioural symptoms. The hippocampus, one of the vital anatomical structures involved in many cognitive processes, is the anatomical location most affected by viral encephalopathies (herpes simplex virus, human immunodeficiency virus, etc.). Hippocampal involvement is thought to be triggered directly by viral endothelial activation and disruption of the blood-brain barrier. Hippocampal pathology often leads to significant memory impairment, with consequences for severe long-term cognitive impairment, in general (17).

We also found impairment in the Stroop test in our patients. The Stroop test evaluates the anterior cingulate cortex in the frontal lobe which is responsible for concentration and selective attention, response inhibition, resistance to interference and information processing speed. In the Stroop test, especially in the fourth and fifth stages of the test, the ability to change the perceptual pattern in line with changing demands and under a "destructive effect" is measured. Therefore, the ability to suppress a habitual behavioural pattern and perform an unusual behaviour is measured, in our study, the most prolonged time was part 4.5 (18). It was also found that 55% of the microstructural changes in the central nervous system occurred after infection in COVID-19 patients, and one-third of these changes were in the frontal lobe. Serum and CSF cytokine levels are recommended as useful biomarkers in the early detection and follow-up of frontal involvement (19). It is important to make this diagnosis because clinicians state that immunomodulatory therapies and IL/IL receptor antagonists may be effective in treatment, as the dominant frontal lobe involvement is the result of a cytokine-mediated hyperinflammatory process (20).

The other test applied to our patients was the number range tests (number range from reverse and flat), which measures attention and alertness, the reticular activator system and diffuse projection system of the thalamus. The skill of "simple attention" can also be thought of as immediate memory or very short-term memory. Therefore, this test can also be called "attention span." There was no significant difference in the Number Range tests in the patient and controls. In a study conducted to investigate the presence of microstructural changes in the central nervous system, resulted with a decrease in hippocampal volume with gray matter volumes measurements, and a stability in thalamus volume (21). As a result of the measurements, it supports our study.

For the visual-spatial functions test, used to evaluate the visual-spatial functions and executive function performances of the case, we applied the nested shapes, cube drawing and clock drawing test, which are the subtests of the Addenbrooke

Cognitive Assessment test. We did not detect any significant influence. The Beck depression tests were compatible with mild mental distress. We think that this may be the result of living with the COVID-19 epidemic for more than a year.

Study Limitations

This study has some limitations. Only 18 patients were included. A larger study size would have been more effective to assess mental involvement. Neuropsychological assessment was performed only once three months after the illness passed. Lack of follow-up of the disease is also one of our limitations.

Conclusion

In summary, multiple, different mechanisms may cause the pathology of the cognitive impairment associated with COVID-19. These mechanisms are thought to be axonal invasion of the brain, viral passage through the blood-brain barrier, ischemic cerebrovascular accidents associated with hypercoagulation, hypoxia, cytokine storm, and demyelination due to immune response. However, there may be other mechanisms that have not yet been identified. Our study suggests that memory-related findings in patients with COVID-19 are the result of mainly hippocampal involvement and frontal involvement is added to the picture in some of these patients. As COVID-19 is a new disease, it will take months or even years to characterise the precise nature, extent, and temporal extent of the long-term neurocognitive sequelae. We hope this review can aid future research, diagnosis and treatment of cognitive impairments caused by COVID-19

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of University of Health Sciences Turkey, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital (2021-04-05 108/16).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from subject who participated in this study.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: N.G.Y, A.C.Ü., Concept: A.C.Ü., Design: N.G.Y., Data Collection or Processing: A.C.Ü., Analysis or Interpretation: N.G.Y, A.C.Ü., Literature Search: N.G.Y, A.C.Ü., Writing: N.G.Y, A.C.Ü.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

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

References

1. WHO. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines – 29 June 2020. Accessed on June 29, 2020 at <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
2. Dhama K, Khan S, Tiwari R, et al. Coronavirus Disease 2019–COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33:e00028–20.
3. Román GC, Spencer PS, Reis J, et al. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *J Neurol Sci.* 2020;414:116884.
4. Niazkar HR, Zibae B, Nasimi A, et al. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci.* 2020;41:1667–1671.
5. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol.* 2020;77:1028–1029.
6. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, et al. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11:995–998.
7. Antony AR, Haneef Z. Systematic review of EEG findings in 617 patients diagnosed with COVID-19. *Seizure.* 2020;83:234–241.
8. Delorme C, Paccoud O, Kas A, et al. COVID-19–related encephalopathy: a case series with brain FDG-positron-emission tomography/computed tomography findings. *Eur J Neurol.* 2020;27:2651–2657.
9. Choudhary S, Sharma K, Silakari O. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options. *Microb Pathog.* 2021;150:104673.
10. Yu H, Sun T, Feng J. Complications and Pathophysiology of COVID-19 in the Nervous System. *Front Neurol.* 2020;11:573421.
11. Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun.* 2020;2:fcaa205.
12. Halpin S, O'Connor R, Sivan M. Long COVID and chronic COVID syndromes. *J Med Virol.* 2021;93:1242–1243.
13. Oktem O. A verbal test of memory processes: a preliminary study. *Arch Neuropsychiatry* 1992;29:196–206.
14. Karakas S, Erdogan E, Soysal S, et al. Stroop Test TBAG Form: Standardisation for Turkish Culture, Reliability and Validity. *J Clin Psy.* 1999;2:75–88.
15. Wechsler D. Wechsler memory scale–revised (WMS–R). New York: Psychological Corporation; 1987.
16. Galtier I, Nieto A, Mata M, et al. Analyses of Visuospatial and Visuo-perceptual Errors as Predictors of Dementia in Parkinson's Disease Patients with Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *J Int Neuropsychol Soc.* 2021;27:722–732.
17. Kremer S, Lersy F, de Sèze J, et al. Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study. *Radiology.* 2020;297:E242–E251.
18. Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. Oxford University Press; 1991. s. 1216.
19. Pensato U, Muccioli L, Cani I, et al. Brain dysfunction in COVID-19 and CAR-T therapy: cytokine storm-associated encephalopathy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8:968–979.
20. Lu Y, Li X, Geng D, et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine.* 2020;25:100484.
21. Nasonov E, Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110698.

Acil Serviste Ayak ve Ayak Bileği Travmalarının Klinik Özelliklerinin ve Maliyetinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Clinical Features and Cost of Foot and Ankle Traumas in the Emergency Department

© Sinan Genç¹, © Yaşar Çatal², © Muhammedcan Şen³, © Ahmet Burak Oğuz¹, © Ayça Koca¹, © Müge Günalp Eneyli¹, © Onur Polat¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Kayseri Devlet Hastanesi, Acil Servis, Kayseri, Türkiye

³Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Ayak ve ayak bileği yaralanmaları travma hastalarında en sık görülen yaralanmalar arasındadır. Bu çalışmanın amacı, acil servise ayak ve ayak bileği yaralanması nedeniyle başvuran hastaların klinik özelliklerini ve bu hastalardaki sağlık bakım giderlerini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bir üniversite hastanesi acil servisine ayak ve ayak bileği travması nedeniyle başvuran, 18 yaş ve üzeri erişkin hastalar geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, travma mekanizması, kemik kırığı varlığı, kırık bölgesi, kırık tipi, uygulanan tedavi yöntemi ve hastane içi maliyeti incelendi. Değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırmaları ki-kare testi, Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney testleri ile yapıldı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmada 523 hastanın verileri incelendi ve hastaların %55,4'ü ($n=290$) erkekti. Hastalarda en sık görülen travma mekanizması düşme (%68,8) olarak saptandı. Hastaların %16,1'inde kemik kırığı olduğu ve en sık kırık bölgesinin falankslar (%36,9) olduğu görüldü. Hasta başına düşen ortalama maliyet $123,22 \pm 505,114$ Türk Lirası (TL) idi ve en yüksek maliyetin cerrahi tedavi uygulanan hastalarda ($2172,11 \pm 1767,376$ TL) olduğu saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada hasta başına ortalama maliyetin 123,22 TL olduğu ve dolaylı mali etkilenmeler de dikkate alındığında ayak ve ayak bileği travmalarına bağlı sağlık bakım giderlerinin ekonomik açıdan önemli bir yük oluşturduğu söylenebilir. Ayak ve ayak bileği travmasına bağlı sağlık bakım giderlerinin azaltılması için düşme ve diğer yaralanma mekanizmalarına karşı koruyucu önlemlerin alınması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Acil Tıp, Ayak Bileği Kırıkları, Ayak Yaralanmaları, Sağlık Bakım Maliyeti

Abstract

Objectives: Foot and ankle injuries are among the most common injuries in trauma patients. The aim of this study is to evaluate the clinical characteristics of patients who applied to the emergency department with foot and ankle traumas and the healthcare costs in these patients.

Materials and Methods: Adult patients aged 18 years and over, who applied to the emergency department of a university hospital due to foot and ankle trauma, were retrospectively analyzed. Patients' age, gender, trauma mechanism, presence of bone fracture, fracture location, fracture type, treatment method, and in-hospital cost were examined. Comparisons of variables between the groups were performed with the chi-square test, Kruskal-Wallis, and the Mann-Whitney test. Statistically, $p < 0.05$ was considered significant.

Results: A total of 523 patients were analyzed in the study, and 55.4% ($n=290$) of them were male. The most common trauma mechanism in the patients was ground-level fall (68.8%). It was observed that 16.1% of the patients had bone fractures and the most common fracture location was the phalanges (36.9%). The average cost per patient was found to be 123.22 ± 505.114 Turkish Liras (TL) and the highest cost was in the patients who underwent surgical treatment (2172.11 ± 1767.376 TL).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sinan Genç

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

Tel.: +90 312 508 30 30 E-posta: drgenccs@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0516-1028

Geliş Tarihi/Received: 19.01.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 06.07.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Conclusion: Health care expenses due to foot and ankle traumas constitute an important economic burden considering that the average cost per patient in this study was 123.22 TL and indirect financial effects. Protective measures should be taken against falls and other injury mechanisms in order to reduce health care costs related to foot and ankle traumas.

Key Words: Emergency Medicine, Ankle Fractures, Foot Injury, Healthcare Costs

Giriş

Travma, tüm yaş gruplarındaki insanları etkilemesinin yanı sıra özellikle tedavi maliyetlerinin yüksek olması ve emek kaybına yol açması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Alt ekstremitte yaralanmaları travma hastalarında en sık görülen yaralanmalar arasındadır (1). Ayak ve ayak bileği yaralanmaları, travma ile ilişkili sık görülen durumlardır ve acil servis başvurularının %7-20'sini oluşturmaktadır (2,3). Ayak ve ayak bileği travması olan hastalarda maliyetin ana belirleyicilerinden biri hastane içi bakımdır. Ayak ve ayak bileği yaralanması olan hastalarda en yüksek hastaneye yatış oranı, hastaların yaklaşık üçte birinin hastaneye yatırıldığı ayak bileğinde kemik kırığı olan hasta grubunda tespit edilmiştir (4). Ayak bileği lateral ligament yaralanması olan hastalarda kısa bacak yarım alçı ve erken mobilizasyondan oluşan konservatif tedavi başarılı ve ucuz bir tedavi seçeneğidir (5).

Ayak ve ayak bileği yaralanması nedeniyle acil servise başvuran hastaların epidemiyolojik özelliklerinin ortaya konması ve bu hastaların ekonomik yükünün tespit edilmesi, yaralanma önleme programlarının ve sağlık hizmeti sunumu ile ilgili politikaların yapılmasında yol gösterici olacaktır. Ayak ve ayak bileği yaralanmaları üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmaların çoğu belirli bir yaralanma türü, anatomik bölge veya yaş grubu gibi farklı alt gruplara odaklanmıştır (6-8). Bu çalışmanın amacı acil servisine başvuran, ayak ve ayak bileği yaralanması olan hastaların epidemiyolojik özelliklerini değerlendirmek ve bu hastalardaki sağlık bakım giderlerini analiz etmektir.

Gereç ve Yöntem

Retrospektif olarak planlanan çalışma için veriler, acil servise yıllık yaklaşık 50.000 hasta başvurusunun olduğu bir üniversite hastanesinde, 01.01.2016-31.12.2017 tarihleri arasında, ayak ve ayak bileği travması nedeniyle acil servise başvuran, 18 yaş ve üzeri erişkin hastalardan elde edildi. Çalışma verilerine Hastane Belge Yönetim Sisteminin, Uluslararası Hastalık Sınıflandırması-10 (ICD-10) göre ayak ve ayak bileği yaralanmaları ile ilgili tanı kodlarının taranması sonucunda ulaşıldı (Tablo 1).

Politravması olan hastalar, çalışma verileri eksik olan hastalar, ICD-10 tanısı yanlış olan hastalar (ayak ve ayak bileği travması dışında tanı konan) ve mükerrer kaydı olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastaların; yaşı, cinsiyeti, başvuru mevsimi, başvuru saati, travma mekanizması, kemik kırığı varlığı, kırık bölgesi, kırık tipi, acil serviste çekilen radyografik film sayısı, bilgisayarlı

Tablo 1: Ayak ve ayak bileği yaralanması ile ilgili çalışmada taranan ICD-10 tanı kodları

| ICD-10 kodu | Açıklama |
|-------------|---|
| S90 | Ayak bileği ve ayağın yüzeysel yaralanması |
| S91 | Ayak bileği ve ayağın açık yarası |
| S92 | Ayak kırığı, ayak bileği hariç |
| S93 | Ayak bileği ve ayak düzeyinde eklem ve ligamentlerin çıkığı |
| S94 | Ayak bileği ve ayak düzeyinde sinir yaralanması |
| S96 | Ayak bileği ve ayak düzeyinde kas ve tendon yaralanması |
| S99 | Ayak bileği ve ayağın diğer ve tanımlanmamış yaralanmaları |

ICD-10: Uluslararası Hastalık Sınıflandırması-10

tomografi kullanılıp kullanılmadığı, konsültasyon istenme durumu, uygulanan tedavi yöntemi ve hastane içi maliyeti incelendi. Kırık bölgeleri; ayak bileği malleolar, tarsal kemikler, metatarsal kemikler ve falangeal kemikler olarak sınıflandırıldı. Her hasta için maliyet; ayakta tedavi edilen hastalar için acil servisteki fatura tutarları, yatarak tedavi edilen hastalar için acil servis ve yatış yapılan klinikteki fatura tutarlarının toplamı olarak hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri; normal dağılıma uyuyorsa ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymuyorsa sıklık ve yüzde ile ifade edilmiştir. İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS version 11.5) programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmaları; parametrik test varsayımları karşılandığında ki-kare testi, parametrik test varsayımları karşılanmadığında Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney testleri ile yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman'ın Sıralama Korelasyon Katsayısı ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Çalışma öncesinde İnsan Araştırmaları Etik Kurulu onayı alınmıştır (tarih: 10.12.2021 karar no: İ10-662-21).

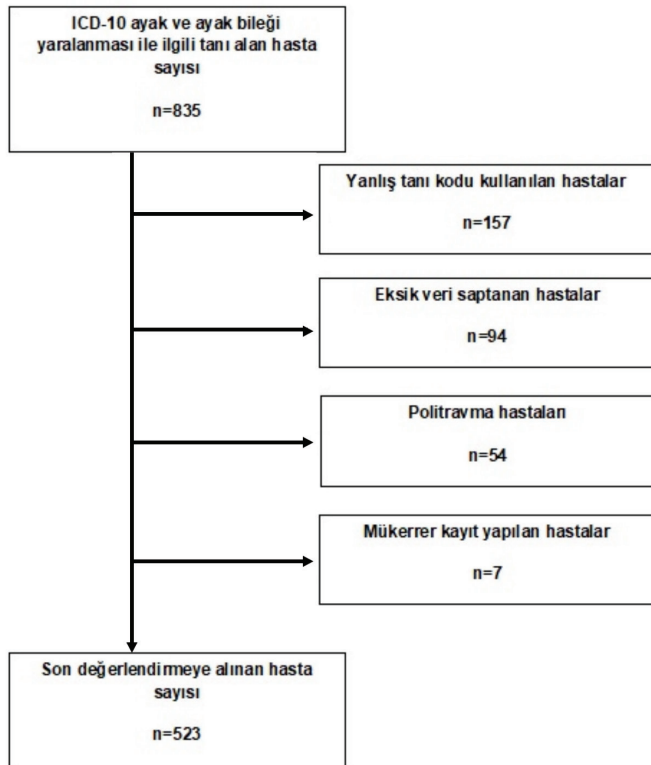
Bulgular

Hastane Belge Yönetim Sisteminin ICD-10'a göre ayak ve ayak bileği yaralanması ile ilgili tanı kodların taranması sonucunda çalışma tarihleri arasında acil servise başvuran 835 hastanın bilgilerine ulaşıldı. Dışlama kriterlerinin saptandığı 312 hasta çalışmaya alınmadı ve son değerlendirmede 523 hastanın verileri incelendi (Şekil 1).

Çalışmaya alınan hastaların %55,4'ü erkek (n=290), %44,6'sı kadındı (n=233) ve hastaların yaş ortalamasının $33,82 \pm 15,329$ yıl olduğu saptandı. Hastaların demografik ve tanımlayıcı verileri Tablo 2'de verilmiştir. Hasta başvurularının mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde en fazla başvurunun ilkbahar aylarında (%30,6), en az başvurunun kış aylarında (%16,1) olduğu saptandı. Hastaların acil servise başvuru saatleri incelendiğinde en sık başvurunun 16:00-00:00 (%52,9) saatleri arasında olduğu, en az başvurunun 00:00-08:00 (%12,1) saatleri arasında olduğu saptandı.

Ayak ve ayak bileği yaralanmasına neden olan travma mekanizmaları incelendiğinde en sık nedenin düşmeler (%68,8) olduğu, daha sonra kazalar (trafik, iş, ev kazaları) (%21,8) ve spor yaralanmalarının (%9,4) olduğu saptandı. Yaralanma bölgeleri incelendiğinde en sık etkilenen bölgenin izole ayak bölgesi (%52) olduğu, izole ayak bileği (%28,3) ve ayak-ayak bileğinin birlikte etkilendiği (%19,7) yaralanmaların daha az görüldüğü saptandı.

Hastaların %16,1'inde (n=84) kemik kırığı saptandı. Kemik kırıklarının en sık saptandığı bölgenin, falanks bölgesi (n=31, %36,9) olduğu görüldü. Kemik kırığı saptanan hastaların %26,1'inde (n=22) metatarsal kemiklerde, %25'inde (n=21) ayak bileği malleolar bölgede, %11,9'unda (n=10) tarsal kemiklerde kırık olduğu görüldü. En sık görülen kemik patolojisinin 5. metatars kırığı (n=15, %17,8) olduğu saptandı. Hastalarda



Şekil 1: Çalışmaya dâhil edilen ve çalışmadan dışlanan hastaların akış şeması

saptanan kırıkların tipleri ve bölgelerinin sıklığı Şekil 2'de verilmiştir.

Düşme nedeniyle başvuran hastaların %15'inde, kazalar nedeniyle başvuran hastaların %15,8'inde ve spor yaralanması nedeniyle başvuran hastaların %24,5'inde kırık saptandı ancak travma kategorisi ile kırık varlığı arasında anlamlı fark olmadığı saptandı (p=0,236). Kırık bölgeleri incelendiğinde kırıkların %64,3'ünün düşmeye, %21,4'ünü kazalara ve %14,3'ünün spor yaralanmalarına bağlı olduğu saptandı. Travma kategorisi ile kırık bölgeleri arasında anlamlı fark olduğu (p=0,001), kazalarda saptanan kırıkların %72,2'sinin falankslar bölgesinde, spor yaralanmalarında saptanan kırıkların %58,3'ünün malleolar bölgede olduğu saptandı. Travma mekanizmaları ve kırıkların saptandığı bölgeler grafikte gösterilmiştir (Şekil 3).

Tablo 2: Hastaların demografik ve tanımlayıcı verileri

| | % | n |
|--|------|--------------------|
| Cinsiyet | | |
| Erkek | 55,4 | 290 |
| Kadın | 44,6 | 233 |
| Başvuru saati | | |
| 08:00-16:00 | 35 | 183 |
| 16:00-00:00 | 52,9 | 277 |
| 00:00-08:00 | 12,1 | 63 |
| Başvuru mevsimi | | |
| İlkbahar | 30,6 | 160 |
| Yaz | 25,8 | 135 |
| Sonbahar | 27,5 | 144 |
| Kış | 16,1 | 84 |
| Travma mekanizması | | |
| Düşme | 68,8 | 360 |
| Kazalar (trafik, ev, iş) | 21,8 | 114 |
| Spor yaralanmaları | 9,4 | 49 |
| Yaralanma bölgesi | | |
| Ayak | 52 | 272 |
| Ayak bileği | 28,3 | 148 |
| Ayak, ayak bileği birlikte | 19,7 | 103 |
| Kemik kırığı | | |
| Var | 16,1 | 84 |
| Yok | 83,9 | 439 |
| Bilgisayarlı tomografi | | |
| Var | 5,4 | 28 |
| Yok | 94,6 | 495 |
| Konsültasyon | | |
| Var | 23,9 | 125 |
| Yok | 76,1 | 398 |
| Tedavi türü | | |
| Elastik bandaj | 32,1 | 168 |
| Atel/alçı uygulama | 14,5 | 76 |
| Cerrahi | 3,4 | 18 |
| Sütürasyon | 3,6 | 19 |
| NSAİİ | 43,6 | 228 |
| Pansuman | 2,7 | 14 |
| Yaş (yıl, ortalama \pm standart sapma) | | |
| | | $33,82 \pm 15,329$ |
| Toplam hasta | 100 | 523 |

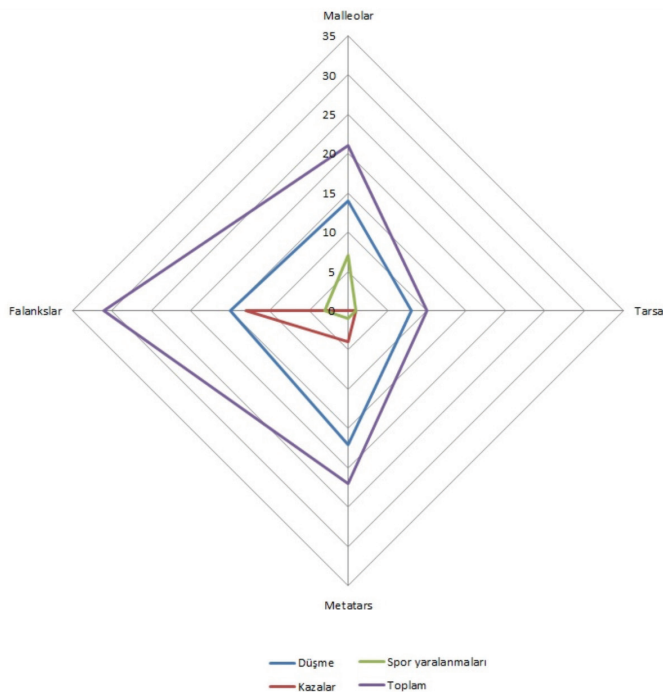
NSAİİ: Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar

Hastaların acil serviste çekilen grafi sayıları incelendiğinde hasta başına ortalama $3,21 \pm 1,281$ [minimum (min.): 0, maksimum (maks.): 7] adet grafi çekildiği saptandı. Hastaların %5,4'üne bilgisayarlı tomografi çekildiği ve %23,9'üne (n=125) ortopedi konsültasyonu istendiği saptandı.

Hastalara uygulanan tedavi yöntemleri incelendiğinde en sık uygulanan tedavi yöntemlerinin; non-steroid anti-enflamatuvar



Şekil 2: Hastalarda saptanan kırıkların bölgeleri ve tipleri



Şekil 3: Travma mekanizmaları ve kırıkların saptandığı bölgeleri gösteren radar grafiği

ilaçlar (NSAİİ) reçete edilmesi (%43,6) ve elastik bandaj uygulaması (%32,1) olduğu görüldü. Hastaların %3,4'ünde cerrahi tedavi uygulandığı saptandı.

Ayak ve ayak bileği travması hastalarının ortalama maliyetleri incelendiğinde hasta başına düşen ortalama maliyetin $123,22 \pm 505,114$ (medyan= 32,07 min.: 15,5 maks.: 5797,68) Türk Lirası (TL) olduğu saptandı. Çalışmada incelenen değişkenlerin maliyet üzerine etkileri Tablo 3'te verilmiştir. Yaş ve maliyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,253$). Erkeklerde hasta başına düşen ortalama maliyetin 131,01 TL olduğu, kadınlarda ise 111,04 TL olduğu, ancak cinsiyet açısından maliyette istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı ($p=0,108$).

Hastaların acil servise başvuru saatleri açısından maliyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,607$). Hastaların acil servise başvurduğu mevsimler açısından maliyetler arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,414$).

Travma kategorisi açısından maliyetler incelendiğinde düşme, kazalar ve spor yaralanmaları arasında anlamlı fark olduğu ($p=0,002$), maliyetin en yüksek saptandığı grubun spor yaralanmaları olduğu ve ikili karşılaştırmalar yapıldığında asıl farkın düşme ve spor yaralanmaları arasında olduğu saptandı ($p=0,002$). Kırık saptanan hastalarda kırık bölgesi açısından maliyetler arasında anlamlı düzeyde fark olduğu saptandı ($p<0,001$). Maliyetin en yüksek saptandığı kırık bölgesinin malleolar bölge olduğu, en düşük saptandığı bölgenin falankslar olduğu saptandı. İkili karşılaştırmalar yapıldığında farkın kaynağının daha düşük maliyete sahip olan falankslar bölgesi olduğu, malleolar ve tarsal bölge kırıkları arasında fark olmadığı saptandı ($p=1$).

Hastalara uygulanan tedavi tipleri arasında maliyet açısından anlamlı düzeyde fark olduğu saptandı ($p<0,001$). En yüksek maliyetin cerrahi tedavi uygulanan grupta ($2172,11 \pm 1767,376$) olduğu saptandı. İkili karşılaştırmalar yapıldığında elastik bandaj uygulanması ile NSAİİ ($p=1$), elastik bandaj uygulanması ile pansuman ($p=1$), NSAİİ ile pansuman ($p=1$) arasında maliyet açısından anlamlı fark olmadığı, farkın asıl kaynağının daha düşük maliyetlere sahip elastik bandaj, NSAİİ, pansuman grupları ile daha yüksek maliyetlere sahip cerrahi tedavi, atel/alçı uygulaması, satürasyon grupları arasında olduğu saptandı.

Hastalara çekilen grafi sayısı ile maliyetler arasında anlamlı derecede fark olduğu ve hastalara çekilen grafi sayısı ile maliyet arasında orta düzeyde bir korelasyonun olduğu saptandı (Spearman's rho; $p<0,001$ ve $r=0,457$). Hastalarda çekilen grafi sayısı ile; yaş ($p=0,367$), cinsiyet ($p=0,228$), başvuru saati ($p=0,778$) ve başvuru mevsimi ($p=0,380$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çekilen grafi sayısının, kırık saptanan hastalarda ($3,65 \pm 1,33$), kırık saptanmayan hastalara ($3,13 \pm 1,255$) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p=0,001$). Çekilen grafi sayısının, konsültasyon

istenilen hastalarda (3,58±1,213), konsültasyon istenmeyen hastalara (3,1±1,282) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (p=0,001). Malleolar, tarsal veya metatarsal bölgelerde kırık saptanan hastalarda çekilen grafi sayısının kırık saptanmayan ve falanks bölgesinde kırık saptanan hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,001). Uygulanan tedavi türüne göre çekilen grafi sayıları ikili gruplar şeklinde karşılaştırıldığında; sütürasyon, NSAİİ veya pansuman uygulanan hastalarda çekilen grafi sayısının elastik bandaj, atel/alçı veya cerrahi tedavi uygulanan hastalara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (p<0,001).

Tartışma

Çalışmamızda ayak ve ayak bileği travmasına neden olan en sık mekanizmanın düşmeler olduğu, hastaların %16,1'inde kemik kırığı olduğu ve en sık kemik kırığının falankslar bölgesinde

(%36,9) olduğu saptanmıştır. Ayak ve ayak bileği travması nedeniyle acil servise başvuran hastaların ortalama maliyetinin 123,22 TL olduğu ve en yüksek maliyetin cerrahi tedavi uygulanan hastalarda (2172,11±1767,376) olduğu saptanmıştır.

Ayak ve ayak bileği travmaları, acil servislere en yaygın görülen kas-iskelet sistemi yaralanmalarıdır ve önemli sosyo-ekonomik etkileri vardır (9). Literatüre bakıldığı zaman ayak ve ayak bileği travmaları ile ilgili çalışmaların daha çok spor dallarıyla ilişkili yaralanmalar olarak (atlet, futbolcu ve buz hokeyi oyuncuları vb.) ve ayak ya da ayak bileği burkulma veya kemik kırıkları gibi alt gruplar üzerinde yapıldığı görülmektedir (10-13). Bizim çalışmamızda belirli bir travma mekanizması veya belirli bir yaralanma tipine sahip hastalardan ziyade acil servise ayak ve ayak bileği travması nedeniyle başvuran tüm hastaların dahil edilmesi nedeniyle ayak ve ayak bileği travması olan hastaların klinik özellikleri ve sağlık bakım giderleri konusunda daha genel sonuçlar elde edilmiştir.

Tablo 3: Değişkenlerin maliyet üzerine etkileri

| | Ortalama maliyet (TL) | Medyan (TL) | ± Standart sapma | Min. (TL) | Maks. (TL) | p-değeri | |
|-------------------------------|-----------------------|-------------|------------------|-----------|------------|------------------|------------------|
| Tüm hastalarda | 123,22 | 32,07 | 505,114 | 15,5 | 5797,68 | N/A | |
| Yaş | | | | | | 0,253 | |
| Cinsiyet | | | | | | | |
| Erkek | 133,01 | 35,2 | 510,225 | 15,5 | 5797,68 | 0,108 | |
| Kadın | 111,04 | 30 | 499,506 | 21,5 | 5685,59 | | |
| Travma mekanizması | | | | | | | |
| Düşme | 122,48 | 30 | 558,694 | 15,5 | 5797,68 | 0,002 | |
| Kazalar | 105,63 | 35,2 | 289,453 | 15,5 | 2543 | | |
| Spor yaralanmaları | 169,64 | 56,6 | 489,821 | 23,2 | 3262,43 | | |
| Yaralanma bölgesi | | | | | | | |
| Ayak | 99,52 | 30 | 402,362 | 15,5 | 5797,68 | 0,014 | |
| Ayak bileği | 197,30 | 35,2 | 725,541 | 15,5 | 5685,59 | | |
| Ayak ve ayak bileği | 79,39 | 35,2 | 324,857 | 23,2 | 3279,35 | | |
| Kemik kırığı | | | | | | | |
| Var | 510,05 | 78,2 | 1185,509 | 21,5 | 5797,68 | <0,001 | |
| Yok | 50,26 | 29,2 | 85,048 | 15,5 | 821,3 | | |
| Kırık bölgesi | | | | | | | |
| Malleolar | 1223,91 | 143,7 | 1748,259 | 63,1 | 5685,59 | <0,001 | |
| Tarsal | 963,23 | 153,35 | 1857,724 | 82,8 | 5797,68 | | |
| Metatarsal | 170,91 | 76,75 | 265,012 | 65,7 | 1005,18 | | |
| Falankslar | 107,51 | 59,7 | 219,538 | 21,5 | 993,5 | | |
| Tedavi türü | | | | | | | |
| Elastik bandaj | 34,01 | 29,2 | 15,784 | 21,5 | 120,69 | <0,001 | |
| Atel/alçı uygulama | 102,12 | 78,2 | 57,524 | 58,8 | 358,77 | | |
| Cerrahi | 2172,11 | 1049,89 | 1767,376 | 332,09 | 5797,68 | | |
| Sütürasyon | 207,25 | 115,33 | 195,077 | 84,39 | 737,1 | | |
| NSAİİ | 32,37 | 29,2 | 15,322 | 15,5 | 188,09 | | |
| Pansuman | 39,56 | 31,45 | 21,554 | 19,7 | 100,65 | | |
| Bilgisayarlı tomografi | | | | | | | |
| Var | 967,86 | 143,75 | 1571,080 | 70,5 | 5685,59 | | <0,001 |
| Yok | 75,45 | 30 | 303,268 | 15,5 | 5797,68 | | |
| Konsültasyon | | | | | | | |
| Var | 378,26 | 71,7 | 988,245 | 21,5 | 5797,68 | <0,001 | |
| Yok | 43,13 | 29,2 | 59,330 | 15,5 | 737,1 | | |

NSAİİ: Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar, Min.: Minimum, Maks.: Maksimum, TL: Türk Lirası

Ülkemizde daha önce yapılan bir çalışmada ayak ve ayak bileği travması olan hastaların yaş ortalamasının 37,2 yıl olduğu ve hastaların %51,1'nin kadın olduğu saptanmıştır (14). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan retrospektif bir çalışmada ise ayak ve ayak bileği kırığı veya çıktığı olan 280.933 hastanın yaş ortalamasının 43,8 yıl olduğu ve hastaların %42,6'sının kadın olduğu saptanmıştır (11). Doherty ve ark. (15) yaptığı meta analizde ise ayak bileği burkulmasının kadınlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise ayak ve ayak bileği travmasının erkeklerde daha fazla olduğu ve yaş ortalamasının ise mevcut çalışmalara göre daha düşük olduğu görüldü. Literatürdeki bu farklılığın çalışmaların yapıldığı bölgelerdeki nüfus içerisindeki yaş ve cinsiyet oranıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Ayak ve ayak bileği travma mekanizmasına bakıldığında çalışmamızda en sık nedenin düşme olduğu görüldü. Waterman ve ark. (16) yaptığı çalışmada hastaların yaklaşık yarısında atletik aktivite sırasında yaralanmanın meydana geldiği saptanmıştır. Hølmer ve ark. (17) yaptığı çalışmada da hastaların yaklaşık yarısında spor aktivite sırasında yaralanmanın olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda literatürden farklı olarak spor aktivite esnasında görülen yaralanmaların az görülmesinin nedeni; hastanemizin konum olarak spor komplekslerinden uzak oluşu ve başta profesyonel sporcular olmak üzere sporcuların travma sonrası daha çok spor hekimine başvurmasıyla ilgili olabilir.

Çalışmamızda hastaların yaklaşık yarısının acil servise akşam saatlerinde başvurduğu saptanmıştır. Hølmer ve ark. (17) yaptığı çalışmada da travma etiolojisindeki farklılığa rağmen çalışmamıza benzer şekilde travmaların en sık öğleden sonra veya akşam saatlerinde olduğu görülmüştür. Bu durum; belirtilen saat diliminin sosyal yaşamın en aktif zamanı olması ve hastaların o saatlerde acil servis dışında ortopedi veya spor hekimliği poliklinik hizmeti alamamasıyla ilişkili olabilir.

Kemik kırıkları, ayak ve ayak bileği travması olan hastalarda hem hasta sağlığı hem de maliyet açısından en istenmeyen durumlar arasındadır. Travma sonrası kemik yapılarında görülen kırık oranları çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Beckenkamp ve ark. (18) yapmış olduğu meta-analiz sonucunda ayak bileği ve ayak kırığı prevalansı %0 ila %35 arasında değişirken, ortalama %16,3 olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak kırık prevalansı %16,1 olarak bulunmuştur (18).

Ayak ve ayak bileği travması sonrası görülen kırıklar, travmanın türü, yönü ve şiddetiyle ilişkili olarak farklı bölgelerde görülebilir. Stiell ve ark. (19) yapmış olduğu çalışmada travma mekanizmasının sıklıkla (%83,9) burkulma olduğu ve en sık malleolar bölgede kırık görüldüğü saptanmıştır. İkinci ve ark. (14) yaptığı çalışmada da en sık malleolar bölgede kırık saptanmış ve kırık saptanan hastaların travma etiolojisinin %85'inin

burkulma olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise %36,9 ile en sık falanks bölgesinde kırık olduğu görüldü. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak falanks bölgesinde daha fazla kırık olmasının, hasta grubunda en sık travma mekanizmasının düşme olmasıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda travma kategorisi ile kırık bölgeleri arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır.

Travma hastalarında kemik yapılarıdaki kırıkları saptamak için kullanılan en kolay, ulaşılabilir ve ucuz yöntem direk radyografik incelemedir. Stiell ve ark. (19) yapmış olduğu çalışmada hasta başına ortalama radyografik inceleme sayısı 1,2 adet olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ise hasta başına ortalama 3,21 adet radyografik çekim yapıldığı görülmüştür. Çalışmamızda hasta başına ortalama radyografik inceleme sayısının daha fazla olmasının acil servisteki yoğunluk nedeniyle hekimlerin ayrıntılı fizik muayene yapamaması ve artan malpraktis davaları nedeniyle kendilerini güvene alma içgüdüleriyle gereğinden fazla tetkik istemesiyle ilişkili olduğu düşünmekteyiz. Çalışmamızda hastalara daha fazla radyografi çekilmesinin bir nedeni olarak, ayak ve ayak bileği travması nedeniyle hastanemiz acil servisine başvuran hastaların değerlendirilmesinde, radyografik görüntülemenin aşırı kullanımını azaltmak için güvenilir bir yöntem olarak kabul edilen Ottawa Ayak Bileği ve Ayak Kuralları (%95 ile %100 arasında duyarlılık) gibi klinik karar destek sistemlerinin rutin olarak kullanılmamasıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz (18).

Ayak ve ayak bileği travmaları, travmanın şiddetine ve türüne bağlı olarak hem doğrudan hem de dolaylı olarak mali sonuçlara yol açmaktadır (4,20). Doğrudan mali etkisi sağlık sistemi üzerinde hem tanısal görüntüleme hem de tıbbi ve fizyoterapi tedavi harcamaları kapsamaktadır. Dolaylı mali etkisi ise travmaya bağlı olarak hastaların iş gücü kaybı yaşaması ve kendi çalıştıkları kurum ya da kuruluşlarda üretkenlik kaybına neden olmasıdır (21). Noback ve ark. (22) yaptığı çalışmada toplam maliyetin %58,7'sini doğrudan mali etkilenmenin ve %41,3'ünü ise dolaylı mali etkilenmenin oluşturduğu saptanmıştır.

Literatürdeki maliyet üzerine yapılmış çalışmalara baktığımız zaman De Boer ve ark. (4) yapmış olduğu çalışma sonucunda ayak ve ayak bileği yaralanmalarının hasta başına maliyeti 2010 yılında 1,49 Euro (€) olarak bulunmuş ve kemik kırıklarının en pahalı yaralanma türü olduğu saptanmıştır (ayak kemiği kırık maliyeti: 1,06 €, ayak bileği kemik kırık maliyeti: 3,46 €). Hartholt ve ark. (23) 2011 yılında 65 yaş ve üstü hastalarda yapmış olduğu çalışma sonucunda; ayak kemiği kırıklarının hasta başına maliyeti 2,9 €, ayak bileği kemik kırıklarının maliyetinin ise 11,1 € olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise hasta başına düşen ortalama maliyetin 123,22 TL olduğu ve yaş ile maliyet arasında anlamlı ilişkinin olmadığı saptandı. İlerleyen yaşla birlikte kemik kırılabilirliğindeki artışla ilişkili olarak travma sonrası kırık görülme sıklığı artmakta ve bu durum tedavi

maliyetini artırmaktadır. Bizim çalışmamızda yaş ile maliyet arasında anlamlı ilişkinin olmaması örneklem büyüklüğünün küçük olmasıyla ilişkili olabilir.

Travma sonrası hastalara uygulanan tedavi yöntemine bağlı olarak maliyet değişkenlik göstermektedir. Çalışmamızda hastalara uygulanan tedavi tipleri arasında maliyet açısından anlamlı fark olduğu ve en yüksek maliyetin cerrahi tedavide olduğu görüldü. Noback ve ark. (22) yaptığı çalışmada da hasta başına maliyetin ameliyatla tedavi edilen hastalar (35,4 ABD Doları) ve ameliyatsız tedavi edilen hastalar (14,8 ABD Doları) arasında anlamlı olarak fark olduğu bulundu.

Çalışmamızda travma sonrası tedavi maliyetinin ayak bileği travması olan hastalarda daha yüksek olduğu ve farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür. Cumps ve ark. (24) sporcular üzerinde yapmış olduğu çalışma sonucunda ayak bileği travmalarının hasta başına toplam tıbbi maliyetin 197 €, ayak travmalarının ise 52 € olduğu görülmüştür. De Boer ve ark. (4) çalışmasında da benzer şekilde hasta başına maliyetin ayak bileği travmalarında daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayak bileği travma sonrası maliyetin daha yüksek olmasını tedavi süresinin uzun sürmesine bağlı olarak dolaylı maliyet artışı ve tedavide ameliyat gibi yüksek maliyetli tedavi seçeneklerinin daha fazla uygulanması ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılarına arasında; çalışmanın retrospektif dizayn edilmesi nedeniyle veri kayıplarına bağlı çalışmadan dışlanan hasta sayısının fazla olması, tek merkezde yapılan bir çalışma olması nedeniyle hasta popülasyonunun tüm toplumu yansıtamayacağı, pediatrik hasta grubunun çalışmaya dahil edilmemiş olması, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının maliyet analizi açısından görece az olması ve sağlık bakım giderlerinin incelenmesinde sadece doğrudan maliyetin gösteren tanı/tedavi giderlerinin kullanılması ancak dolaylı hasta maliyeti ve uzun dönem mali etkilerin incelenmemiş olması yer almaktadır.

Sonuç

Bu çalışmada hasta başı ortalama hastane içi sağlık bakım giderinin 123,22 TL olduğu görüldü. İşgücü kaybı ve fonksiyonel kayıplar gibi dolaylı mali etkilenmeler de dikkate alındığında ayak ve ayak bileği travmalarına bağlı sağlık bakım giderlerin ekonomik açıdan önemli bir yük oluşturduğu söylenebilir. Ayak ve ayak bileği travmalarında hastane içi sağlık bakım giderlerinin ana belirleyicisinin hastada kemik kırıklarının varlığı olduğu, en yüksek maliyetin spor yaralanmaları nedeniyle başvuran hastalarda görülmüştür. Ayak ve ayak bileği yaralanmalarında en yaygın travma mekanizmasının düşme olduğu saptanmıştır. Ayak ve ayak bileği travmasına bağlı sağlık bakım giderlerinin

azaltılması için düşme ve spor yaralanmalarına karşı önlemlerin alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu onayı alınmıştır (tarih: 10.12.2021 karar no: i10-662-21).

Hasta Onamı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: O.P., A.B.O., Dizayn: O.P., S.G., A.B.O., A.K., Veri Toplama veya İşleme: S.G., Y.Ç., M.Ş., Analiz ve Yorumlama: S.G., Y.Ç., M.G.E., Literatür Arama: S.G., Y.Ş., M.Ş., A.K., Yazan: S.G., Y.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Probst C, Richter M, Lefering R, et al. Incidence and significance of injuries to the foot and ankle in polytrauma patients--an analysis of the Trauma Registry of DGU. *Injury*. 2010;41:210-215.
2. Court-Brown CM, Caesar B. Epidemiology of adult fractures: A review. *Injury*. 2006;37:691-697.
3. Banerjee M, Bouillon B, Shafizadeh S, et al. Epidemiology of extremity injuries in multiple trauma patients. *Injury*. 2013;44:1015-1021.
4. De Boer AS, Schepers T, Panneman MJ, et al. Health care consumption and costs due to foot and ankle injuries in the Netherlands, 1986-2010. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:128.
5. Polat O, Güler İ, Tek İ, Öğüt H, Yıldız A. Ayak Bileği Lateral Ligament Yaralanmaları Tedavisi Ve Klinik Deneyimlerimiz. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2002;55:205-210.
6. Fernandez WG, Yard EE, Comstock RD. Epidemiology of lower extremity injuries among U.S. high school athletes. *Acad Emerg Med*. 2007;14:641-645.
7. DeFroda SF, Gil JA, Owens BD. Epidemiology of lower extremity injuries presenting to the emergency room in the United States: Snow skiing vs. snowboarding. *Injury*. 2016;47:2283-2287.
8. Lambers K, Ootes D, Ring D. Incidence of patients with lower extremity injuries presenting to US emergency departments by anatomic region, disease category, and age. *Clin Orthop Relat Res*. 2012;470:284-290.
9. Strudwick K, McPhee M, Bell A, et al. Review article: Best practice management of common ankle and foot injuries in the emergency department (part 2 of the musculoskeletal injuries rapid review series). *Emerg Med Australas*. 2018;30:152-180.
10. Crowley SG, Trofa DP, Vosseller JT, et al. Epidemiology of Foot and Ankle Injuries in National Collegiate Athletic Association Men's and Women's Ice Hockey. *Orthop J Sports Med*. 2019;7:2325967119865908.
11. Shibuya N, Davis ML, Jupiter DC. Epidemiology of foot and ankle fractures in the United States: an analysis of the National Trauma Data Bank (2007 to 2011). *J Foot Ankle Surg*. 2014;53:606-608.
12. Hunt KJ, Hurwit D, Robell K, et al. Incidence and Epidemiology of Foot and Ankle Injuries in Elite Collegiate Athletes. *Am J Sports Med*. 2017;45:426-433.
13. Kaplan LD, Jost PW, Honkamp N, et al. Incidence and variance of foot and ankle injuries in elite college football players. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2011;40:40-44.

14. Ekinci S, Polat O, Günalp M, et al. The accuracy of ultrasound evaluation in foot and ankle trauma. *Am J Emerg Med.* 2013;31:1551-1555.
15. Doherty C, Delahunt E, Caulfield B, et al. The incidence and prevalence of ankle sprain injury: a systematic review and meta-analysis of prospective epidemiological studies. *Sports Med.* 2014;44:123-140.
16. Waterman BR, Owens BD, Davey S, et al. The epidemiology of ankle sprains in the United States. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92:2279-2284.
17. Hølmer P, Søndergaard L, Konradsen L, et al. Epidemiology of sprains in the lateral ankle and foot. *Foot Ankle Int.* 1994;15:72-74.
18. Beckenkamp PR, Lin CC, Macaskill P, et al. Diagnostic accuracy of the Ottawa Ankle and Midfoot Rules: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2017;51:504-510.
19. Stiell IG, Greenberg GH, McKnight RD, et al. A study to develop clinical decision rules for the use of radiography in acute ankle injuries. *Ann Emerg Med.* 1992;21:384-390.
20. Cooke MW, Marsh JL, Clark M, et al. Treatment of severe ankle sprain: a pragmatic randomised controlled trial comparing the clinical effectiveness and cost-effectiveness of three types of mechanical ankle support with tubular bandage. The CAST trial. *Health Technol Assess.* 2009;13:iii, ix-x, 1-121.
21. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* 4th ed. Oxford University Press; 2015.
22. Noback PC, Freibott CE, Dougherty T, et al. Estimates of Direct and Indirect Costs of Ankle Fractures: A Prospective Analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;102:2166-2173.
23. Hartholt KA, van Beeck EF, Polinder S, et al. Societal consequences of falls in the older population: injuries, healthcare costs, and long-term reduced quality of life. *J Trauma.* 2011;71:748-753.
24. Cumps E, Verhagen E, Annemans L, et al. Injury rate and socioeconomic costs resulting from sports injuries in Flanders: data derived from sports insurance statistics 2003. *Br J Sports Med.* 2008;42:767-772.

Determinants of Fear of Childbirth in Pregnant Women with a History of Cesarean Delivery

Sezaryen Doğum Öyküsü Olan Gebelerde Doğum Korkusunun Belirleyicileri

Elçin Özçelik Eroğlu^{1*}, M. İrem Yıldız¹, Dilek Şahin^{2**}

¹Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Ankara, Turkey

²Ankara City Hospital Department of Obstetrics and Gynecology, University of Health Science, Turkish Ministry of Health, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: In this study, it was aimed to examine the fear of childbirth (FOC) and the factors associated with FOC in pregnant women who had a history of cesarean section in their previous pregnancies.

Materials and Methods: The study included pregnant women who were followed up in the pregnant outpatient clinic, had a history of previous cesarean section, and were between the 24th and 40th weeks of their current pregnancies. A sociodemographic and clinical information form, which included information about age, education level, current pregnancy and previous pregnancies, psychiatric and internal disease history, and sexual functions, was filled in for all pregnant women in the study. All pregnant women completed the Beck depression inventory (BDI) and Beck anxiety inventory (BAI).

Results: One hundred and thirty-one pregnant women were included in the study and 74.4% of them declared that they experienced significant FOC. It was determined that the pregnant women with FOC experienced statistically significantly more fear during vaginal examination, reported pain/contraction during sexual intercourse, expressed fear that they would experience pain/contraction during sexual intercourse and higher scores of BDI, BAI. In logistic regression analysis, it was found that education level, fear in vaginal examination, and fear of pain during sexual intercourse predicted the FOC.

Conclusion: A high rate of FOC is also seen in pregnant women with a history of cesarean section, and vaginismus is an important risk factor for FOC in these women. Questioning vaginismus in all pregnant women will contribute to both pregnancy follow-ups and decreasing the rates of elective cesarean section.

Key Words: Cesarean Section, Fear Of Childbirth, Pregnancy, Vaginismus

Öz

Amaç: Bu çalışmada önceki gebeliklerinde sezaryen doğum öyküsü olan gebelerdeki doğum korkusu ve doğum korkusu ile ilişkili etkenlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya gebe polikliniğinde takip edilen, daha önce sezaryen doğum öyküsü olan ve şimdiki gebeliklerinin 24.-40. haftaları arasında olan gebeler dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm gebeler için yaş, eğitim düzeyi, şimdiki gebelik ve önceki gebelikler ile ilgili bilgiler, psikiyatrik ve dahili hastalık öyküsü, cinsel işlevlerle ilgili bilgilerin olduğu sosyodemografik bilgi formu dolduruldu ve klinik bilgileri kaydedildi. Tüm gebeler Beck depresyon ölçeği (BDÖ), Beck anksiyete ölçeğini (BAÖ) doldurdular.

Bulgular: Çalışmaya 131 gebe dahil edildi ve %74,4'ü doğum korkusu yaşadıklarını beyan etti. Doğum korkusu yaşayan gebelerin istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla vajinal muayene sırasında korku yaşadığı, cinsel ilişki sırasında ağrı/kasılma bildirdiği ve cinsel ilişki sırasında ağrı/kasılma

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Elçin Özçelik Eroğlu

Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Ankara, Turkey

Phone: +90 505 775 87 96 E-mail: elcin.ozcelik@hacettepe.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2447-7263

Received/Geliş Tarihi: 28.06.2022 Accepted/Kabul Tarihi: 28.09.2022

*At Dr. Zekai Tahir Burak Women's Health Training and Research Hospital, Department of Psychiatry when the study was conducted.

**At Dr. Zekai Tahir Burak Women's Health Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynaecology when the study was conducted.

©Copyright 2022 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.



yaşayacağına dair korku ifade ettiği; BDÖ ve BAÖ puanlarının daha yüksek olduğu saptandı. Lojistik regresyon analizinde eğitim düzeyi, vajinal muayenede korku, cinsel ilişki sırasındaki ağrı korkusunun doğum korkusunu predikte ettiği bulundu.

Sonuç: Sezaryen öyküsü olan gebelerde de yüksek oranda doğum görülmektedir ve bu gebelerde vajinismus doğum korkusu açısından önemli bir risk faktörüdür. Vajinismusun tüm gebelerde sorgulanması hem gebelik takipleri hem de elektif sezaryen oranlarının düşürülmesine katkıda bulunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Sezaryen Doğum, Doğum Korkusu, Gebelik, Vajinismus

Introduction

Pregnancy and childbirth are the most important events in a woman's life. Women experience various emotions during their pregnancy; in addition to positive feelings about having a child, they also experience worries about themselves and their baby during pregnancy, childbirth or postpartum period. Fear of childbirth (FOC) may be present throughout the entire pregnancy, being more intense in the last trimester (1). FOC, also called tocophobia in the literature, indicates a state of anxiety beyond what is expected about what may happen at the time of birth and a clear view has not emerged as to what level it can be called a phobic reaction (2).

The frequency and severity of the FOC varies between societies (3,4). It is reported that the frequency of FOC is higher in eastern societies than in western societies (5) and the rate of FOC was found to be 42% in a study conducted in Turkey (6).

There are many risk factors for FOC, such as advanced age, low education level, low socioeconomic level, having symptoms of depression or anxiety, being nulliparous or multiparous (4,7,8). In a study, it was reported that the FOC was higher in pregnant woman who complained of pain during sexual intercourse (4). Considering that women who are afraid of experiencing pain during sexual intercourse may prefer cesarean section by avoiding vaginal delivery and it may be associated with an increase in the number of elective cesarean sections. It seems important to examine the relationship between vaginismus and FOC.

The FOC seen in pregnant women can also have many undesirable physical and psychological consequences. It has been reported that severe FOC may lead to negative consequences such as avoidance of pregnancy, termination of pregnancy, higher pain perception during delivery, an increase in the number of emergency or elective cesarean sections, postpartum depression and post-traumatic stress disorder, and problems in mother-baby attachment (9). The importance and necessity of detecting the FOC in pregnant women and appropriate intervention emerges considering the possible negative consequences.

Today, it is thought that persistent and untreated FOC may be an indication for cesarean delivery when increased rates of cesarean rate in all societies is considered (10). It is noteworthy in women who preferred cesarean delivery due to the FOC in their previous pregnancies, the FOC continued in the postpartum

period and in their subsequent pregnancies. This supports that cesarean delivery is not a solution for the FOC (11). It is important to evaluate the reasons for the choice of pregnant women who prefer cesarean section due to the increase in the number of elective cesarean sections, which is stated to be one of the important negative consequences of the FOC.

Considering that women who had a cesarean delivery in the past may also experience FOC in their current and subsequent pregnancies, it is clearly seen that these women should be evaluated in many dimensions in terms of FOC. Although there are many studies in the literature investigating the frequency and possible causes of FOC in pregnant women who are expected to give vaginal childbirth, the rate and causes of FOC have not been adequately investigated in pregnant women who know that they will also have a cesarean section in their current pregnancies due to having had a cesarean section in the past.

In this study, it was aimed to examine the FOC and the factors associated with FOC in pregnant women who had a history of cesarean section in their previous pregnancies. The hypothesis of the study is that there are several factors related with FOC in pregnant women who have a history of cesarean section in their previous pregnancies, similar to those who do not have a history of cesarean section.

Materials and Methods

Study Sample

The study included pregnant women who were followed up in the obstetric outpatient clinic of Dr. Zekai Tahir Burak Women's Health and Obstetrics Training and Research Hospital, had a history of previous cesarean section, and were between the 24th-40th weeks of their current pregnancies. The pregnant women were informed about the study. After they agreed to participate in the study they signed the informed consent form. There was no exclusion criteria in the study. The study was approved the ethics committee of Dr. Zekai Tahir Burak Women's Health Training and Research Hospital (date: 27.05.2013, approval no: 41).

Procedure

Socio-demographic information form was filled in for all pregnant women included in the study and their clinical information was recorded. The sociodemographic information form includes information about age, education level, current

pregnancy and previous pregnancies, history of psychiatric and internal diseases, and sexual functions. All pregnant women completed the Beck depression inventory (BDI) (12,13), and Beck anxiety inventory (BAI) (14,15).

Statistical Analysis

The analysis of the data was made with the SPSS 26 program and it was studied with a confidence level of 95%. Skewness and kurtosis values were calculated to examine the compliance of inventory scores, demographic and pregnancy-related variables with normal distribution. The obtained kurtosis and skewness values between +3 and -3 are considered sufficient for the normal distribution (16,17). According to the results, demographic/pregnancy-related variables and BAI and BDI scores showed normal distribution. For categorical variables, the data left blank by the pregnant women were accepted as missing data and analyzes were made accordingly. N (%) statistics are given for categorical (qualitative) variables, mean and standard deviation (mean±SD) statistics are given for numerical (quantitative) variables.

Chi-square test was used for categorical variables and t-test was used for continuous variables in the comparison of groups with and without FOC. Factors affecting FOC were analyzed with the Logistic Regression test and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

The study included 131 pregnant women who had a history of previous cesarean section, and were between the 24th-40th weeks of their current pregnancies. The mean age of the sample was 29.48 ± 5.52 . Of the women, 22.7% were under the age of 25, 25.82% were between the ages of 25-29, 31.8% were between the ages of 30-34, and 19.7% were aged 35 and over. The mean week of gestation was 32.45 ± 4.66 . The gestation week was below 32 weeks in 36.1%, between 32-36 weeks in 39.8%, and between 37-40 weeks in 24.1% of pregnant women.

There was a history of curettage in 20.0% of the pregnant women, abortion in 32.3%, and stillbirth in 12.0%. In the whole sample, there were 18 (13.5%) pregnant women who had a vaginal delivery in one of their previous pregnancies.

While pregnant women having been examined five or less times during pregnancy constitute 12% of the sample; the rate of pregnant women who had six or more examinations was 88%. 49.6% of the pregnant women stated that they had at least one vaginal examination during their follow-up, and 54.4% of the pregnant women who had a vaginal examination reported that they experienced fear during of vaginal examination. 14.5% of women received training on pregnancy and childbirth during pregnancy. Socio-demographic and pregnancy-related variables are shown in Table 1.

When pregnant women with and without FOC were compared, it was found that pregnant women with FOC experienced statistically significantly more fear during vaginal examination, reported pain/contraction during sexual intercourse, and fear of experiencing pain/contraction during

Table 1: Socio-demographic and pregnancy-related variables

| | Mean ± SD |
|---|--------------|
| Age | 29.48±5.52 |
| Duration of marriage | 97.07±45.79 |
| Gestational week | 32.45±4.66 |
| Total number of pregnancies | 3.13±1.3 |
| Number of examinations during pregnancy | 9.21±4.11 |
| Beck depression inventory | 15.3±10.23 |
| Beck anxiety inventory | 10.74±6.73 |
| | N (%) |
| Level of education | |
| Middle school and below | 65 (49.6) |
| High school and above | 66 (50.4) |
| Working status | |
| Yes | 14 (10.5) |
| No | 119 (89.5) |
| History of internal disease | |
| Yes | 32 (24.8) |
| No | 97 (75.2) |
| History of psychiatric disease | |
| Yes | 17 (13) |
| No | 114 (87) |
| Having problems in previous childbirths | |
| Yes | 40 (30.1) |
| No | 93 (69.9) |
| Having problems with the current pregnancy | |
| Yes | 54 (40.9) |
| No | 78 (59.1) |
| Vaginal examination during pregnancy | |
| Yes | 66 (49.6) |
| No | 67 (50.4) |
| Experiencing fear in the vaginal examination during pregnancy | |
| Yes | 37 (56.9) |
| No | 28 (43.1) |
| Pain/contraction during sexual intercourse | |
| Yes | 66 (50.4) |
| No | 65 (49.6) |
| Fear of pain during sexual intercourse | |
| Yes | 58 (45.7) |
| No | 69 (54.3) |
| Declaration of fear of childbirth | |
| Yes | 99 (74.4) |
| No | 34 (25.6) |
| Reasons for fear of childbirth* | |
| Possible complications with the mother | 68 (68.7) |
| Possible medical problem in the baby | 48 (48.5) |
| Other | 18 (18.2) |
| *Multiple choice question SD: Standard deviation | |

sexual intercourse ($p < 0.05$). Anxiety and depression inventory scores are significantly higher in women who are afraid of childbirth. There was no difference between the two groups in terms of other variables. The analyzes comparing the socio-demographic characteristics and pregnancy-related variables of pregnant women with and without FOC are shown in Table 2.

In the logistic regression analysis to evaluate the factors determining the FOC; level of education, fear of vaginal examination, fear of pain during sexual intercourse affect the FOC statistically significantly ($p < 0.05$). It was determined that the FOC was 11.0 times higher in those with a secondary school education level and below, 11.5 times more in those who was afraid of vaginal examination, and 28.1 times more in those who were afraid of pain during sexual intercourse. The effect of other variables on FOC was not statistically significant ($p > 0.05$) (Table 3).

Discussion

In this study, it was aimed to evaluate the risk factors associated with FOC in pregnant women with a history of cesarean section in the past. In clinical practice, it has been observed that women with a history of cesarean section in their previous pregnancies also have concerns about what may happen at the time of delivery in their subsequent pregnancies, and they have fears about childbirth. The continuation of FOC in the subsequent pregnancies of women who preferred cesarean section due to FOC coincides with these clinical observations (11).

In studies about FOC in pregnant women in many countries, including our country, the severity of FOC is evaluated using the A version scale of the WIJMA Delivery Expectation/Experience Questionnaire. Since pregnant women with a history of cesarean section in the past were not included in the sample of the study in which this questionnaire was developed, it cannot be used to evaluate the severity of FOC in this group (18,19). WIJMA-A is the only questionnaire whose validity-reliability studies have been conducted to evaluate the FOC in our country (19). The study was conducted in accordance with the original questionnaire and pregnant women with a history of cesarean section were not included in the study. Of the 131 pregnant women included in our study who had a history of cesarean section in the past, 74.4% stated that they were afraid of childbirth. Although the severity of the FOC of the pregnant women in this sample cannot be evaluated objectively, it is seen that the rate of FOC is higher than other studies conducted in Turkey (6,20).

It is stated in the literature that there are many risk factors for FOC such as advanced age, low education level, low socioeconomic level, having symptoms of depression or anxiety,

being nulliparous or multiparous (4,7,8). While it is thought that the lack of experience about childbirth in primiparous women plays a role in the FOC, it has been suggested that past negative childbirth experiences in multiparous women cause FOC in subsequent pregnancies (21,22). The high rate of FOC in this study conducted with multiparous pregnant women with a history of cesarean section may suggest that past negative experiences of cesarean section may cause FOC. However, the fact that there was no difference between the two groups with and without FOC in terms of experiencing medical problems in previous pregnancies indicates that the FOC is not related to procedures or complications during previous deliveries. Despite the previous cesarean section experience, which was perceived as uneventful by the pregnant, it comes to mind that the pregnant women who have FOC in their current pregnancies may also have experienced FOC in their previous pregnancies and may have preferred cesarean delivery because of the FOC. Although the reasons for the previous cesarean section of the pregnant women are not known in this study, it is estimated that the study population includes a group of women who preferred cesarean section in their previous pregnancies due to FOC. Continuing to have FOC in the subsequent pregnancy despite a perceived uneventful past cesarean section experience suggests that the experience of cesarean section does not have a positive effect on the FOC in subsequent pregnancies. This result seems to be compatible with studies reporting that cesarean section is not a solution for FOC (11).

Another risk factor of FOC is vaginismus. In a study, the rate of painful sexual intercourse was found to be 29.6% in the whole group and experiencing moderate to severe dyspareunia in the first intercourse in multiparous women was found to be one of the predictors of the FOC (4). Vaginismus/genital-pelvic pain/penetration disorder (DSM-5) is described as persistent or recurrent difficulty with vaginal penetration, pain during vaginal intercourse, fear of experiencing vulvovaginal pain during or where penetration is anticipated, or marked tension/contraction of the pelvic floor muscles during vaginal penetration attempt (23).

Vaginismus/genital-pelvic pain/penetration disorder is also considered as a reflex contraction of the pelvic floor muscles associated with the phobic avoidance response in situations such as vaginal delivery and vaginal examination which are thought to cause pain in addition to the one experienced during sexual intercourse (24). It is also reported that women with vaginismus may neglect their routine pregnancy examinations due to the fear of experiencing pain during vaginal examination (24), and they may prefer cesarean section at a higher rate due to the fear of experiencing pain during vaginal delivery (25-27). If vaginismus is overlooked or untreated, it may lead to a cesarean section decision without a medical indication. In

Table 2: Comparison of pregnant women with and without fear of childbirth in terms of socio-demographic characteristics, pregnancy-related variables and clinical features

| | Fear of childbirth (+) | Fear of childbirth (-) | t | p ^a |
|---|------------------------|------------------------|----------------|----------------|
| | Mean ± SD | Mean ± SD | | |
| Age | 29.36±5.51 | 30.12±5.6 | -0.691 | 0.491 |
| Marriage duration (months) | 99.15±45.11 | 93.18±48.48 | 0.654 | 0,514 |
| Gestational week | 32.73±4.52 | 31.82±5.07 | 0.974 | 0.332 |
| Number of examinations during pregnancy | 9.26±4.14 | 9.06±4.09 | 0.248 | 0.804 |
| Total number of pregnancies | 3.07±1.26 | 3.35±1.41 | -1,095 | 0.276 |
| BAI | 16.52±10.77 | 11.76±7.56 | 2,813 | 0.006* |
| BDI | 11.32±7.16 | 9.06±5.03 | 2,017 | 0.047* |
| | N (%) | N (%) | χ ² | p ^b |
| Level of education | | | | |
| Middle school and below | 50 (76.9) | 15 (23.1) | 0.298 | 0.585 |
| High school and above | 47 (71.2) | 19 (28.8) | | |
| History of internal disease | | | | |
| Yes | 21 (65.6) | 11 (34.4) | 1,169 | 0.280 |
| No | 75 (77.3) | 22 (22.7) | | |
| History of psychiatric disease | | | | |
| Yes | 12 (70.6) | 5 (29.4) | 0.017 | 0.896 |
| No | 86 (75.4) | 28 (24.6) | | |
| Curettage | | | | |
| Yes | 16 (80) | 4 (20) | 0.116 | 0.733 |
| No | 83 (73.5) | 30 (26.5) | | |
| Miscarriage | | | | |
| Yes | 29 (67.4) | 14 (32.6) | 1,136 | 0.287 |
| No | 70 (77.8) | 20 (22.2) | | |
| Vaginal delivery | | | | |
| Yes | 12 (66.7) | 6 (33.3) | 0.273 | 0.602 |
| No | 87 (75.7) | 28 (24.3) | | |
| Stillbirth | | | | |
| Yes | 11 (68.8) | 5 (31.3) | 0.063 | 0.802 |
| No | 88 (75.2) | 29 (24.8) | | |
| Vaginal examination during pregnancy | | | | |
| Yes | 52 (78.8) | 14 (21.2) | 0.889 | 0.346 |
| No | 47 (70.1) | 20 (29.9) | | |
| Experiencing fear in the vaginal examination during pregnancy | | | | |
| Yes | 33 (89.2) | 4 (10.8) | 4,624 | 0.032* |
| No | 20 (64.5) | 11 (35.5) | | |
| Education during pregnancy | | | | |
| Yes | 14 (73.7) | 5 (26.3) | 0.001 | 0.999 |
| No | 83 (74.1) | 29 (25.9) | | |
| Pain/contraction during sexual intercourse | | | | |
| Yes | 59 (89.4) | 7 (10.6) | 12,297 | <0.001* |
| No | 40 (61.5) | 25 (38.5) | | |
| Fear of pain during sexual intercourse | | | | |
| Yes | 51 (87.9) | 7 (12.1) | 8,521 | 0.004* |
| No | 44 (63.8) | 25 (36.2) | | |
| Having medical problems in previous pregnancies | | | | |
| Yes | 31 (77.5) | 9 (22.5) | 0.099 | 0.753 |
| No | 68 (73.1) | 25 (26.9) | | |
| Medical problem in current pregnancy | | | | |
| Yes | 41 (75.9) | 13 (24.1) | 0.001 | 0.999 |
| No | 58 (74.4) | 20 (25.6) | | |

a: t-test in independent groups, b: Chi-square test, BDI: Beck depression inventory, BAI: Beck anxiety inventory

Table 3: Risk factors of fear of childbirth (logistics regression analysis)

| Variable | B | se. | p | Odds ratio | 95% CI Odds | | Wald |
|--|--------|-------|---------------|------------|-------------|---------|-------|
| | | | | | Lower | Higher | |
| Age | -0.601 | 0.631 | 0.341 | 0.548 | 0.159 | 1,888 | 0.907 |
| Marriage duration (months) | 0.349 | 0.512 | 0.495 | 1,418 | 0.520 | 3,865 | 0.466 |
| Gestational week | -0.365 | 0.518 | 0.481 | 0.694 | 0.251 | 1,916 | 0.497 |
| Total number of pregnancies | -0.293 | 0.547 | 0.592 | 0.746 | 0.255 | 2,179 | 0.287 |
| BAI | 0.892 | 0.652 | 0.171 | 2,440 | 0.680 | 8,751 | 1,874 |
| BDI | -0.005 | 0.841 | 0.995 | 0.995 | 0.191 | 5,177 | 0.000 |
| Education level (Secondary school and below) | 2,402 | 1,109 | 0.030* | 11,041 | 1,257 | 96,978 | 4,693 |
| History of internal disease (Yes) | 0.695 | 1,055 | 0.510 | 2,004 | 0.253 | 15,853 | 0.434 |
| Problem in current pregnancy (Yes) | -1,350 | 0.926 | 0.145 | 0.259 | 0.042 | 1,592 | 2,126 |
| Fear of vaginal examination (Yes) | 2,445 | 1,143 | 0.032* | 11,525 | 1,226 | 108,309 | 4,573 |
| Pain/contraction during sexual intercourse (Yes) | -1,487 | 1,214 | 0.221 | 0.226 | 0.021 | 2,441 | 1,500 |
| Fear of pain during sexual intercourse (Yes) | 3,337 | 1,432 | 0.020* | 28,130 | 1,700 | 465,453 | 5,432 |

*p<0.05, BDI: Beck depression inventory, BAI: Beck anxiety inventory, CI: Confidence interval

this study, it was determined that the rates of fear of vaginal examination during pregnancy, pain during sexual intercourse, contraction and fear of pain during sexual intercourse were higher in those with FOC. In addition, it was determined that experiencing pain during vaginal examination and fear of experiencing pain during sexual intercourse were the predictors of FOC. The fact that vaginismus-related conditions were seen at a higher rate in pregnant women and that these factors were predictors of FOC in this study suggests that these pregnant women may have preferred cesarean section in their previous pregnancies because of fear of vaginal delivery. This reveals the importance of screening for vaginismus symptoms in pregnant women. In addition, the importance of considering vaginismus should not be overlooked in pregnant women who do not come for pregnancy follow-ups and who show avoidance behavior related to vaginal examination.

When the pregnant women with and without FOC were compared, it was observed that depression and anxiety scores were higher in those with FOC. It has been stated in the literature that high depression and anxiety scores are risk factors for FOC (28). Another risk factor reported to be associated with FOC in the literature is low education level (29) and it was found that the level of education is a predictor of the FOC in pregnant women with secondary school and below education in this study.

Study Limitations

The limitations of the study include not knowing the indications for cesarean section in previous pregnancies and not conducting a psychiatric evaluation with the pregnant women in order to diagnose vaginismus.

Conclusion

Considering the results of the study, it is seen that pregnant women with a history of cesarean section have a high rate of FOC and similar risk factors as those without a history of cesarean section. For this reason, it is important to question the FOC in all pregnant women, regardless of the planned delivery method, and to try to determine the factors that cause and maintain the FOC. Although there is a new scale which was developed to evaluate the FOC by including pregnant women with a history of cesarean section (10), in our country there is no valid and reliable scale evaluate the FOC in pregnant women with a history of cesarean section. For future studies, it seems important to introduce new scales into Turkish that will guide the evaluation of FOC in pregnant women with a history of cesarean section.

Another important finding of this study that the high rate of FOC was related with vaginismus in pregnant women who know that they will have a cesarean section because of history of previous cesarean section. This reveals the importance of questioning the symptoms of vaginismus in pregnant women who preferred cesarean section in their past or current pregnancies. Diagnosing vaginismus in pregnant women who may have had an elective cesarean section in their previous pregnancies to avoid vaginal delivery may not only enable the treatment of this sexual dysfunction, but also provide support for pregnant women who may neglect routine pregnancy examinations in order to avoid vaginal examination due to fear of pain, and enable them to have regular pregnancy follow-up.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved the ethics committee of Dr. Zekai Tahir Burak Women's Health Training and Research Hospital (date: 27.05.2013, approval no: 41).

Informed Consent: After they agreed to participate in the study they signed the informed consent form.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: E.Ö.E., M.İ.Y., Concept: E.Ö.E., M.İ.Y., D.Ş., Design: E.Ö.E., M.İ.Y., D.Ş., Data Collection or Processing: E.Ö.E., M.İ.Y., Analysis or Interpretation: E.Ö.E., M.İ.Y., D.Ş., Literature Search: E.Ö.E., M.İ.Y., Writing: E.Ö.E., M.İ.Y., D.Ş.

Conflict of Interest: The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Financial Disclosure: The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

- Koyuncu SB, Bülbül M. The impact of yoga on fear of childbirth and childbirth self-efficacy among third trimester pregnant. *Complement Ther Clin Pract.* 2021;44:101438.
- Slade P, Balling K, Sheen K, et al. Establishing a valid construct of fear of childbirth: findings from in-depth interviews with women and midwives. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19:96.
- Lukasse M, Schei B, Ryding EL, et al. Prevalence and associated factors of fear of childbirth in six European countries. *Sexual% Reproductive Healthcare.* 2014;5:99-106.
- Mortazavi F, Agah J. Childbirth fear and associated factors in a sample of pregnant Iranian women. *Oman Medical Journal.* 2018;33:497-505.
- O'Connell MA, Leahy-Warren P, Kenny LC, et al. The prevalence and risk factors of fear of childbirth among pregnant women: A cross-sectional study in Ireland. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 2109;98:1014-1023.
- Gökçe İsbir G, Serçekeuş P, Yenil K, et al. The prevalence and associated factors of fear of childbirth among Turkish pregnant women. *J Reprod Infant Psychol.* 2022;28:1-16.
- Storksens HT, Eberhard-Gran M, Garthus-Niegel S, et al. Fear of childbirth; the relation to anxiety and depression. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 2012;91:237-242.
- Rouhe H, Salmela-Aro K, Halmesmaki E, et al. Fear of childbirth according to parity, gestational age, and obstetric history. *BJOG.* 2009;116:67-73.
- Phunymmalee M, Buayaem T, Boriboonhirunsarn D. Fear of childbirth and associated factors among low-risk pregnant women. *J Obstet Gynaecol.* 2019;39:763-767.
- Fairbrother N, Collardeau F, Albert A, et al. Screening for Perinatal Anxiety Using the Childbirth Fear Questionnaire: A New Measure of Fear of Childbirth. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:2223.
- Hildingsson I, Nilsson C, Karlstrom A, et al. A longitudinal survey of childbirth-related fear and associated factors. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2011;40:532-543.
- Beck AT. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatr.* 1961;4:561-571.
- Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliliği. *Psikoloji Dergisi.* 1987;3-13.
- Beck AT, Epstein N, Brown G, et al. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* 1998;56:893-897.
- Ulusoy M, Hisli Şahin N, Erkmn H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric properties. *Journal of Cognitive Psychotherapy.* 1998;12:163-172.
- Hopkins KD, Weeks DL. Tests for normality and measures of skewness and kurtosis: Their place in research reporting. *Educational and Psychological Measurement.* 1990;50:717-719.
- DeCarlo LT. On the meaning and use of kurtosis. *Psychological Methods.* 1997;2:292-307.
- Wijma K, Wijma B, Zar M. Psychosomatic aspects of W-DEQ: A new questionnaire for measurement of fear of childbirth. *Journal of Psychosomatic Obstetric and Gynecology.* 1998;9:84-97.
- Korukcu O, Kukulu K, Firat MZ. The reliability and validity of the Turkish version of the Wijma Delivery Expectancy/Experience Questionnaire (W-DEQ) with pregnant women. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2012;19:193-202.
- Deliktaş A, Kukulu K. Pregnant women in Turkey experience severe fear of childbirth: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Transcultural Nursing.* 2019;30:501-511.
- Mohamamdirizi S, Mohamadirizi M, Mohamadirizi S. The comparison of fear of childbirth and sense of coherence among low-risk and high-risk pregnancy women. *Journal of Eduaiton and Health Promotion.* 2018; 27:143.
- Wigert H, Nilsson C, Dencker A, et al. Women's experiences of fear of childbirth: a metasynthesis of qualitative studies. *Int J Qual Stud Health Well-being.* 2020;15:1704484.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edn.* Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013 [dsm.psychiatryonline.org]. Accessed 1 June 2013.
- Achour R, Koch M, Zgueb Y, et al. Vaginismus and pregnancy: epidemiological profile and management difficulties. *Psychol Res Behav Manag.* 2019;12:137-143.
- Goldsmith T, Levy A, Sheiner E. Vaginismus as an independent risk factor for cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22:863-866.
- Nguyen RHN, Stewart EG, Harlow BL. A population-based study of pregnancy and delivery characteristics among women with vulvodinia. *Pain Ther.* 2012;1:2.
- Möller L, Josefsson A, Bladh M, et al. Reproduction and mode of delivery in women with vaginismus or localised provoked vestibulodynia: a Swedish register-based study. *BJOG.* 2015;122:329-334.
- Molgora S, Fenaroli V, Prino LE, et al. Fear of childbirth in primiparous Italian pregnant women: The role of anxiety, depression, and couple adjustment. *Women Birth.* 2018;31:117-123.
- Laursen M, Hedegaard M, Johansen C. Fear of childbirth: predictors and temporal changes among nulliparous women in the Danish National Birth Cohort. *Danish National Birth Cohort. BJOG.* 2008;115:354-360.

The Relationship Between Serum IL-6 Level and Mean Platelet Volume with the Disease Severity in Pediatric Patients with Henoch Schönlein Purpura

Henoch Schönlein Purpuralı Pediatrik Hastalarda Serum IL-6 Düzeyi ve Ortalama Trombosit Hacmi ile Hastalık Şiddeti Arasındaki İlişkisi

© Kübra Aykaç¹, © Nilgün Çakar²

¹Ankara Child Health and Diseases Hematology and Oncology Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Diseases, Ankara, Turkey

²Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Rheumatology and Nephrology, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: Henoch-Schönlein purpura (HSP) which is the most common childhood vasculitis, causes mortality that is generally related with severe renal and gastrointestinal symptoms. The present study aimed to investigate the relationship between serum interleukin (IL)-6 and mean platelet volume (MPV) levels and disease severity in pediatric patients.

Materials and Methods: HSP was diagnosed based on the EULAR/PRINTO/PRES criteria. Age, gender, season of disease onset, and the presence and type of infection before the attack were recorded. Systemic involvement for each patient was evaluated from the medical history, physical examination, and laboratory tests.

Results: A total of 85 patients between 2-17 years of age (median age: 8 years) were included in the study. All patients had the typical purpuric rash, with 71.8%, 74.1%, and 31.8% displaying joint, gastrointestinal system (GIS), and renal involvement, respectively. IL-6 levels were increased in 61.1%, 55.6%, and 63.3% of patients with renal, GIS, and joint involvement, respectively. MPV levels were decreased in 40.7%, 49.2%, and 49.2% of patients with renal, GIS, and joint involvement, respectively. IL-6 and MPV levels were not significantly different ($p>0.05$) between patients with and without renal, joint, or gastrointestinal involvement.

Conclusion: There was no prognostic relationship between MPV or serum IL-6 levels at the initial diagnosis and GIS or renal involvement in HSP. Further studies are needed to determine the relationship between inflammatory cytokines and HSP.

Key Words: Henoch-Schönlein Purpura, Interleukin-6, Mean Platelet Volume

Öz

Amaç: Çocukluk çağı vaskülitlerinin en sık görüleni olan Henoch-Schönlein purpurası (HSP), genellikle şiddetli böbrek ve gastrointestinal semptomlarla ilişkili mortaliteye neden olur. Bu çalışmada, pediatrik hastalarda serum interlökin (IL)-6 ve ortalama trombosit hacmi (MPV) düzeyleri ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkinin araştırılmaktadır.

Gereç ve Yöntem: EULAR/PRINTO/PRES kriterlerine göre HSP tanısı konuldu. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalığın başladığı mevsim ve önceki enfeksiyon varlığı ve türü kaydedildi. Her hasta için sistemik tutulum tıbbi hikaye, fizik muayene ve laboratuvar testleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 2-17 yaş arasında (ortanca yaş: 8 yıl) 85 hasta dahil edildi. Tüm hastalarda tipik purpurik döküntü vardı. Eklem tutulumu %71,8, gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu %74,1 ve renal tutulum %31,8 oranında tespit edildi. Renal, GİS ve eklem tutulumu olan hastaların sırasıyla %61,1, %55,6 ve %63,3'ünde IL-6 seviyeleri yükselmiştir. Böbrek, GİS ve eklem tutulumu olan hastaların sırasıyla %40,7'sinde, %49,2'sinde ve %49,22'sinde MPV seviyeleri düşmüştür. IL-6 ve MPV düzeyleri böbrek, eklem veya gastrointestinal tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$).

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Kübra Aykaç

Ankara Child Health and Diseases Hematology and Oncology Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Diseases, Ankara, Turkey

Phone: +90 533 922 00 87 E-mail: kubraklnc.kk@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0974-4765

Received/Geliş Tarihi: 22.03.2022 Accepted/Kabul Tarihi: 20.09.2022

©Copyright 2022 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.



Sonuç: HSP'de başlangıç tanısında MPV veya serum IL-6 seviyeleri ile GIS veya böbrek tutulumu arasında prognostik ilişki yoktu. Enflamatuvar sitokinler ve HSP arasındaki ilişkiyi belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Henoch-Schönlein Purpurası, Interlökin-6, Ortalama Trombosit Hacmi

Introduction

Henoch-Schönlein purpura (HSP) is a systemic small-vessel vasculitis characterized by purpuric rash, arthritis, nephritis, and gastrointestinal symptoms. It is the most common cause of non-thrombocytopenic purpura in childhood, with a community incidence of approximately 13.5-18/100,000 (1,2). HSP is reported to be triggered by infectious agents (e.g., beta-hemolytic streptococci), drugs, food, and insect bites (1,3-6). The most common, prominent sign is non-thrombocytopenic palpable purpura, particularly on the lower extremities. Severe early gastrointestinal system (GIS) and late renal system involvement are the primary factors contributing to the mortality and morbidity of HSP (7).

Although the exact etiopathogenesis of HSP is still unclear, research has focused on the potential roles of tumor necrosis factor (TNF), free oxygen radicals, leukotrienes, prostanoids, vascular cell adhesion molecules, and the C5b-9 terminal complement complex. The complement system is known to be activated by various antigenic stimuli. Activated neutrophils release free oxygen radicals and proteinases, which damage the vascular wall and tissues. Studies have shown that proinflammatory cytokines also play a role in activating the complement system. Increased levels of TNF- α and interleukin (IL)-6 have been observed in children during the acute phase of HSP as compared to healthy controls (2,8-10). This study aimed to investigate whether IL-6 and mean platelet volume (MPV) levels were associated with GIS and renal system involvement in HSP patients.

Materials and Methods

This retrospective cohort study was performed on HSP patients under 18 years of age at Ankara Child Health and Diseases Hematology and Oncology Training and Research Hospital in Turkey and approved by the local ethical committee, performed according to the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines (13.3.2011-2011/51). We obtained written informed consent from all participants. The HSP diagnosis was based on the EULAR/PRINTO/PRES criteria (11).

Data Collection and Analysis

Patient clinical and demographic data were collected, including age, sex, the season of disease onset, and the presence and type of infection before the attack. Systemic involvement

in each patient was evaluated from the medical history, physical examination, and laboratory tests. Normal MPV, CRP, and IL-6 levels were designated as 6.9-10 fL, 0-1.8 mg/dL, and <5.4 pg/mL, respectively. IL-6 levels were measured via immunoluminometric assay.

HSP nephritis patients were classified by the initial clinical presentation into five grades using a modified Meadow classification: grade 1, microscopic hematuria; grade 2, persistent mild proteinuria (<20 mg/m²/h) and/or hematuria; grade 3, nephritic syndrome (hematuria, low glomerular filtration rate, oliguria, hypertension, edema); grade 4, nephrotic syndrome (proteinuria >40 mg/m²/h, hypoalbuminemia, hyperlipidemia, edema); and grade 5, mixed nephritic-nephrotic syndrome. Indications for renal biopsy were persistent proteinuria, persistent hematuria, nephrotic or nephritic syndrome, or hematuria with renal failure (12). Renal biopsies were graded in increasing severity from I to V according to the International Study of Kidney Disease in Children classification system (13).

Statistical Analysis

We compared the data of the patient groups regarding their demographic, clinical characteristics and outcomes. All statistical analyses were performed using SPSS version 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive statistics were used to summarize the participants' baseline characteristics, including medians, and interquartile ranges for continuous variables and frequency distributions for categorical variables. P-values were calculated using the chi-square or Fisher's exact tests for categorical variables and the Student's t-test or Mann-Whitney U tests for continuous variables according to the normality assumption to evaluate the relationship between urinary protein content and serum factor and renal impairment in HSP patients. A p-value of <0.05 was regarded as indicative of statistical significance.

Results

A total of 85 patients between 2-17 years of age (median age: 8 years) were included in the study, of which 46 (54.1%) were male and 39 (45.9%) were female (Table 1). All patients had the typical purpuric rash, with 5 (5.8%) showing scalp edema and 61 (71.8%), 63 (74.1%), and 27 (31.8%) displaying joint, GIS, and renal involvement, respectively (Table 1). Of the 27 patients with HSP nephritis, 7 (25.9%) were grade 1, 14 (51.8%) were grade 2, and 6 (22.2 %) were grade 4 according to the modified Meadow's criteria. The six children assigned as grade 4 underwent renal biopsy, which classified 5 (83.3%) of them as grade 2 and confirmed 1 (16.6 %) as grade 4.

C-reactive protein (CRP) and IL-6 levels were increased in 34 (40%) and 38 (53.5%) of the patients, respectively, while 40 (47.1%) patients had decreased MPV. At the time of diagnosis, when leucocyte count and serum IL-6, CRP, and MPV levels were evaluated, only the serum leukocyte count and CRP level were positively correlated ($r=0.223$; $p=0.03$). Urinary protein content did not correlate ($p>0.05$) with leucocyte count or serum IL-6, CRP, and MPV levels. Although patients with and without joint involvement showed significant differences in the rate of leukocytosis ($p=0.01$) and CRP levels ($p=0.02$), these parameters did not significantly differ ($p=0.05$) for patients with or without renal or GIS involvement.

The median (minimum-maximum) IL-6 levels in patients with renal, GIS, or joint involvement were 5.6 pg/mL (0-30 pg/mL), 5.7 pg/mL (0-45 pg/mL), and 6.8 pg/mL (0-45 pg/mL), respectively. Patients without renal, GIS, or joint involvement had IL-6 levels of 6.5 pg/mL (0-45 pg/mL), 4 pg/mL (0-16.8 pg/mL), and 1 pg/mL (0-39 pg/mL), respectively. The median (minimum-maximum) MPV levels in patients with renal, GIS, or joint involvement were 7.4 fL (5.4-9.1 fL), 6.9 fL (5.3-9.3 fL), and 6.9 fL (5.3-10 fL), respectively. Patients without renal, GIS, or joint involvement had MPV levels of 6.8 fL (5.3-10 fL), 7.2 fL (5.4-10 fL), and 7 fL (5.9-9 fL), respectively (Figure 1). IL-6 and MPV levels did not significantly differ ($p>0.05$) between

Table 1: Demographic and clinical data of patients with Henoch Schönlein purpura

| | Total patients (n=85) | Patients with renal involvement (n=27) | Patients without renal involvement (n=58) | p-value |
|--|-----------------------|--|---|-------------|
| Age (years) (median, min-max) | 8 (2-17) | 9 (2-18) | 8 (2-17) | 0.21 |
| Sex, male/female | 46/39 | 17/10 | 29/29 | 0.26 |
| Seasonal pattern (%) | | | | |
| Spring | 21 (24.7) | 7 (25.9) | 14 (24.1) | 0.94 |
| Winter | 23 (27.1) | 8 (29.6) | 15 (25.9) | |
| Autumn | 29 (34.1) | 9 (33.3) | 20 (34.5) | |
| Summer | 12 (14.1) | 3 (11.1) | 9 (15.5) | |
| Possible etiological factors (n, %) | | | | |
| Respiratory tract infections | 51 (64) | 15 (55.6) | 36 (62) | 0.70 |
| Acute gastroenteritis | 3 (3.5) | 2 (7.4) | 1 (1.7) | NA |
| Drug usage | 2 (2.3) | 0 | 2 (3.4) | NA |
| Urinary tract infection | 2 (2.3) | 2 (7.4) | 0 | NA |
| Epstein-Barr virus infection | 1 (1.1) | 1 (3.7) | 0 | NA |
| No factor | 26 (30.5) | 7 (25.9) | 19 (32.7) | 0.52 |
| Clinical features (n, %) | | | | |
| Cutaneous lesions | 85 (100) | 27 (100) | 58 (100) | NA |
| Palpable purpura | 85 (100) | 27 (100) | 58 (100) | NA |
| Scalp edema | 5 (5.8) | 1 (3.7) | 4 (6.9) | 0.81 |
| Gastrointestinal involvement | 63 (74.1) | 21 (77.8) | 42 (72.4) | 0.59 |
| Abdominal pain | 63 (74.1) | 21 (77.8) | 42 (72.4) | 0.59 |
| Melena/positive stool guaiac test | 25 (29.4) | 7 (25.9) | 18 (31) | 0.09 |
| Joint involvement | 61 (71.8) | 19 (70.4) | 42 (72.4) | 0.84 |
| Laboratory findings (median, min-max) | | | | |
| IL-6 (pg/mL) | 5.6 (0-45) | 5.6 (0-30) | 6.5 (0-45) | 0.88 |
| WBC ($10^3/\mu\text{L}$) | 11 (5-21.7) | 10.8 (7-20) | 11.4 (5-21.7) | 0.74 |
| Platelet ($10^3/\mu\text{L}$) | 346 (112-899) | 333 (156-654) | 363 (112-899) | 0.37 |
| Mean platelet volume (fL) | 6.9 (5.3-10) | 7.4 (5.4-9.1) | 6.8 (5.3-10) | 0.55 |
| Hemoglobin (g/dL) | 13 (7.7-17.1) | 12.8 (8.3-17.1) | 13.1 (7.7-16.6) | 0.08 |
| Sedimentation (mm/h) | 28 (0-13) | 35 (0-99) | 28 (8-133) | 0.40 |
| C-reactive protein (mg/dL) | 1.2 (0-21) | 0.9 (2-12) | 1.5 (0-21) | 0.22 |
| Urea (mg/dL) | 23 (9.6-146) | 24 (9.6-146) | 23 (13-42) | 0.21 |
| Creatinin (mg/dL) | 0.3 (0.2-0.9) | 0.4 (0.2-0.9) | 0.3 (0.2-0.9) | 0.10 |

IL-6: Interleukin-6, WBC: White blood cell, min: Minimum, max: Maximum, NA: Not applicable

patients with and without renal, GIS, or joint involvement (Table 2). Furthermore, these levels were not significantly different ($p>0.05$) when considering the grade of renal involvement (Table 3).

Of the 85 patients, 11 (12.9%) received supportive care, 33 (38.8%) received non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), 30 (35.8%) were treated with steroids, and 8 (9.4%) received both steroids and NSAIDs. One patient with severe renal involvement was treated with pulse steroid and pulse cyclophosphamide. The two remaining patients had severe GIS involvement and were treated with pulse steroid and plasmapheresis or with pulse steroid, pulse cyclophosphamide, and plasmapheresis.

Discussion

HSP is an acute, systemic vasculitis of unknown etiology, although several studies have implicated cytokines in its pathogenesis (14-16). The role of IL-6 in HSP renal, GI, and joint involvement has been of particular interest (17-21). IL-6 which is a cytokine important for inducing the fever response, stimulates the production of acute-phase proteins and induces leukocytosis, fever, and angiogenesis, can be released from vascular endothelial cells to initiate and propagate the inflammatory response. Once the inflammatory mechanisms are activated, IL-6 facilitates autoimmune phenomena and amplifies acute inflammation (22). Besbas et al. (17) reported a significant increase in TNF, IL-6, and IL-1 levels in HSP-patient skin specimens. Serum IL-6 levels were also found to be significantly higher during the acute stage of HSP and lower in patients with glomerulonephritis or gastrointestinal hemorrhage (23). Interestingly, Rostoker et al. (20) observed that the serum IL-6 levels of HSP patients did not correlate with proteinuria. In our study, IL-6 levels were increased in

53.5% of the HSP patients; however, there was no significant prognostic relationship between the serum IL-6 level at the initial diagnosis and GIS or renal involvement. These findings may reflect differences between serum and local tissue concentrations of IL-6. Serum concentration is likely not representative of cytokine production rate or local tissue concentration. Moreover, serum cytokine levels are influenced by a variety of interactions involving cytokines, their specific receptors, the soluble receptor fraction, and antagonists (18,24,25).

HSP is characterized by inflammation of small blood vessels via leukocytic infiltration of tissue, hemorrhage, and ischemia. Platelet activation plays a major role in the pathophysiology of diseases presenting with thrombosis and inflammation (26). Platelet volume is known to be correlated with platelet activation and function, with smaller platelets displaying decreased functional capabilities (27,28). Although there are limited studies investigating the role of MPV in HSP etiopathogenesis, decreased MPV levels have been suggested to be involved in HSP-related inflammation (29). Makay et al. (30) reported that low MPV levels could contribute to gastrointestinal bleeding in HSP. MPV has also been suggested to be a useful marker for identifying active disease in HSP patients (31). However, other studies did not observe similar dependencies, and findings concerning the importance of MPV in other inflammatory diseases are conflicting (10,32). Our study found no relationship between decreased MPV levels and GIS or renal involvement in HSP patients.

Study Limitations

Several limitations affect the generalizability of our findings. As the study was performed in a single center, the number of participants was limited. Additionally, there was no healthy control group. Finally, we were unable to evaluate IL-6 levels in

Table 2: IL-6 levels (pg/mL) and MPV (fL) in groups with or without system involvement

| | Renal involvement | | | GIS involvement | | | Joint involvement | | |
|-------------------------------|-------------------|--------------|---------|-----------------|--------------|---------|-------------------|-----------|---------|
| | Yes | No | p-value | Yes | No | p-value | Yes | No | p-value |
| IL-6 (pg/mL) median (min-max) | 5.6 (0-30) | 5.6 (0-45) | 0.88 | 5.7 (0-45) | 4 (0-16.8) | 0.33 | 6.8 (0-45) | 1 (0-39) | 0.27 |
| MPV (fL) median (min-max) | 7.4 (5.4-9.1) | 6.8 (5.3-10) | 0.55 | 6.9 (5.3-9.3) | 7.2 (5.4-10) | 0.21 | 6.9 (5.3-10) | 7 (5.9-9) | 0.50 |

IL-6: Interleukin-6, MPV: Mean platelet volume, GIS: Gastrointestinal system

Table 3: IL-6 levels (pg/mL) and MPV (fL) in groups according to the grade of renal involvement

| | Patients without renal involvement (n=58) | Grade 1 renal involvement (n=7) | Grade 2 renal involvement (n=14) | Grade 4 renal involvement (n=6) | p-value |
|--|---|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------|
| Laboratory findings (median, min-max) | | | | | |
| IL-6 (pg/mL) | 6.5 (0-45) | 5.7 (2.4-30) | 3.9 (0-12) | 6 (4.5-7.6) | 0.83 |
| Mean platelet volume (fL) | 6.8 (5.3-10) | 7.7 (6.8-9.1) | 6.8 (5.4-8,1) | 7 (5.4-8.3) | 0.09 |

IL-6: Interleukin-6, MPV: Mean platelet volume, min: Minimum, max: Maximum

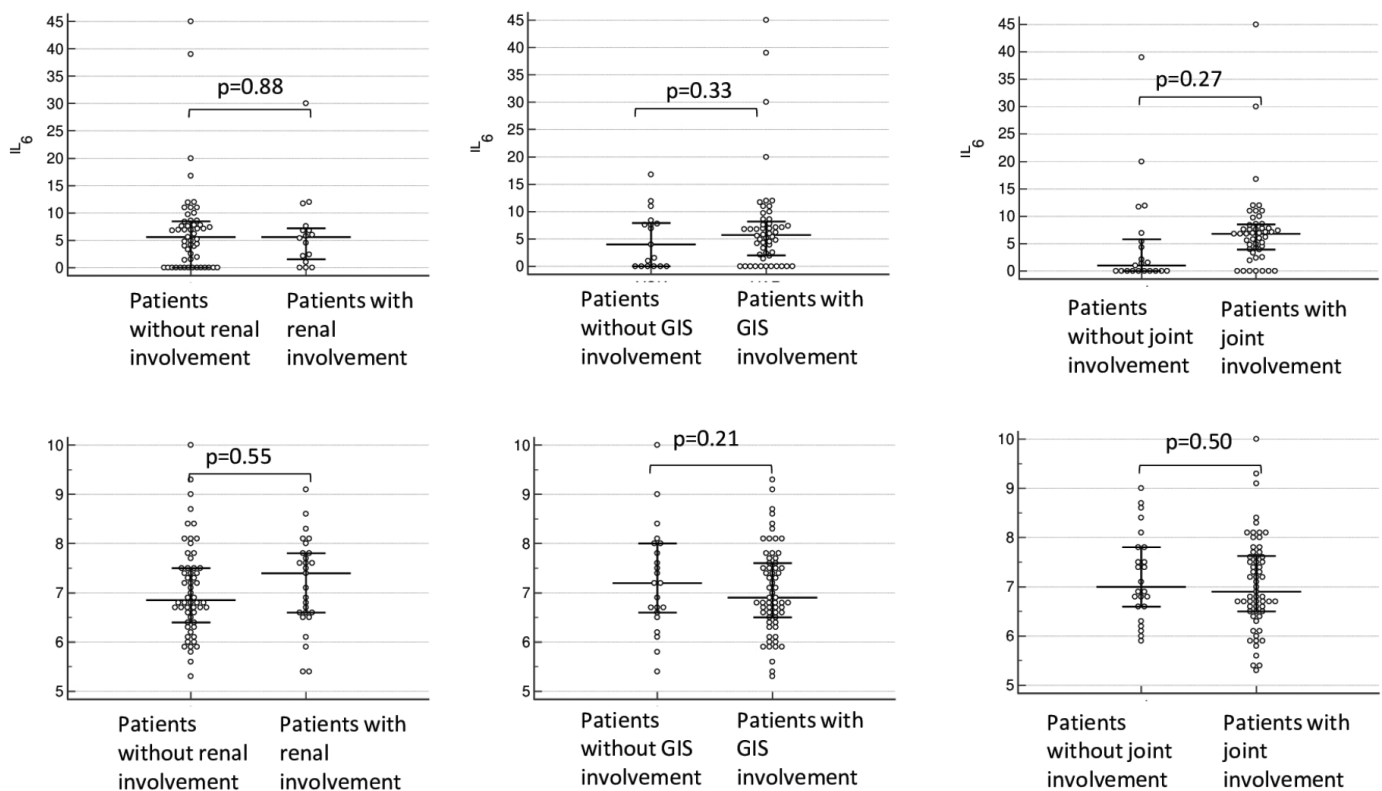


Figure 1: IL-6 levels (pg/mL) and MPV (fL) in groups according to system involvement. There was no statistically significant difference between groups ($p>0.05$).

IL-6: Interleukin-6, MPV: Mean platelet volume, GIS: Gastrointestinal system

sequential blood samples during the follow-up period and upon completion of the treatment.

Conclusion

In conclusion, this study found no prognostic relationship between MPV or serum IL-6 levels at the initial diagnosis and GIS or renal involvement in HSP. Due to the possibility of differences between serum and local tissue concentrations of IL-6, physicians should take account the clinical status of patients than laboratory results.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ankara Child Health and Diseases Hematology and Oncology Training and Research Hospital in Turkey and approved by the local ethical committee, performed according to the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines (2011/51, 3.03.2011).

Informed Consent: We obtained written informed consent from all participants.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: K.A., Concept: K.A., Design: K.A., N.Ç., Data Collection or Processing: K.A., Analysis or Interpretation: K.A., N.Ç., Literature Search: K.A., N.Ç., Writing: K.A., N.Ç.

Conflict of Interest: All the authors declare no competing interest in this manuscript.

Financial Disclosure: The authors declare that we have not received any financial support to perform this study.

References

- Kraft DM, Mckee D, Scott C. Henoch-Schönlein purpura: a review. *Am Fam Physician.* 1998;58:405-411.
- Dillon MJ. Henoch-Schönlein purpura (treatment and outcome). *Cleve Clin J Med.* 2002;69 Suppl 2:SII121-SII123.
- Trapani S, Micheli A, Grisolia F, et al. Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35:143-153.
- Yano S. Henoch-Schönlein purpura associated with pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex. *Intern Med.* 2004;43:843-845.
- Pimentel MI, Vasconcellos Ede C, Cerbino-Neto J. Henoch-Schönlein purpura following influenza A H1N1 vaccination. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011;44:531.

6. Inal A, Yılmaz M, Kendirli SG, et al. Henoch-Schönlein purpurası tanısı alan çocukların klinik özellikleri. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2009;31:153-161.
7. Arslan Ş, Saatçi Ü. Henoch-Schönlein Purpurası. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1995;2:165-174.
8. Ralli M, Campo F, Angeletti D, et al. Pathophysiology and therapy of systemic vasculitides. *EXCLI J*. 2020;19:817-854.
9. Topaloglu R, Sungur A, Baskin E, et al. Vascular endothelial growth factor in Henoch-Schonlein purpura. *J Rheumatol*. 2001;28:2269-2273.
10. Jaszczura M, Góra A, Grzywna-Rozenek E, et al. Analysis of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio and mean platelet volume to platelet count ratio in children with acute stage of immunoglobulin A vasculitis and assessment of their suitability for predicting the course of the disease. *Rheumatol Int*. 2019;39:869-878.
11. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:798-806.
12. Meadow SR, Glasgow EF, White RH, et al. Schönlein-Henoch nephritis. *Q J Med*. 1972;41:241-258.
13. Counahan R, Winterborn MH, White RH, et al. Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children. *Br Med J*. 1977;2:11-14.
14. Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2:619-626.
15. Mahajan N, Kapoor D, Bisht D, et al. Levels of interleukin-18 and endothelin-1 in children with Henoch-Schönlein purpura: a study from northern India. *Pediatr Dermatol*. 2013;30:695-699.
16. Sun DQ, Zhang QY, Dong ZY, et al. [Levels of IL-12 produced by dendritic cells and changes of TH1/TH2 balance in children with Henoch-Schonlein purpura]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2006;8:307-310.
17. Besbas N, Saatci U, Ruacan S, et al. The role of cytokines in Henoch Schonlein purpura. *Scand J Rheumatol*. 1997;26:456-460.
18. Yuan L, Wang Q, Zhang S, et al. Correlation between serum inflammatory factors TNF- α , IL-8, IL-10 and Henoch-Schonlein purpura with renal function impairment. *Exp Ther Med*. 2018;15:3924-3928.
19. Del Vecchio GC, Penza R, Altomare M, et al. Cytokine pattern and endothelium damage markers in Henoch-Schönlein purpura. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2008;30:623-629.
20. Rostoker G, Rymer JC, Bagnard G, et al. Imbalances in serum proinflammatory cytokines and their soluble receptors: a putative role in the progression of idiopathic IgA nephropathy (IgAN) and Henoch-Schönlein purpura nephritis, and a potential target of immunoglobulin therapy? *Clin Exp Immunol*. 1998;114:468-476.
21. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, et al. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism is associated with severe renal involvement and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol*. 2002;29:1404-1407.
22. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, et al. Interleukin 8 gene polymorphism is associated with increased risk of nephritis in cutaneous vasculitis. *J Rheumatol*. 2002;29:2367-2370.
23. Lin CY, Yang YH, Lee CC, et al. Thrombopoietin and interleukin-6 levels in Henoch-Schönlein purpura. *J Microbiol Immunol Infect*. 2006;39:476-482.
24. Sayinalp N, Özcebe OI, Özdemir O, et al. Cytokines in Behçet's disease. *J Rheumatol*. 1996;23:321-322.
25. Gehr G, Braun T, Lesslauer W. Cytokines, receptors, and inhibitors. *Clin Invest*. 1992;70:64-69.
26. Gasparyan AY, Ayyazyan L, Mikhailidis DP, et al. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011;17:47-58.
27. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, et al. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res*. 1983;32:443-460.
28. Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, et al. Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function. *Br J Haematol*. 1982;50:509-519.
29. Varol E. Mean platelet volume and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with Henoch-Schonlein purpura. *Rheumatol Int*. 2014;34:1329-1330.
30. Makay B, Türkyılmaz Z, Duman M, et al. Mean platelet volume in Henoch-Schönlein purpura: relationship to gastrointestinal bleeding. *Clin Rheumatol*. 2009;28:1225-1228.
31. Shi X, Li WC, Mo LJ, et al. Altered mean platelet volume in children with Henoch-Schonlein purpura and its association with disease activity. *Ann Clin Biochem*. 2018;55:368-372.
32. Ekinci RMK, Balci S, Sari Gokay S, et al. Do practical laboratory indices predict the outcomes of children with Henoch-Schönlein purpura? *Postgrad Med*. 2019;131:295-298.

Work Characteristics and Axial Spondyloarthritis: Evaluation from a Broad Perspective with Clinical, Laboratory, Radiography and Ultrasonography

Çalışma Koşulları ve Aksiyel Spondiloartrit: Klinik, Laboratuvar, Radyoloji ve Ultrasonografi Yöntemleri ile Geniş Bir Perspektiften Değerlendirilmesi

© Nuray Gülgönül, © Ebru Karaca Umay, © Bilge Kesikburun, © Fatma Hülya Şahin, © Rabia Sökmen

University of Health Sciences Turkey, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Clinic of Physical Therapy and Rehabilitation, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: The aim of this study is to investigate the effect of work conditions that require physical performance on axial spondyloarthritis with clinical, laboratory and radiological measurements. In addition, the performance of ultrasonographic examination in showing the effect of work characteristics on enthesopathy was evaluated.

Materials and Methods: The present study is a single-center cross-sectional analysis conducted on 51 axial spondyloarthritis (axSpA) patients who were diagnosed according to the Assessment of Spondyloarthritis International Society criteria between October 2020 and December 2020 (24 females, 27 males, mean age: 46.98±9.30 years, 15 ankylosing spondylitis patients, 36 nr-axSpA). Demographic and clinical characteristics, along with disease related laboratory data of the patients, were recorded.

Results: Work duration was found to be positively correlated with Maastricht ankylosing spondylitis enthesitis score (MASES), foot deformity, and erythrocyte sedimentation rate (ESR), while negatively correlated with thoracal Schober. Physical activity level at work was positively correlated with the Bath ankylosing spondylitis metrology index, Bath ankylosing spondylitis disease activity index, ankylosing spondylitis disease activity score-ESR, MASES, foot deformity and ESR, while it was negatively correlated with thoracal Schober. Leisure activity level was only positively correlated with foot deformity. In the findings in radiological parameters, it was measured that the work duration was positively correlated with the thickness of the distal patellar and Achilles tendon. The level of physical activity at work positively correlates with distal patellar tendon thickness, Achilles tendon thickness, and plantar fascia thickness. It was seen that the activity level in leisure time was only positively correlated with distal patellar tendon thickness.

Conclusion: Physical activity level at work in axSpA patients is related to the severity of disease activity and decreased spinal mobility. In particular, increase of mechanical workload causes acute inflammation at the lower extremity and all enthesopathy points, independently from radiological progression and disease activity. The addition of ultrasonographical examination may supply a better evaluation of the effects of physical activity level at work on patients.

Key Words: Axial Spondyloarthritis, Physical Activity, Enthesopathy, Ultrasonography

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, fiziksel performans gerektiren iş koşullarının aksiyel spondiloartrite etkisini klinik, laboratuvar ve radyolojik ölçümler ile araştırmaktır. Ayrıca, ultrasonografik incelemenin iş karakteristiğinin entesopatiye etkisini göstermedeki performansı değerlendirilmiştir.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Nuray Gülgönül

University of Health Sciences Turkey, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Clinic of Physical Therapy and Rehabilitation, Ankara, Turkey

Phone: +90 530 884 66 51 E-mail: nuray_gulgonul@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6089-8439

Received/Geliş Tarihi: 02.05.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 06.05.2022

©Copyright 2022 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.



Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, tek merkezli kesitsel bir analiz olarak yürütüldü. Ekim 2020-Aralık 2020 tarihleri arasında, Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği kriterlerine göre tanı konulan, 51 aksiyal spondiloartrit (axSpA) hastası (24 kadın, 27 erkek, ortalama yaş: 46,98±9,30 yıl, 15 ankilozan spondilit hastası, 36 nr-axSpA) çalışmaya alındı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, hastalıkla ilgili laboratuvar, radyolojik ve ultrasonografi ölçümleri kaydedildi.

Bulgular: İşteki çalışma süresi Maastricht ankylosing spondylitis enthesitis score (MASES), ayak deformitesi ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) pozitif korelasyon içinde iken torakal Schober ile negatif korelasyonludur. İşteki fiziksel aktivite seviyesi ise Bath ankilozan spondilit metroloji indeksi, Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi, ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru-ESR, MASES, ayak deformitesi ve ESR ile pozitif olarak korelasyon içinde iken yine torakal Schober ile negatif korelasyonlu bulunmuştur. Boş zamandaki aktivite seviyesi ise yalnızca ayak deformitesi ile pozitif korelasyonludur. Radyolojik parametrelerdeki bulgularda ise işteki çalışma süresinin, distal patellar ve aşil tendon kalınlığı ile pozitif korele olduğu ölçülmüştür. İşteki fiziksel aktivite seviyesi, distal patellar tendon kalınlığı, aşil tendon kalınlığı ve plantar fasya kalınlığı ile pozitif koreledir. Boş zamandaki aktivite seviyesinin ise yalnızca distal patellar tendon kalınlığı ile pozitif korele olduğu görülmüştür.

Sonuç: AxSpA hastalarının işyerindeki fiziksel aktivite seviyesi, hastalık aktivitesinin şiddeti ve spinal hareketliliğin azalması ile ilgilidir. Özellikle mekanik iş yükünün artması, alt ekstremitede ve tüm entezopati noktalarında, radyolojik progresyon ve hastalık aktivitesinden bağımsız olarak akut enflamasyona neden olur. Ultrasonografik ölçüm, iş yerinde fiziksel aktivite düzeyinin hastalar üzerindeki etkilerinin daha iyi değerlendirilmesini sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Aksiyel Spondiloartrit, Fiziksel Aktivite, Entezopati, Ultrasonografi

Introduction

Spondyloarthropathies (SpA) are a group of chronic inflammatory and systemic rheumatologic diseases which include ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis, reactive arthritis, and enteropathic arthropathy (1). AS is a form of SpA affecting the spinal vertebrae, sacroiliac (SI), and/or peripheral joints. The prevalence of adult AS varies with gender and geographical region and is generally between 0.2% and 1.61% (2).

Axial spondyloarthritis (axSpA) is an inflammatory arthritis that primarily affects the spine, the SI joints, and surrounding soft tissues such as tendons and ligaments. AxSpA causes pain and stiffness in the back, lower back, hips, and buttocks. AxSpA may cause ankylose and spinal deformities at later stages of the disease. Arthritis, dactylitis, and enthesitis may be observed in peripheral joints. Symptoms and deformities related to SpA generally cause serious functional disabilities (3). The young population is more affected by this disease, resulting in loss of labor productivity and socio-economic problems (4-11).

Studies show that SpAs result in a 10-50% decrease in working hours and cause work disabilities, which vary by the age of patients, stage of the disease, and health systems of countries (4-11). Almost half of axSpA patients have such disabilities, giving rise to an important economic burden (4). Therefore, studies investigated key factors related to work disability and it was found that high disease activity, poor physical functionality, and reduced spinal mobility positively correlate with work disability (5,6,10-12). In contrast with the mentioned studies, the present study focuses on effect of job characteristics on the patient.

This study aims to evaluate the relationship between job characteristics that require different physical performance

and clinical, laboratory and radiological features of axSpA disease from a broad perspective. In this context, the effects of working time, physical activity at work and in leisure time on AxSpA disease were investigated. These effects were assessed by measuring disease activity, functional status, radiological progression, and enthesitis status of AxSpA patients. The performance of ultrasonography in showing the effects of workload in AxSpA patients was also studied.

Materials and Methods

The present study is a single-center cross-sectional analysis conducted on 58 axSpA patients who were diagnosed according to the Assessment of Spondyloarthritis International Society criteria between October 2020 and December 2020 and were later followed up (13).

Seven patients were excluded from the study because they could not complete the radiological imaging methods. A number of patients could not attend because they did not have time for ultrasound examination. Another group of patients did not want to have an X-ray. The study was completed with 51 patients. Of 51 axSpA patients, 15 were AS and the remaining 36 were non-radiographic-axSpA (nr-axSpA).

Inclusion criteria were:

- Being over 18 years of age
- Being ambulatory with/without assistive device (not bedridden or on wheelchair)
- Having a paid/unpaid job with for at least one year.

Exclusion criteria were:

- Having another inflammatory rheumatic disease
- Having peripheral SpA and SpA related to psoriasis, inflammatory bowel, Familial Mediterranean Fever and

Behçet's disease

- Having progressive or non-progressive neurological diseases (multiple sclerosis, Parkinson's disease, cerebrovascular disease etc.)
- Having a history of trauma or surgery in spine and lower extremity
- Having a known mood disorder and psychiatric illness
- Being pregnant or breastfeeding women
- Having changed jobs or a break more than 30 days within one year.

Before the evaluation, patients were given verbal and written information on the nature of the study. Informed consent forms were signed upon admission to the trial. All procedures were conducted according to the relevant principles of the Helsinki Declaration. Moreover, approval of the study was obtained from University of Health Sciences Turkey, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Clinical Research Ethic Committee (approval no: 98/03, date: 19.10.2020).

Demographic Characteristics

Demographic characteristics of the patients: gender, education duration, body mass index, and presence of added comorbidity were recorded.

Nord-Trøndelag Health Study Physical Activity Level for Work (HUNT 2) questionnaire was administered to assess physical activity level at work, (i.e., workload) (14). According to this scale, patients were grouped by their work status and physical activity level. The categories were defined in four levels:

- Level 1: Sedentary work
- Level 2: Work involving walking but no heavy lifting
- Level 3: Work involving both walking and heavy lifting
- Level 4: Particularly strenuous physical work

Leisure time physical activity is divided into three levels as:

- Level 1: no physical activity or light activity
- Level 2: less than 2 hours of hard physical activity in leisure time per week
- Level 3: more than 3 hours of hard physical activity in leisure time per week.

Clinical Disease Characteristics

The duration of the disease was measured in years. Bath AS disease activity index (BASDAI) for disease activity (6 questions) (15,16) and Bath AS functional index were used to assess functional limitation (10 questions) (17,18) using the visual analogue scale with 0-10 cm. Also, Bath AS metrology index (BASMI) was measured to determine clinically significant changes in spinal mobility (19). The scores of the three scales

were evaluated between 0-10. Low scores on all three scales showed good condition. The severity of axSpA was found using clinical (back pain, morning stiffness, patient global assessment, and peripheral pain/swelling) and laboratory data erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP). Maastricht AS enthesitis score (MASES), with a score between 0-13 was used to assess enthesitis status (20).

Physical examinations including thoracal Schober's test, foot deformity, New York Posture Rating (NYPR) (21), and Berg balance scales were performed to assess the patients' postural changes and balance (22). NYPR scale was used to evaluate the body segment illustrations with a score 0-100, including posterior views of the head, shoulders, spine, hips, feet, and lateral (left side) views of the neck, upper back, trunk, abdomen, and lower back, and a low score indicates poor posture. Berg balance scale is a 14-item objective measure that assesses static balance with a score between 0 and 56; a high score shows independence in balance. The quality of life for AS was measured with AS quality of life (ASQoL) questionnaire (23,24). It was used to assess the impact of the disease on AS patient's quality of life with 18 items measure.

Disease-related Laboratory Data

The acute phase reactants ESR and CRP, along with human leukocyte antigen (HLA)-B27 gene analysis values were recorded. ESR is the precipitation rate of erythrocytes per hour. Although it may change with many factors such as age and gender, its normal value is between 0-20 mm/hour and can reveal inflammatory activity. CRP nominal value is 0-5 mg/L and shows response to inflammation. ESR HLA-B27 is a blood test looking for a protein that is found on the surface of white blood cells and may predict the predisposition to axSpA.

Disease-related Radiologic Measurements

Disease-related radiological measurements were taken, including magnetic resonance imaging (MRI), X-ray radiography and ultrasonography methods. The presence of sacroiliitis was recorded using MRI. Two-directional cervical, lumbar vertebrae and feet radiographies were taken. Modified stoke AS spinal score (MSASSS) was calculated (25) and calcaneal inclination and Meary's angles were measured (26,27).

The MSASSS is a well-validated scoring method for quantifying chronic structural changes on conventional radiographs. The total MSASSS is calculated by analyzing the 24 vertebral edges including the lumbar and cervical vertebrae, based on lateral radiographic views of the vertebrae from 0 to 3: where 0= no abnormality; 1= erosion and/or sclerosis and/or squaring; 2= syndesmophyte (non-bridging) and 3= total bony bridging between upper and lower vertebral edges (ankylosis). The reference range is 0-72. High scores show increased radiological progression. Calcaneal inclination and Meary's

angles were measured on dominant extremity according to the literature where low angle ($<18^\circ$) indicates pes planus and high angle ($\geq 30^\circ$) indicates pes cavus (26,27). The calcaneal inclination angle was used to classify the severity of deformity according to the Meary's angle as: mild ($<15^\circ$), moderate: ($15-30^\circ$) and severe: ($>30^\circ$).

Ultrasonographic (US) examinations were performed by an experienced PMR specialist using a 7-12 MHz linear array transducer (Logiq P5, GE, Korea). Patients were laid in a supine position with knees flexed 60° to make the quadriceps tendon insertion, the superior patellar tendon insertion, and the inferior patellar tendon insertion at the anterior tibial tuberosity visible. Afterwards, patients were laid in prone position with ankles at neutral flexion to evaluate the insertions of the Achilles tendon and the plantar aponeurosis at the calcaneus. All areas were scanned bilaterally. Sonographic enthesal index (SEI) of the lower limbs was calculated for enthesal injury (range: 0-76 points) (28) and the Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System (GUESS) (29) was used to assess degenerative changes such as tendon thickness, the existence of enthesitis, bursitis, or erosions (range: 0-36 points). Additionally, quadriceps, proximal/distal patellar tendon, Achilles and plantar fascia thickness measurements in SEI of dominant extremity were recorded.

Study Protocol

Clinical evaluations, scoring of radiological images and US examinations of the patients were performed by blinded experts to prevent bias. The work characteristics of the patients were correlated with the clinical, laboratory and radiological parameters associated with the disease.

Statistical Analysis

Data analysis was made using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 for Windows. The continuous variables were evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test to decide whether they were different from a normal distribution.

Descriptive statistics were presented as mean \pm standard deviation and median (minimum-maximum) for continuous variables, along with frequencies and percentages (%) for nominal and categorical variables. The Spearman's correlation (ρ) was used for correlation analysis of categorical and continuous (with non-normal distribution) variables, along with Pearson's correlation test for continuous variables with normal distribution and dichotomous variables. A p-value of less than 0.05 was considered as statistically significant.

Results

The mean age of the patients included in the study was 46.98 ± 9.30 years, 27 (52.9%) were male and 24 (47.1%) were

female. The median work duration was 14.00 (0.0-40.0) years and a sizable part ($n=19$, 37.3%) had sedentary/mild-level work. Demographic and disease characteristics are presented in Tables 1 and 2. While the disease activity of patients (BASDAI) and ASQoL were moderate (3.57 ± 2.10 and 7.88 ± 5.00 , respectively), disease activity according to the AS disease activity score (ASDAS)-ESR and ASDAS-CRP were high (2.39 ± 0.80 and 2.58 ± 0.82 , respectively). The mean posture score assessed by NYPR scale showed moderate posture disorder (60.29 ± 16.16).

Disease-related radiological measurements are shown in Table 3. The mean structural progression score MSASSS was 38.70 ± 9.98 , a moderate level. Thirty-one patients according to the calcaneal inclination angle and 32 patients according to the Meary's angle had foot deformity. The mean SEI and GUESS scores were determined by US to be 26.54 ± 4.75 and 23.06 ± 4.13 , respectively.

Correlation results between work characteristics and evaluation parameters are presented Tables 4 and 5. It was found that work duration was in positive correlation with MASES ($\rho=0.287$ $p=0.007$), foot deformity ($\rho=0.318$ $p=0.005$) and ESR ($\rho=0.292$ $p=0.008$) but in negative correlation with thoracic Schober distance ($\rho=-0.308$ $p=0.004$). In addition, physical activity level at work was found to be positively

Table 1: Demographic characteristics of patients

| | n=51 |
|--|---------------------|
| Age (years) mean \pm SD | 46.98 \pm 9.30 |
| Gender n (%) | |
| Male | 27 (52.9) |
| Female | 24 (47.1) |
| Education duration (n%) | |
| Illiterate | 15 (29.4) |
| 5 years | 8 (15.7) |
| 8 years | 15 (29.4) |
| 11 years | 11 (21.6) |
| >11 years | 2 (3.9) |
| BMI (%) mean \pm SD | 27.80 \pm 4.01 |
| Additional comorbidities (n%) | |
| Presence | 19 (37.3) |
| Absence | 32 (62.7) |
| Work duration (years) median (min.-max.) | 14.00 (0.0-40.0) |
| Physical activity level for work (n%) | |
| Sedentary work | 19 (37.3) |
| Work involving walking, but no heavy lifting | 19 (37.3) |
| Work involving both walking and heavy lifting | 11 (21.5) |
| Particularly strenuous | 2 (3.9) |
| Physical activity level for leisure time (n%) | |
| No physical activity or light activity per week | 13 (25.4) |
| ≤ 2 hours hard physical activity per week | 19 (37.3) |
| ≥ 3 hours hard physical activity in leisure time per week. | 19 (37.3) |
| SD: Standard deviation, BMI: Body mass index, min.-max.: Minimum-maximum | |

correlated with BASMI, BASDAI, ASDAS-ESR, MASES scores, ESR and foot deformity but again negatively correlated with thoracal Schober distance. We have found that increase of leisure time

Table 2: Disease-related clinical and laboratory parameters of patients

| | n=51 |
|--|-------------------|
| Disease duration (years) median (min.-max.) | 6.00 (2.00-47.00) |
| BASFI (0-10) median (min.-max.) | 2.60 (0.0-8.20) |
| BASMI (0-10) mean \pm SD | 3.32 \pm 1.31 |
| BASDAI (0-10) mean \pm SD | 3.57 \pm 2.10 |
| ASDAS-ESR mean \pm SD | 2.39 \pm 0.80 |
| ASDAS-CRP mean \pm SD | 2.58 \pm 0.82 |
| MASES (0-13) mean \pm SD | 3.96 \pm 1.73 |
| Thoracal schober (cm) mean \pm SD | 1.57 \pm 0.85 |
| Foot deformity (n%) | 33 (64.7) |
| Halluks valgus | 17 (33.3) |
| Hammer toe | 13 (25.5) |
| NYPR scale mean \pm SD | 60.29 \pm 16.16 |
| Berg balance scale mean \pm SD | 51.61 \pm 3.81 |
| ASQoL mean \pm SD | 7.88 \pm 5.00 |
| ESR median (min.-max.) | 10.00 (2.0-32.0) |
| CRP median (min.-max.) | 4.00 (3.0-55.0) |
| HLA B27 (n%) | 15 (29.4) |

BASFI: Bath AS functional index, BASMI: Bath AS metrology index, BASDAI: Bath AS disease activity index, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, MASES: Maastricht ankylosing spondylitis enthesitis score, ASQoL: Ankylosing spondylitis quality of life, NYPR: New York Posture Rating scale, SD: Standard deviation, min.-max.: Minimum-maximum, ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, HLA: Human leukocyte antigen

Table 3: Disease-related radiologic measurements

| | n=51 |
|--|------------------|
| MRI | |
| Sacroiliitis (n%) | 36 (70.6) |
| X-ray | |
| MSASS score (0-72) mean \pm SD | 38.70 \pm 9.98 |
| Calcaneal inclination angle (18°-29°) mean \pm SD | 21.76 \pm 8.42 |
| Normal (n%) | 20 (39.2) |
| Pes planus (n%) | 18 (35.3) |
| Pes cavus (n%) | 13 (25.5) |
| Meary's angle (0-4°) mean \pm SD | 10.60 \pm 5.74 |
| Normal | 19 (37.3) |
| Mild deformity | 24 (47.1) |
| Moderate deformity | 8 (15.6) |
| Severe deformity | 0 |
| Ultrasonography | |
| SEI score (0-76) mean \pm SD | 26.54 \pm 4.75 |
| GUESS score (0-36) mean \pm SD | 23.06 \pm 4.13 |
| Quadriceps tendon thickness (mm) mean \pm SD | 4.25 \pm 1.16 |
| Proximal patellar tendon thickness (mm) mean \pm SD | 3.58 \pm 0.73 |
| Distal patellar tendon thickness (mm) mean \pm SD | 3.29 \pm 0.75 |
| Aschill tendon thickness (mm) mean \pm SD | 4.07 \pm 0.95 |
| Plantar fascia thickness (mm) mean \pm SD | 3.34 \pm 0.76 |

MRI: Magnetic resonance imaging, MSASS: Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score, SD: Standard deviation, SEI: Sonographic enthesial index, GUESS: The Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System

activity is related to the presence of foot deformity only.

Radiological examinations have shown that enthesitis scores (SEI and GUESS) and thickness of distal patellar tendons increased with work duration, leisure time and physical activity levels of work. Thickness of Achilles tendon has been found to positively correlate with work duration and physical activity level at work. In addition, physical activity level at work was in positive correlation to plantar fascia thickness and in negative correlation to calcaneal inclination angle.

Discussion

The aim of this study was to evaluate the effect of work characteristics with different physical performance demands on axSpA patients. The study showed that increase of physical activity level of the work corresponds to an increase in the severity of disease (BASDAI and ASDAS-ESR). In a similar study, persistent high disease activity trajectories were significantly associated with consequences on work (30). It has been seen (Table 4) that with the increase of work duration, mobility decreases (thoracal Schober), and inflammation increases (MASES and ESR). Enthesopathy in the lower extremity and thickness of related tendons positively correlated with the increase of work duration and physical activity level during work and leisure time (Table 5).

AxSpA causes important physical limitations, functional disabilities and a significantly lower life quality (5,31). The disease affects the young population at employment age, causing a significantly negative effect on working capability and productivity (12). The reflection of these disabilities on socio-economic life makes the disease more impactful. Work productivity is reduced, along with impaired spinal mobility, high disease activity, low quality of life and onset of depression (5-7,9). Two separate studies, where patients were observed for 12 years, have shown that higher physical demand of job types may amplify disease activity and radiological progression (30,32). Discussion of these studies shows that inflammation and mechanical stress may cause radiological progression. A recent review reported that although these studies shed more light into these possible associations, whether these studies are indeed related to the actual job itself or the mechanical stress the job imposes remains to be determined (5).

The effect of mechanical factors was evaluated by posture and balance scales, using radiological and US methods. Our study observed similar results with literature regarding the relation between physical activity level at work, work duration and disease activity (BASDAI, ASDAS-ESR), lack of mobility (BASMI and thoracal Schober) and high inflammation (ESR). Clinical evaluations of posture (NYPR) did not show a relation to work characteristics (Table 4). Fifteen of 51 patients were AS and 36

were nr-axSpA. The fact that NYPR score was not associated with work activity can be explained by the fact that posture is less affected in nr-axSpA patients than in AS patients. Similarly, spinal radiological progression (MSASS) did not indicate a relation to work characteristics. Because 15 of 51 patients were AS and 36 were nr-axSpA. Radiological progression in nr-axSpA patients is less than in AS patients.

SpA is characterized by spinal inflammation, structural damage, spinal stiffness, and lack of mobility (33). Spinal joints and ligaments develop fibrosis, calcification, ossification and ankylose because of spinal inflammation. Additionally,

thoracic kyphotic deformity occurs in patients with AS, which causes forward and downward displacement of the center of gravity of the body in the sagittal plane (34). In this situation, compensations such as an increase of flexion at hip/knee and flattening of the lumbar lordosis may occur to sustain erect posture (35). Plantar flexion is reported in some studies (34,35). Our study indicates a similar compensation mechanism. Ultrasonography examination reveals high enthesitis scores of the lower extremity (Table 5). Enthesitis is an inflammation at the sites where tendons, the joint capsule or ligaments insert into the bone (36). Enthesitis often affects the Achilles tendon

Table 4: Correlation between work characteristics and, clinical/laboratory disease parameters

| | Work duration rho/p | Work activity level rho/p | Leisure time activity level rho/p |
|--------------------------|------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| Disease duration (years) | 0.109/0.447 | 0.059/0.680 | 0.031/0.830 |
| BASFI | 0.037/0.734 | 0.194/0.172 | 0.010/0.927 |
| BASMI | 0.054/0.619 | 0.296/0.006 | 0.084/0.440 |
| BASDAI | 0.165/0.128 | 0.298/0.034 | 0.096/0.380 |
| ASDAS-ESR | 0.197/0.076 | 0.409/0.004 | 0.191/0.075 |
| ASDAS-CRP | 0.044/0.693 | 0.115/0.433 | 0.045/0.857 |
| MASES | 0.287/0.007 | 0.455/0.001 | 0.144/0.208 |
| Thoracal schober (cm) | -0.308/0.004 | -0.414/0.001 | -0.089/0.418 |
| Foot deformity | 0.318/0.005 | 0.316/0.032 | 0.224/0.049 |
| NYPR | -0.065/0.554 | -0.100/0.358 | -0.049/0.656 |
| Berg balance scale | -0.175/0.107 | -0.137/0.209 | -0.092/0.400 |
| ASQoL | 0.098/0.367 | 0.249/0.052 | 0.265/0.129 |
| ESR | 0.292/0.008 | 0.310/0.032 | 0.127/0.283 |
| CRP | 0.121/0.281 | 0.108/0.336 | 0.119/0.291 |
| HLA-B27 | 0.081/0.639 | 0.047/0.776 | 0.032/0.846 |

BASFI: Bath AS functional index, BASMI: Bath AS metrology index, BASDAI: Bath AS disease activity index, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, MASES: Maastricht ankylosing spondylitis enthesitis score, ASQoL: Ankylosing spondylitis quality of life, NYPR: New York Posture Rating scale, rho: Spearman correlation coefficient, ASDAS: AS disease activity score, HLA: Human leukocyte antigen

Table 5: Correlation between work characteristics and radiological parameters

| | Work duration rho/p | Work activity level rho/p | Leisure time activity level rho/p |
|--|------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| MRI | | | |
| Sacroiliitis | 0.037/0.817 | 0.249/0.112 | 0.072/0.651 |
| X-ray | | | |
| MSASS score (0-72) | 0.007/0.955 | 0.058/0.639 | 0.090/0.481 |
| Calcaneal inclination angle (18°-29°) | 0.055/0.633 | -0.332/0.006 | 0.094/0.450 |
| Meary's angle (0-4°) | 0.123/0.320 | 0.029/0.816 | 0.085/0.492 |
| Ultrasonography | | | |
| SEI score | 0.314/0.015 | 0.203/0.021 | 0.141/0.035 |
| GUESS score | 0.256/0.019 | 0.138/0.027 | 0.186/0.024 |
| Quadriceps tendon thickness (mm) | 0.122/0.272 | 0.146/0.201 | 0.017/0.876 |
| Proksimal patellar tendon thickness (mm) | 0.071/0.526 | 0.125/0.260 | 0.153/0.180 |
| Distal patellar tendon thickness (mm) | 0.315/0.004 | 0.285/0.009 | 0.116/0.018 |
| Aschill tendon thickness (mm) | 0.156/0.038 | 0.254/0.020 | 0.055/0.622 |
| Plantar fascia thickness (mm) | 0.076/0.492 | 0.154/0.025 | 0.157/0.352 |

MRI: Magnetic resonance imaging, MSASS: Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score, SEI: Sonographic enthesal index, GUESS: The Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System, rho: Spearman correlation coefficient

and the connected joint in SpA patients. However, enthesopathy may occur on any joint. Literature shows a negative relationship between enthesitis and postural control (37-39). Enthesitis might be the cause of the high visual posture analysis scores in our study.

In addition, increase of physical activity and work duration may cause an increase in thickness at distal patellar and Achilles tendons (Table 5). Plantar fasciitis caused by work physical activity is an example of enthesopathy caused by a high mechanical workload. Studies show that the formation of enthesitis may be induced by mechanical stress (32,40,41). In our study, the thickness of the distal patellar tendon increased proportionally to mechanical workload, because the thickness of tendon is a symptom of acute inflammation (28). Literature shows that enthesitis is related to high disease activity in AS patients (32,36,38,41). In our study, disease activity is lower compared to other studies. This situation suggests that BASDAI and ASDAS scores, which include parameters like weakness, fatigue, peripheral joint swelling, pain and morning stiffness, do not reflect the level of inflammation sufficiently.

Study Limitations

The most important limitation of our study is the lack of a control group. Unfortunately, normal values of tendon thickness are not available for ages, gender and country. It is necessary to have wide-scale studies with a control group to better understand, testify and compare our results. Our other limitation was the small number of patients. We had to conduct the study on a restricted profile of patients due to the requirement of stable job conditions: patients who changed or quit their jobs within one year were excluded. Although our HLA-B27 result is lower than the studies in the literature, there are also studies with a low HLA-B27 value (42,43). The reason for this, the small number of patients in this study and may include different ethnic structure of the country.

Conclusion

In conclusion, we observed that physical activity level at work in axSpA patients is related to the severity of disease activity and decreased spinal mobility. In particular, increase of mechanical workload causes acute inflammation at lower extremity and all enthesopathy points, independent from radiological progression and disease activity. The addition of US examination may provide a better evaluation of the effects of physical activity level at work on SpA patients.

Ethics

Ethics Committee Approval: Approval of the study was obtained from University of Health Sciences Turkey, Dışkapı

Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Clinical Research Ethic Committee (approval no: 98/03, date: 19.10.2020).

Informed Consent: Informed consent forms were signed upon admission to the trial.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: N.G., Design: N.G., Data Collection and Processing: N.G., F.H.Ş., E.K.U., R.S. Statistical Analysis: B.K., E.K.U Literature Search: N.G., E.K.U., B.K., Writing: N.G., E.K.U., B.K.

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Financial Disclosure: The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

References

1. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, et al. Epidemiology of Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38:441-476.
2. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, et al. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res.* 2016;68:1320-1331.
3. Singh JA, Strand V. Spondyloarthritis is associated with poor function and physical health-related quality of life. *J Rheumatol.* 2009;36:1012-1020.
4. Ramonda R, Marchesoni A, Carletto A, et al. Patient-reported impact of spondyloarthritis on work disability and working life: the ATLANTIS survey. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:78.
5. Nikiphorou E, Ramiro S. Work Disability in Axial Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22:55.
6. Goh Y, Kwan YH, Leung YY, et al. A cross-sectional study on factors associated with poor work outcomes in patients with axial spondyloarthritis in Singapore. *Int J Rheum Dis.* 2019;22:2001-2008.
7. Haglund E, Bremander A, Bergman S, et al. Work productivity in a population-based cohort of patients with spondyloarthritis. *Rheumatology.* 2013;52:1708-1714.
8. Bakland G, Gran JT, Becker-Merok A, et al. Work disability in patients with ankylosing spondylitis in Norway. *J Rheumatol.* 2011;38:479-484.
9. Macfarlane GJ, Shim J, Jones GT, et al. Identifying Persons with Axial Spondyloarthritis At Risk of Poor Work Outcome: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *J Rheumatol.* 2019;46:145-152.
10. Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Collantes E, et al. Work Disability in Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 2009;36:2512-2516.
11. Frauendorf R, Pinheiro M de M, Ciconelli RM. Variables related to work productivity loss in patients with ankylosing spondylitis. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53:303-309.
12. Boonen A, Brinkhuizen T, Landewé R, et al. Impact of ankylosing spondylitis on sick leave, presenteeism and unpaid productivity, and estimation of the societal cost. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1123-1128.
13. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777-783.
14. Kurtze N, Rangul V, Hustvedt BE, et al. Reliability and validity of self-reported physical activity in the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT 2). *Eur J Epidemiol.* 2007;22:379-387.
15. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21:2286-2891.

16. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, et al. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int.* 2005;25:280-284.
17. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994;21:2281-2285.
18. Yanik B, Gürsel YK, Kutlay S, et al. Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. *Clin Rheumatol.* 2005;24:41-47.
19. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol.* 1994;21:1694-1698.
20. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:127-132.
21. Howley ET, Franks BD. *Health fitness instructor's handbook.* 2nd ed. Champaign, Ill: Human Kinetics Books; 1992. 402 p.
22. Berg K, Wood-Dauphine S, Williams J i., Gayton D. Measuring balance in the elderly: preliminary development of an instrument. *Physiother Can.* 1989;41:304-311.
23. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:20-26.
24. Duruöz MT, Doward L, Turan Y, et al. Translation and validation of the Turkish version of the Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQOL) questionnaire. *Rheumatol Int.* 2013;33:2717-2722.
25. van der Heijde D, Braun J, Deodhar A, et al. Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score as an outcome measure to assess the impact of treatment on structural progression in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2019;58:388-400.
26. Yates B, Merriman LM. *Merriman's assessment of the lower limb.* 3rd ed./ edited by Ben Yates. Edinburgh; New York: Churchill Livingstone/Elsevier; 2009.
27. Flores DV, Mejia Gómez C, Fernández Hernando M, et al. Adult Acquired Flatfoot Deformity: Anatomy, Biomechanics, Staging, and Imaging Findings. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2019;39:1437-1460.
28. Alcalde M, Acebes JC, Cruz M, et al. A Sonographic Enthesitic Index of lower limbs is a valuable tool in the assessment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1015-1019.
29. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:905-910.
30. Molto A, Tezenas du Montcel S, Wendling D, et al. Disease activity trajectories in early axial spondyloarthritis: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1036-1041.
31. Strand V, Singh JA. Patient Burden of Axial Spondyloarthritis. *J Clin Rheumatol.* 2017;23:383-391.
32. Ramiro S, Landewé R, van Tubergen A, et al. Lifestyle factors may modify the effect of disease activity on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a longitudinal analysis. *RMD Open.* 2015;1:e000153.
33. Harper BE, Reveille JD. Spondyloarthritis: clinical suspicion, diagnosis, and sports. *Curr Sports Med Rep.* 2009;8:29-34.
34. Aydog E, Depedibi R, Bal A, et al. Dynamic postural balance in ankylosing spondylitis patients. *Rheumatol Oxf Engl.* 2006;45:445-448.
35. Debarge R, Demey G, Roussouly P. Radiological analysis of ankylosing spondylitis patients with severe kyphosis before and after pedicle subtraction osteotomy. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* 2010;19:65-70.
36. D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:473-486.
37. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:437-445.
38. Tolu S, Rezvani A, Hindioglu N, et al. Postural stability and the relationship with enthesitis in ankylosing spondylitis: A cross-sectional study. *Med Sci Int Med J.* 2019;1.
39. Scholes M, Stadler S, Connell D, et al. Men with unilateral Achilles tendinopathy have impaired balance on the symptomatic side. *J Sci Med Sport.* 2018;21:479-482.
40. Jacques P, McGonagle D. The role of mechanical stress in the pathogenesis of spondyloarthritis and how to combat it. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28:703-710.
41. Kehl AS, Corr M, Weisman MH. Review: Enthesitis: New Insights Into Pathogenesis, Diagnostic Modalities, and Treatment. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2016;68:312-322.
42. Vahidfar S, Sunar İ, Ataman Ş, et al. Ultrasonographic evaluation of Achilles tendon: Is there any difference between ankylosing spondylitis, non-radiographic axial spondyloarthropathy and controls? *Int J Rheum Dis.* 2020;23:511-519.
43. Attili R, Hussein A, Odeh H, Hejaz H. Prevalence and Comparison of HLA-B27 among Ankylosing Spondylitis Patients in Palestine and Arab Population. *J Clin Med Sci.* 2018;2:1.

Demir Eksikliği Tespit Edilip Anemi Tespit Edilmeyen Hastalar ile Yaş Uyumlu Sağlıklı Kontroller Arasındaki Enflamasyon ve Oksidatif Durumu Gösteren Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

Comparison of Hematological and Biochemical Parameters which Indicate Inflammatory and Oxidative Status Between Pediatric Patients with Iron Deficiency but Without Anemia and Age-matched Healthy Subjects

Şeyma Ertem¹, Cüneyt Ensari², Özcan Erel³

¹Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Anemi olmadan demir eksikliği olan hastalar ile oksidatif durumu etkileyen tiyol disülfid dengesi arasındaki ilişkinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Pediatri polikliniğinde başvuran 5-15 yaş aralığı demir eksikliği (n=35) olan grup ile yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol grubunun (n=36) oluşturduğu toplam 71 olgu çalışmaya dahil edildi. Demir eksikliği tanısı, yaş ve cinsiyete göre normal hemoglobin seviyesine sahip olup, ferritin değeri <12 ng/mL altında olan hastalara konuldu.

Bulgular: Demir eksikliği grubunda ferritin düzeyi $11,01 \pm 0,89$ ng/mL iken, kontrol grubunda ise $25,27 \pm 2,57$ ng/mL idi ($p < 0,001$). Demir eksikliği grubunda nativ tiyol ve total tiyol değerleri anlamlı olarak düşükken ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$, sırasıyla), disülfid, disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol değerleri anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,001$, $p < 0,001$ ve $p < 0,001$, sırasıyla). Ferritin düzeyi ile sadece total tiyol düzeyi arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($r = 0,330$, $p = 0,049$).

Sonuç: Bu çalışmada anemi olmadan da demir eksikliğini oksidatif strese neden olduğu izlendi.

Anahtar Kelimeler: Demir Eksikliği, Oksidatif Stres, Tiyol Disülfid Dengesi

Abstract

Objectives: We aimed to investigate the relationship between iron deficiency without anemia and thiol disulphide homeostasis, which effected oxidative status.

Materials and Methods: A total of 71 cases, including the 5-15 age group with iron deficiency (n=35) and age- and gender-matched healthy control group (n=36), who applied to the pediatric outpatient clinic, were enrolled in the study. The diagnosis of iron deficiency was established for the patients who had normal hemoglobin levels considering age and gender, and whose ferritin value was <12 ng/mL.

Results: Ferritin levels were 11.01 ± 0.89 ng/mL in patients with iron deficiency and 25.27 ± 2.57 ng/mL in healthy controls ($p < 0.001$). In patients with iron deficiency, native thiol and total thiol levels were significantly lower ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively), and disulphide, disulphide/native

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Şeyma Ertem

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 533 414 84 11 E-posta: seymaakn@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8958-5935

Geliş Tarihi/Received: 20.02.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 20.07.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



thiol ratio and disulphide/total thiol ratio were significantly higher ($p<0.001$, $p<0.001$ and $p<0.001$, respectively). Only total thiol levels had positive correlation with ferritin levels ($r=0.330$, $p=0.049$).

Conclusion: In this study, we showed that iron deficiency has effect on oxidative stress.

Key Words: Iron Deficiency, Oxidative Stress, Thiol Disulphide Homeostasis

Giriş

Demir dünyada en sık bulunan element olmasına rağmen demir eksikliği (DE) dünyada en sık karşılaşılan beslenme sorunudur ve çocukluk çağı anemisinin en sık nedenidir. Çocuklarda DE daha çok yetersiz beslenmeden kaynaklanmaktadır (1,2). Çocukluk çağına büyümenin ve gelişmenin devam etmesi, özellikle belli yaş gruplarında (büyümenin hızlı olduğu dönemler, kız çocuklarda ergenlikteki fizyolojik kayıplar) demir gereksinimde artış gözlenmesi nedeniyle DE ile sık olarak karşılaşılmaktadır. Dünya'da en sık süt çocukluğu döneminde, özellikle 6-24 aylar arasında, ikinci ve üçüncü sıklıkta ise okul çağı ve preadölesan dönemde görülmektedir (3). Dünya Sağlık Örgütü'nün raporuna göre DE anemisi, gelişmekte olan ülkelerde yaklaşık 3,5 milyar insanı etkilemektedir (4). DE; tüm vücut demir düzeyinin, normal hemoglobin (Hb) yapımı yanında, demir içeren enzimleri oluşturabilmesi ve diğer görevlerinin yerine getirilmesi için gerekli olan demir düzeyinden daha az olması durumudur. DE anemisi ise ağır DE sonucu oluşur ve son basamaktır. DE anemisi çocukluk çağı hematolojik hastalıklarının en yaygınıdır (5-7).

Genelde DE ve DE anemisi kavramları karıştırılmaktadır. Anemi gelişmeden de DE'den söz edilebilir. Bir kişide demir durumunun ortaya konulması için depo demirin durumu bilinmesi gereklidir. DE anemisinde hem oksidan miktarının artması hem de antioksidan enzim kapasitesinin azalmasına bağlı olarak oksidatif stresin arttığı kabul edilmektedir (8). DE sadece Hb üretimini etkilemekle kalmaz aynı zamanda sitokrom, miyogloblin, katalaz ve peroksidaz gibi demir içeren diğer proteinlerin üretimine de etki eder. *In vitro* yapılan çalışmalarda DE olan kişilerin eritrositlerinin hidrojen peroksida maruz bırakıldığında normal hücrelerden daha kolay parçalandığı saptanmıştır. Bu durum DE olan kişilerin eritrositlerinde oksidatif hasara karşı koruyucu mekanizmalarda bozukluk olduğunu gösterir (9). Ferritin bir taraftan serbest demir şelasyonu yaparak oksidatif strese karşı koruyucu iken diğer taraftan ortama serbest demir salarak oksidatif stresi artırır (10).

Dinamik tiyol-disülfid dengesi (TDD) tiyol düzeyindeki artış ve disülfid düzeylerindeki azalma antioksidan aktivite yönünde değerlendirilirken, tam tersi değişiklikler ise oksidan aktivitenin artması lehine değerlendirilir. TDD dengesindeki değişiklikler antioksidan koruma, detoksifikasyon, uyarı iletimi,

apopitoz, enzimatik aktivite regülasyonu, transkripsiyon faktörlerinin regülasyonu ve hücrel sinyal mekanizmalarında önemli ve kritik rolü vardır (11,12). Ayrıca, dinamik TDD'nin birçok hastalık için önemi ortaya konulmakta olup ve TDD'nin birçok hastalığın patogeneğinde etkisi olduğunun kanıtları gösterilmeye başlamıştır. Bu hastalıklar diabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalıklar (KVH), kanser, romatoid artrit, kronik böbrek yetersizliği, kazanılmış immün yetmezlik sendromu, Parkinson, Alzheimer hastalığı, Friedreich ataksisi, multipl skleroz, amyotrofik lateral skleroz ve karaciğer hastalıklarıdır (13-22). Son yıllarda yayınlanan Erel ve ark.'nın (23) bulunduğu bir yöntem ile TDD değerlendirmeleri otomatik metodlarla yapılabilmektedir.

Bu çalışmada 5-15 yaş DE tespit edilip, anemi tespit edilmeyen hastalarda enflamasyon ve oksidatif durumu gösteren hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Beş-on beş yaş DE tespit edilip anemi tespit edilmeyen hastalar ile yaş uyumlu sağlıklı kontroller arasındaki enflamasyon ve oksidatif durumu gösteren TDD'nin karşılaştırılmasını amaçlayan bu çalışma Nisan 2015-Eylül 2015 ayları arasında yapılmıştır.

Çalışma Gruplarının Seçimi

Pediyatri anabilim dalı polikliniğinde izleme alınan DE (n=35) olan ve sağlam çocuk polikliniğine sünnet ve adenoid cerrahisi öncesi başvuran kan alınması gereken sağlıklı kontrol grubunun (n=36) oluşturduğu toplam 71 olgu alındı. Çalışmaya alınan hastaların yaş aralığı 5-15 yaş olarak belirlendi. DE tanısı; yaş ve cinsiyete göre normal Hb seviyesine sahip olup, ferritin değeri <12 ng/mL altında olan hastalara konuldu (24).

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Aşağıdaki özelliklere sahip olgular çalışma kapsamından çıkarıldı (25,26).

1. Kronik veya geçirilen enfeksiyonu olan, parazitoz tanısı almış ve tedavisi henüz tamamlanmamış hastalar,
2. Anemisi olup vitamin B12 veya folik asit vitamini eksikliği saptanan hastalar,
3. Demir tedavisi ile allerjik reaksiyon gelişen veya bu şekilde öyküsü olanlar,

4. Çalışma öncesi herhangi bir demir preparatı kullanmış olan, oral demir tedavisini son 3 ayda, parenteral demir tedavisini son 1 ayda alan hastalar,

5. Vitamin kullanan hastalardır.

Laboratuvar Analizi

Çalışmaya katılan tüm çocuklardan tam kan sayımı için EDTA'lı tüpe 2 mL venöz kan örneği alındı. Ferritin düzeyi, TDD değerlerinin tespiti için düz polistren tüpe 4 mL venöz kan örneği alındı. Serum demirinin sabahları yüksek, akşamları düşük olarak saptanması nedeniyle kan örnekleri sabah 09-10 saatleri arasında alındı. Kan örneklerinden tam kan sayım ve ferritin değerleri aynı gün çalışıldı. TDD çalışmaları için düz tüpe alınan kanlar 4000 devirde 5 dakika santrifüj edildi, ayrılan serumları -20 °C'de çalışmanın yapıldığı güne kadar saklandı.

Tam kan sayımı Coulter Gen-S system (Coulter Corp, Miami, USA) ile ferritin düzeyi immulite 2000 cihazında immulite 2000 F kiti (DPC, Los Angeles, USA) ile bakıldı (27).

Etik Kurul İzni

31.11.2015 tarihli Ufuk Üniversitesi Yerel Etik Kurul kararı ile "5-15 yaş DE tespit edilip anemi tespit edilmeyen hastalar ile yaş uyumlu sağlıklı kontroller arasındaki enflamasyon ve oksidatif durumu gösteren hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması" isimli çalışma etik kurulca incelenerek uygun bulunmuştur (karar no: 31.11.2015).

İstatistiksel Analiz

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17 (SPSS, Chicago, IL)

paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu "Kolmogorov-Smirnov" normallik testi ile incelendi. Sonuçlar ortalama±standart sapma şeklinde verildi. Normal dağılıma sahip olmayan özellikler ise ortalama değer (minimum-maksimum değer) şeklinde verilmiştir. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenleri karşılaştırmak için parametrik test (bağımsız Student's t-testi) kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Kategorik verileri karşılaştırmak için ki-kare veya Fisher's Exact test kullanılmıştır. Ferritin düzeyinin düşüklüğü ile korele olabilecek TDD parametreleri değerlendirilmek amacıyla Pearson korelasyon analizi kullanıldı. P<0,05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya yaşları 5-15 yaş arasında, DE tanısı alan 35 çocuk ile sağlıklı 36 çocuk olmak üzere toplam 71 çocuk alındı. DE grubunda olan çocukların yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı ve vücut kitle indeksi açısından, kontrol grubundaki bu parametreler açısından farklılık saptanmadı (p=0,622, p=0,806 ve p=0,948, sırasıyla). Her iki grubun demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Her iki grup arasında Hb, hematokrit, beyaz küre sayısı ve kırmızı hücre sayısı açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0,654, p=0,387, p=0,279, p=0,685, sırasıyla). DE grubunda ferritin düzeyi 11,01±0,89 ng/mL iken, kontrol grubunda ise 25,27±2,57 ng/mL idi (p<0,001). Grupların tam kan sayımları ve ferritin parametreleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1'de ise DE olan hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki tiyol disülfid parametreleri gösterilip, gruplararası

Tablo 1: Demir eksikliği olup anemisi olmayan hasta grubu ile kontrol hasta gruplarının bazal demografik, hematolojik ve tiyol disülfid dengesi (oksidatif durum) özelliklerinin karşılaştırılması

| | Demir eksikliği grubu (n=35) | Kontrol grubu (n=36) | p değeri |
|--|------------------------------|----------------------|----------|
| Yaş (yıl) | 12,11±1,13 | 12,89±1,03 | 0,622 |
| Cinsiyet | | | |
| Kız | 22 (%62,9) | 24 (%66,7) | 0,737 |
| Erkek | 13 (%37,1) | 12 (%33,3) | |
| Vücut kitle indeksi (kg/m ²) | 17,42±1,04 | 17,43±1,03 | 0,948 |
| Hemoglobin (g/dL) | 12,97±0,74 | 13,05±0,82 | 0,654 |
| Hematokrit (%) | 34,97±0,78 | 35,13±0,83 | 0,387 |
| Ferritin (ng/mL) | 11,01±0,89 | 25,27±2,57 | <0,001 |
| Beyaz küre sayısı (x10 ⁹ /L) | 9,36±0,28 | 9,46±0,27 | 0,279 |
| Kırmızı küre sayısı (x10 ¹² /L) | 4,58±0,18 | 4,60±0,17 | 0,685 |
| Nativ tiyol (µmol/L) | 410,41±42,15 | 497,09±40,74 | <0,001 |
| Total tiyol (µmol/L) | 446,54±47,31 | 538,56±42,53 | <0,001 |
| Disülfid (µmol/L) | 24,99±9,50 | 13,99±2,88 | <0,001 |
| Disülfid/nativ tiyol (%) | 5,56±2,46 | 3,10±0,53 | <0,001 |
| Disülfid/total tiyol (%) | 4,93±1,75 | 2,92±0,48 | <0,001 |
| Nativ tiyol/total tiyol (%) | 0,91±0,01 | 0,92±0,01 | 0,325 |

karşılaştırmalar gösterilmiştir. Nativ tiyol (Şekil 1) ve total tiyol (Şekil 2) değerleri anlamlı olarak düşükken ($p<0,001$ ve $p<0,001$, sırasıyla), disülfid (Şekil 3), disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol değerleri anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$, sırasıyla).

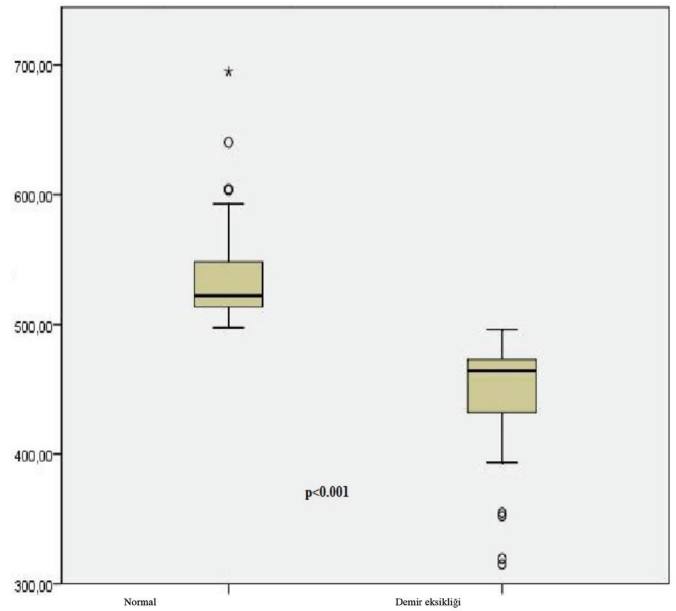
Tablo 2'de ise ferritin düşüklüğü ile korele olabilecek TDD değişkenlerinin analizi gösterilmiştir. Ferritin düşüklüğü ile sadece total tiyol düzeyi ile pozitif korelasyon mevcutken ($r=0,330$, $p=0,049$); nativ tiyol, disülfid, disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol değerleri için korelasyon analizi açısından anlamlılık yoktu ($r=0,306$, $p=0,070$; $r=-0,251$, $p=0,140$; $r=-0,282$, $p=0,095$; $r=-0,287$, $p=0,090$; $r=-0,042$, $p=0,807$, sırasıyla).

Tartışma

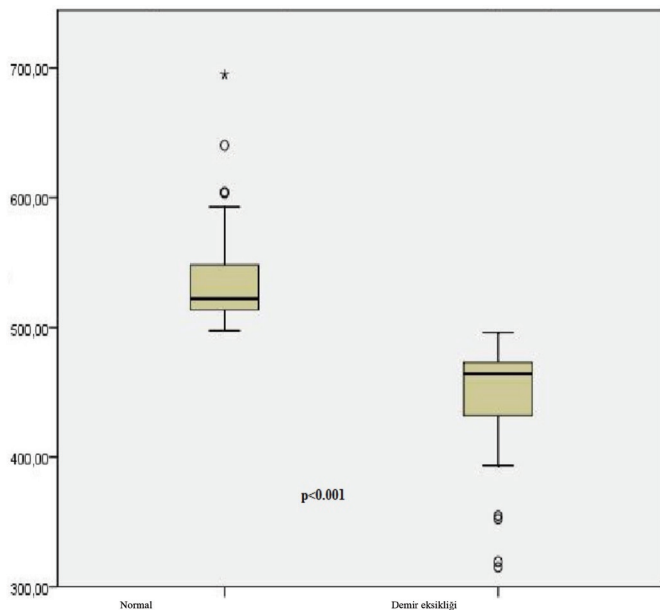
DE anemisi gelişmekte olan ülkelerde daha sık olmakla beraber, gelişmiş ülkeler için de halen sorun olmaya devam etmektedir. Klinik olarak DE'nin bulguları dokulara oksijenin ulaşmasındaki eksikliğe ve dokudaki demir deposunun yetersizliğine bağlı oluşmaktadır. Çocuklarda DE ve DE anemisi gelişme geriliğine, davranış bozukluklarına ve geri dönüşümsüz öğrenme yetisinde bozulmalara neden olmaktadır. DE anemisi tedavi edilse bile bilişsel yetilerdeki değişiklikler düzelmemektedir. Bu nedenle demir profilaksisi ve anemi gelişmeden DE'nin erken dönemde tanınması ve tedavisi nörokognitif bozuklukları önlemede son derece önemlidir (1). DE anemisi tanısında kullanılan klasik parametreler içinde en değerli kabul edilen ferritin, akut faz reaktanı olarak yükseldiği için özellikle hem DE anemisi hem de enflamatuvar durumların birlikte olduğu olgularda tanıda güçlük yaşanmaktadır. Plazmadaki serbest demirin hücre

membranları üzerinde doğrudan ya da dolaylı olarak oksidan stres etkisi bulunmaktadır (28).

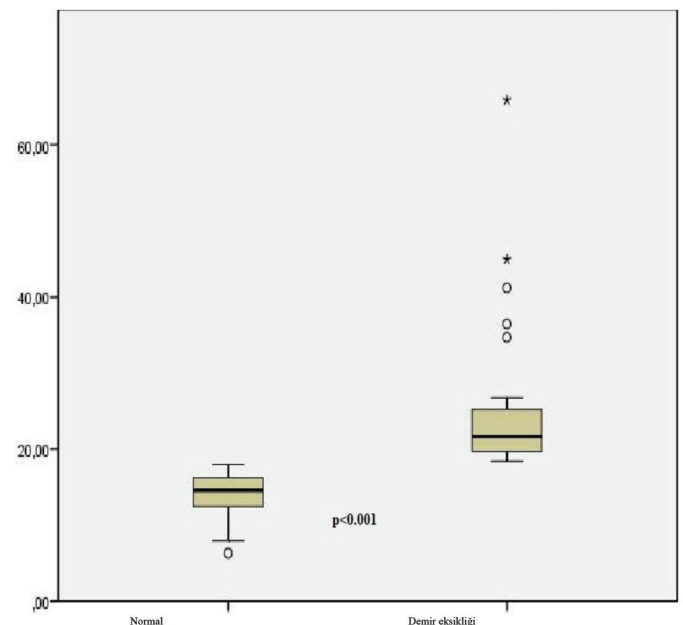
Oksidatif stres, serbest radikal ile antioksidan sistem arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanır. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması üzerine olumsuz etkisi vardır. Oksidatif stres KVH ve enfeksiyöz hastalıklar, kanser, diyabet ve nörodejeneratif patolojilerle bağlantılıdır. DE anemisinin oksidan-antioksidan sistemi etkileyebileceği belirtilmiştir. Bu radikaller hücre için çok toksik olup bugün için pek çok hastalığın (ateroskleroz, iskemi-reperfüzyon hasarı, gastrit,



Şekil 2: Demir eksikliği olup anemi olmayan grup ile kontrol grubu arasındaki total tiyol değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 1: Demir eksikliği olup anemi olmayan grup ile kontrol grubu arasındaki nativ tiyol değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 3: Demir eksikliği olup anemi olmayan grup ile kontrol grubu arasındaki disülfid değerlerinin karşılaştırılması

kanser, akut ve kronik akciğer hastalıkları) patogenezinde rol oynadığına inanılan reaktif moleküllerdir. Ortamda oksijen redüksiyon ürünleri ve yüksek miktarda demir olması durumu prooksidan durum olarak yorumlanabilir ve hücrenin oksidan strese açık olduğunun göstergesidir (29). Bu değişiklikler demir tedavisi ile düzeltilebilir. Literatürde DE anemisi olan hastalarda görülen oksidatif stres ve antioksidan savunma mekanizması hakkında çok az bilgi bulunmaktadır, bazı çalışmalarda oksidatif stresin negatif yönde bozulduğu gösterilirken, bazı çalışmalarda ise değişikliğe uğramadığı gösterilmiştir (30-36).

Aslan ve ark.'nın (8) yaptığı başka bir çalışmada DE anemisi olan 22 kadın ve sağlıklı 22 kadında periferik DNA hasarı ve plazma total antioksidan kapasite araştırılmıştır. DE anemisinde lenfosit DNA hasarı kontrol grubundan daha yüksek, total antioksidan kapasite daha düşük bulunmuştur. Oksidatif stresin artmasının DNA hasarına neden olması DE anemisinin patogenezinde oksidatif stres ve DNA hasarının rol aldığını göstermektedir (8).

McAnulty ve ark.'nın (37) yaptıkları çalışmada anemik olmayan fakat düşük demir depoları olan ve demir depoları normal olan hastalara demir tedavisi verilmiştir. Serum selenyum ve glutatyon peroksidaz konsantrasyonları düşük demir depoları olan olgularda yeterli demir depoları olan olgulardan farklı bulunmamıştır. Düşük demir depoları olan olgularda serum selenyum ve glutatyon peroksidaz konsantrasyonları tedavi öncesi ve sonrası değişiklik göstermemiştir (37). Gropper ve ark. (38) ise anemik olmayan DE olan hastalarda demir tedavisi öncesi ve tedaviden 8 hafta sonra oksidatif hasarı değerlendirmişlerdir. DE olan grupta tedavi öncesi lipid hidroperoksit ve protein karbonil düzeyinin kontrol grubundan farklı olmadığı görülmüştür. Oral demir tedavisinden 8 hafta sonra da plazma lipid hidroperoksit ve protein karbonil konsantrasyonunda önemli değişiklik olmadığı saptanmıştır. Çalışmada oral demir tedavisinin oksidatif hasarla ilişkili olmadığı bulunmuştur (38). Hamed ve ark. (39) yaptığı çalışmada anemi gelişmeden demir tedavisinin verilmesinin, bu hastalardaki oksidatif durumu düzelttiği gösterilmiştir. Bizim hasta popülasyonumuza benzer hasta grubunda yapılan üstte belirtilen makalenin aksine, bizim çalışma popülasyonumuzda nativ tiyol, total tiyol ve disülfid değerlerindeki değişiklikler, anemisi olmayan kontrol grubuna göre oksidatif stresin değiştiğini öne sürecek nitelikteydi.

Tablo 2. Serum ferritin düşüklüğü düzeyini etkileyebilecek değişkenler ile korelasyon analizi

| Ferritin | r | p değeri |
|-------------------------|--------|----------|
| Nativ tiyol | 0,306 | 0,070 |
| Total tiyol | 0,330 | 0,049 |
| Disülfid | -0,251 | 0,140 |
| Disülfid/nativ tiyol | -0,282 | 0,095 |
| Disülfid/total tiyol | -0,287 | 0,090 |
| Nativ tiyol/total tiyol | -0,042 | 0,807 |

Bektas ve ark. (40) yaptığı bir çalışma da TDD'nin inme ve ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ates ve ark. (41) yaptığı bir çalışmada tip 1 DM olan hastalarda kontrol grubuna göre tiyol oksidasyonunun arttığı gösterilmiş olup, bu durum kronik enflamasyon ve hiperglisemiye bağlanmıştır. Topal ve ark. (42) yaptığı bir çalışmada, DE anemisi olan çocuklarda TDD bozulduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da DE olan grupta nativ tiyol ve total tiyol değerleri belirgin olarak düşükken, disülfid düzeyleri belirgin olarak yüksekti. Bu tablo da, anemi oluşmadan da DE'de tiyol oksidasyonun değiştiğini yani oksidatif stresin ortaya çıktığını göstermektedir.

Ferritin bir taraftan serbest demir şelasyonu yaparak oksidatif strese karşı koruyucu iken diğer taraftan ortama serbest demir salarak oksidatif stresi artırır. Yapılan bir çalışmada serum ferritin konsantrasyonu ile idrarda oksidatif hasar ve onarımı gösteren biomarker olan 8-hidroksideoksiguanozin ilişkisi incelenmiş ve serum ferritin seviyesi ile 8-hidroksideoksiguanozin konsantrasyonu arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (10). Bizim çalışmamızda da ferritin düşüklüğünün TDD'yi gösteren değişkenler arasında sadece total tiyol düzeyi ile pozitif korelasyonu mevcutken, TDD'nin diğer değişkenleri açısından korelasyonu mevcut değildi.

Çalışma Kısıtlılıkları

Tek merkezli yapılmasından dolayı çalışmaya alınan hasta sayısının az olması ve demir eksikliği anemisi tanısına sahip çocuklardan oluşan bir grup ile karşılaştırma yapılamaması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Ayrıca, oksidatif stresin diğer laboratuvar parametreleri ile kıyaslanamaması da ayrı bir kısıtlılıktır.

Sonuç

Sonuç olarak bu çalışmada anemi olmadan da DE'nin TDD üzerinden gösterilerek oksidatif strese neden olduğu izlendi. Çalışmamız çocukluk çağı ani olmayan DE anemisinde TDD'nin nasıl değiştiğini gösteren ilk çalışma olduğu için önem taşımaktadır. TDD parametre ölçümleri güvenilir, pratik ve maliyeti ucuz metodlardır. Bu sayede oksidatif durumu gösteren birçok parametrenin ölçümüne gerek kalmamaktadır. Olgu sayısının artırılması ve düşük Hb seviyesine sahip DE anemilerinin incelenmesi ile farklı sonuçlara ulaşılabileceğini düşünmekteyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: 31.11.2015 tarihli Ufuk Üniversitesi Yerel Etik Kurul kararı ile "5-15 yaş DE tespit edilip anemi tespit edilmeyen hastalar ile yaş uyumlu sağlıklı kontroller arasındaki enflamasyon ve oksidatif durumu gösteren hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması" isimli çalışma etik kurulca incelenerek uygun bulunmuştur (karar no: 31.11.2015).

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ş.E., C.E., Ö.E., Konsept: Ş.E., C.E., Ö.E., Dizayn: Ş.E., C.E., Ö.E., Veri Toplama veya İşleme: Ş.E., C.E., Ö.E., Analiz veya Yorumlama: Ş.E., C.E., Ö.E., Literatür Arama: Ş.E., C.E., Ö.E., Yazan: Ş.E., C.E., Ö.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Andrews NC KR. Disorders of iron metabolism ve sideroblastik anemia. Philadelphia: WB Saunders; 1998.
- Andrews NC UC, Fleming MD. Disorders of Iron Metabolism and Sideroblastic Anemia. 7 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company.; 2009.
- Dallman PR, Yip R, Johnson C. Prevalence and causes of anemia in the United States, 1976 to 1980. *Am J Clin Nutr.* 1984;39:437-445.
- Khusun H, Yip R, Schultink W, et al. World Health Organization hemoglobin cut-off points for the detection of anemia are valid for an Indonesian population. *J Nutr.* 1999;129:1669-1674.
- Nancy C AK. Disorders of iron metabolism and sideroblastik anemia. Philadelphia: W.B Saunders; 1998.
- Berçem İ, İçağasioğlu D, Cevit Ö, et al. Sivas'ta 12-18 yaş grubu adolesanlarda demir eksikliği anemisi prevalansı. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi.* 1999;8:15-20.
- B G. Iron-deficiency anemia. 17 ed. Philadelphia: W.B Saunders; 2004.
- Aslan M, Horoz M, Kocyigit A, et al. Lymphocyte DNA damage and oxidative stress in patients with iron deficiency anemia. *Mutat Res.* 2006;601:144-149.
- Nagababu E, Chrest FJ, Rifkind JM. Hydrogen-peroxide-induced heme degradation in red blood cells: the protective roles of catalase and glutathione peroxidase. *Biochim Biophys Acta.* 2003;1620:211-217.
- Hori A, Mizoue T, Kasai H, et al. Body iron store as a predictor of oxidative DNA damage in healthy men and women. *Cancer Sci.* 2010;101:517-522.
- Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem.* 2013;288:26489-26496.
- Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radic Biol Med.* 2009;47:1329-1338.
- Matteucci E, Giampietro O. Thiol signalling network with an eye to diabetes. *Molecules.* 2010;15:8890-8903.
- Go YM, Jones DP. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med.* 2011;50:495-509.
- Prabhu A, Sarcar B, Kahali S, et al. Cysteine catabolism: a novel metabolic pathway contributing to glioblastoma growth. *Cancer Res.* 2014;74:787-796.
- Tetik S, Ahmad S, Alturfan AA, et al. Determination of oxidant stress in plasma of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis patients. *Indian J Biochem Biophys.* 2010;47:353-358.
- Rodrigues SD, Batista GB, Ingberman M, et al. Plasma cysteine/cystine reduction potential correlates with plasma creatinine levels in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2012;34:231-237.
- Sbrana E, Paladini A, Bramanti E, et al. Quantitation of reduced glutathione and cysteine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Electrophoresis.* 2004;25:1522-1529.
- Calabrese V, Lodi R, Tonon C, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia. *J Neurol Sci.* 2005;233:145-162.
- Smeyne M, Smeyne RJ. Glutathione metabolism and Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med.* 2013;62:13-25.
- Steele ML, Fuller S, Maczurek AE, et al. Chronic inflammation alters production and release of glutathione and related thiols in human U373 astroglial cells. *Cell Mol Neurobiol.* 2013;33:19-30.
- Kuo LM, Kuo CY, Lin CY, et al. Intracellular glutathione depletion by oridonin leads to apoptosis in hepatic stellate cells. *Molecules.* 2014;19:3327-3344.
- Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 2014;47:326-332.
- Oski FA BC, Nathan DG. A diagnostic approach to anemic patient. Philadelphia: Saunders; 1998.
- B Ç. Çocuklarda demir eksikliği anemisi tedavisinde kullanılan farklı demir preparatlarının plazmada oksidan stres ve eritrositlerde antioksidan sistem üzerine olan etkilerinin araştırılması. İzmir 2002.
- Choi JW, Pai SH, Kim SK, et al. Iron deficiency anemia increases nitric oxide production in healthy adolescents. *Ann Hematol.* 2002;81:1-6.
- Drysdale JW, Adelman TG, Arosio P, et al. Human isoferitins in normal and disease states. *Semin Hematol.* 1977;14:71-88.
- Seymen O, Seven A, Candan G, et al. The effect of iron supplementation on GSH levels, GSH-Px, and SOD activities of erythrocytes in L-thyroxine administration. *Acta Med Okayama.* 1997;51:129-133.
- Slivka A, Kang J, Cohen G. Hydroxyl radicals and the toxicity of oral iron. *Biochem Pharmacol.* 1986;35:553-556.
- Acharya J, Punchard NA, Taylor JA, et al. Red cell lipid peroxidation and antioxidant enzymes in iron deficiency. *Eur J Haematol.* 1991;47:287-291.
- Islar M, Delibas N, Guclu M, et al. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase in erythrocytes of patients with iron deficiency anemia: effects of different treatment modalities. *Croat Med J.* 2002;43:16-19.
- Jansson LT, Perkkio MV, Willis WT, et al. Red cell superoxide dismutase is increased in iron deficiency anemia. *Acta Haematol.* 1985;74:218-221.
- Kumerova A, Lece A, Skesters A, et al. Anaemia and antioxidant defence of the red blood cells. *Mater Med Pol.* 1998;30:12-15.
- Panchenko LF, Lamchingiin T, Gerasimov AM, et al. Aktivnost' superoksidismutazy krovi detei s zhelezodefitsitnyimi anemiiami [Superoxide dismutase activity in the blood of children with iron deficiency anemia]. *Vopr Med Khim.* 1979;25:181-185.
- Cellerino R, Guidi G, Perona G. Plasma iron and erythrocytic glutathione peroxidase activity. A possible mechanism for oxidative haemolysis in iron deficiency anemia. *Scand J Haematol.* 1976;17:111-116.
- Tekin D, Yavuzer S, Tekin M, et al. Possible effects of antioxidant status on increased platelet aggregation in childhood iron-deficiency anemia. *Pediatr Int.* 2001;43:74-77.
- McAnulty LS, Gropper SS, McAnulty SR, et al. Iron depletion without anemia is not associated with impaired selenium status in college-aged women. *Biol Trace Elem Res.* 2003;91:125-136.
- Gropper SS, Kerr S, Barksdale JM. Non-anemic iron deficiency, oral iron supplementation, and oxidative damage in college-aged females. *J Nutr Biochem.* 2003;14:409-415.
- Hamed HM, Motawie AA, Abd Al-Aziz AM, et al. Low Dose Iron Therapy in Children with Iron Deficiency: DNA Damage and Oxidant Stress Markers. *Indian journal of hematology & blood transfusion: an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion.* 2021;37:287-94.
- Bektas H, Vural G, Gumusyayla S, et al. Dynamic thiol-disulfide homeostasis in acute ischemic stroke patients. *Acta Neurol Belg.* 2016;116:489-494.
- Ates I, Kaplan M, Yuksel M, et al. Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation. *Endocrine.* 2016;51:47-51.
- Topal I, Mertoglu C, Sürücü Kara I, et al. Thiol-Disulfide Homeostasis, Serum Ferroxidase Activity, and Serum Ischemia Modified Albumin Levels in Childhood Iron Deficiency Anemia. *Fetal Pediatr Pathol.* 2019;38:484-489.

Fokal Nodüler Hiperplazide Cerrahiye Karar Verme: On Yedi Erişkin Olgu ile Tek-Merkez Deneyimi

Decision for Surgery of Focal Nodular Hyperplasia: Single-Center Experience of 17 Adult Cases

© Elvan Onur Kırımker, © Mehmet Emre Yılmaz

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

Öz

Fokal nodüler hiperplazi (FNH) genellikle opere edilmez. Tanısal zorluklar ve semptomatik lezyonlar cerrahi için yaygın endikasyonlardır. Bu çalışma, karaciğer ameliyatları sonrası patoloji sonucu FNH olarak raporlanan olgularda ameliyat endikasyon ve sonuçlarının incelenmesi amacıyla yapılmıştır. Ekim 2009-Mart 2018 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Hastaneleri'nde opere edilen ve patolojisi FNH olarak raporlanan hastalar incelendi. Hastaların 12'sinde bazı karın semptomları vardı, dördünde ise herhangi bir semptom rapor edilmedi. Tüm hastalara bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntüleme en az bir görüntüleme yöntemi uygulandı. Sadece üç hastaya kesin FNH tanısı konuldu ve bu hastalar aynı zamanda semptomatikti. Ameliyat öncesi grupta sarılık görülmedi. Sadece bir hastada ameliyat öncesi hafif yüksek karaciğer enzim seviyeleri görüldü. Pankreatoduodenektomi ve kolesistektomi gibi ek prosedürler uygulanan iki hasta dışında tüm hastalara çeşitli tiplerde hepatektomi uygulandı. Hastaların sadece üçünde intraabdominal apse, safra kaçağı ve pulmoner emboli gibi postoperatif komplikasyonlar gelişti. Mortalite izlenmedi. FNH olgularında cerrahi nadiren gereklidir. Ancak lezyonun FNH dışında bir lezyon olduğundan şüphelenildiğinde ve hasta semptomatikse genellikle cerrahi yaklaşım tercih edilir.

Anahtar Kelimeler: Fokal Nodüler Hiperplazi, Premalign Lezyon, Benign Hastalık, Hepatektomi

Abstract

Surgery is rarely a necessity for the removal of focal nodular hyperplasia (FNH) lesions. Diagnostic challenges and symptomatic lesions are common indications for surgery. This study was conducted for the purposes of analyzing the indications and results of liver surgeries, revealing FNH in further examinations from specimens sent to pathology. The patients that were operated for liver lesions revealed as FNH at pathological examinations at Ankara University Hospitals between October 2009 and March 2018 were included in this study. Twelve of the patients had some abdominal symptoms, with the remaining four having no reported symptoms. All patients were subjected to at least one imaging modality from computed tomography, ultrasonography or magnetic resonance imaging. Only three patients were diagnosed with certain FNH and were also symptomatic. No jaundice was observed in the group before surgery. Only one patient demonstrated mildly elevated preoperative liver enzyme levels. All patients underwent several types of hepatectomies except for two patients undergoing additional procedures such as pancreatoduodenectomy and cholecystectomy. Only three of the patients had postoperative complications including intraabdominal abscess, biliary leak and pulmonary embolism. No mortality occurred among the group. Surgery is rarely a necessity in the cases of FNH. However, surgical approach is generally preferred when the lesion is suspected to be a lesion other than FNH.

Key Words: Focal Nodular Hyperplasia, Premalignant Lesion, Benign Disease, Hepatectomy

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mehmet Emre Yılmaz

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

Tel.: +90 505 540 87 00 E-posta: memreyilmaz17@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9890-9540

Geliş Tarihi/Received: 02.07.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 18.07.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Hiperplastik bir nodül olduğu düşünülen fokal nodüler hiperplazi (FNH), hepatik hemanjiomdan sonra ikinci en sık görülen benign karaciğer tümörüdür (1). Malign transformasyon göstermezler. Ağırlıklı olarak üreme yıllarında kadınlarda görülür. FNH'nin oral kontraseptifler ile ilişkisi olduğu ileri sürülmekle birlikte bu yönde bir kanıt bulunmamaktadır (2). FNH'li hastalar çoğunlukla asemptomatiktir. Ağrı, distansiyon ve ele gelen karaciğer kitlesi semptomatik hastalarda en sık görülen şikayetlerdir. Karakteristik bulgusu fibröz septadan perifer uzanan çok sayıda dalı olan geniş bir arter içeren santral stellat skardır (merkezi yıldız benzeri skar). FNH tanısı sıklıkla görüntüleme yöntemleri ile karakteristik yapıların gösterilmesi ve diğer lezyonların dışlanması ile konur. Ayırıcı tanıda hepatik adenoma, hepatoselüler karsinoma, fibrolameller karsinoma, siroz, rejeneratif nodül, hemanjioma ve hipervasküler metastazlar da düşünülmelidir.

Hastaların çoğuna abdominal cerrahi, görüntüleme yöntemleri ve otopsi esnasında tesadüfen tanı konur. Kanama ve nekroz, FNH'de diğer karaciğer kitlelerine göre daha az görülür. Bu nedenle hastalar asemptomatiktir ve malign transformasyon beklenmez, dolayısıyla bu hastalar genelde medikal tedavi ve rutin abdomen görüntüleme ile takip edilirler. Görüntüleme yöntemleri geliştikçe bu hastalığın tanısı artmış ve hastalar daha az opere edilmeye başlanmıştır (3). Bu çalışmada patoloji sonucu FNH olarak raporlanan ameliyatları semptomlar, tanı, hasta özellikleri ve sonuçları açısından retrospektif olarak değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Ekim 2009-Mart 2018 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Hastanelerinde karaciğer lezyonu nedeniyle opere edilen ve yapılan patolojik incelemelerde FNH tanısı alan tüm hastalar dahil edildi. Kayıtlarına ulaşılamayan veya kesin verileri olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ameliyatlar ve veri toplama ile ilgili hastalardan bilgilendirilmiş onamlar alındı. Hastaların demografik özellikleri, lezyonların radyolojik özellikleri, kontraseptif kullanımı, komorbid hastalıkları, kan testleri ve perioperatif dönemdeki hasta semptomları ve postoperatif dönemdeki komplikasyonlar hastane veri tabanındaki hasta kayıtlarından geriye dönük olarak incelendi.

Sürekli değişkenler medyan ve aralıklarla, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzdelerle gösterildi. Hesaplamalar SPSS 20.0 (IBM Corp, Chicago, IL, USA) ile yapılmıştır.

Bulgular

Hastanenin veritabanı araştırmasında patoloji sonucu FNH olarak bildirilen 17 hasta bulundu. Olguların ameliyat öncesi

özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Ortanca hasta yaşı 31 (24-84) idi. Hastaların 13'ü (%76,5) kadındı. Hastaların ana semptomu karın ağrısı olup 11 (%64,7) hastada mevcuttu, 4 (%23,5) hasta ise asemptomatik idi. İki hastada en az bir komorbidite vardı. Medyan alanin aminotransferaz değeri 19 (7-130), aspartat aminotransferaz değeri 20 (10-155) ve total bilirubin değeri 0,57 (0,14-0,91) idi. On iki (%70,6) hastada radyolojik incelemeler veya başka bir hastalık için ameliyat yapılırken tesadüfen FNH lezyonları bulundu. İki hasta tamamen semptomatik bir FNH lezyonunun çıkarılması amacıyla opere edildi. İki FNH lezyonu intraoperatif olarak keşfedildi ve tanı için rezeke edildi. Ameliyat öncesi öykü ve görüntüleme yöntemlerine göre sırasıyla dört, beş, üç, altı ve bir hastanın olası tanıları hepatoselüler karsinom, adenom, hemanjiyom, FNH ve malign melanom metastazı idi. Ameliyat öncesi grupta sarılık görülmedi. Sadece bir hastada ameliyat öncesi hafif yüksek karaciğer enzim seviyeleri görüldü. On üç kadın hastanın üçünde oral kontraseptif kullanım öyküsü vardı. Tüm hastalara bilgisayarlı tomografi (BT), ultrasonografi (USG) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) en az bir görüntüleme yöntemi uygulandı. Sırasıyla 13 (%76,5), 11 (%64,7) ve 5 (%29,4) hastaya ultrason, BT ve MRG yapıldı. Üç (%17,6) hastanın görüntüleme çalışmalarında, FNH lezyonunun tipik görünümü olan santral skar görüldü. Bunların 2'si BT, 1'i MRG idi. Üç hasta intraoperatif olarak eritrosit süspansiyonu aldı (Tablo 1).

Minör hepatektomi (n=14) majör hepatektomiden (n=3), açık hepatektomi (n=15) ise laparoskopik hepatektomiden (n=2) daha sık uygulandı.

Postoperatif mortalite görülmedi. Bir hastada FNH ameliyatından dört hafta sonra perkütan drenaj gerektiren intraabdominal apse gelişti. Bu sadece Evre 3a komplikasyondur ve daha ciddi bir komplikasyon gözlenmedi. İki hasta, antikoagülasyonla tedavi edilen bir pulmoner emboli ve kendiliğinden düzelen bir safra kaçağı dahil olmak üzere 2. derece komplikasyonlar yaşadı. Safra kaçağı olan hastada drenaj iki hafta tutuldu (Tablo 2).

Tartışma

Fokal nodüler hiperplazi, genel popülasyonun %0,6 ila %3'ünde meydana gelen iyi huylu bir lezyondur (4). Ağırlıklı olarak kadınlarda görülür ve çoğu seri erkeklerde görülme sıklığının <%15 olduğunu bildirmektedir (5). On yedi hastayı kapsayan bu çalışmada, 13:4 kadın-erkek oranını bildirdik.

FNH, hemanjiyomlar, özellikle Osler-Weber Rendu hastalığı ve hepatik hemanjiyomlar ile ilişkilendirilmiştir, bu nedenle gerçek bir neoplazmdan ziyade vasküler bir anomali olduğu düşünülmektedir. Bu lezyon, kapsülsüz, iyi diferansiye bir tümördür. Mikroskobik olarak hepatik adenomdan farklı olarak sinüzoidler ve Kupffer hücreleri mevcuttur. Çoğunlukla FNH

Table 1: Hasta profili

| Değişkenler | n (%) | | | |
|---|------------------|------------|---------------|--|
| Cinsiyet | | | | |
| Erkek | 4 | | | |
| Kadın | 13 | | | |
| Yaş, medyan (aralık), yıl | 31 (24-84) | | | |
| Semptomlar, n (%) | | | | |
| Karın ağrısı | 11 (64,7) | | | |
| Dispepsi | 2 (11,8) | | | |
| Aseptomatik | 4 (23,5) | | | |
| Komorbidite, n (%) | 2 (11,7) | | | |
| Preop ALT, U/L, medyan (aralık) | 19 (7-130) | | | |
| Preop AST, U/L, medyan (aralık) | 20 (10-155) | | | |
| Preop total bilirubin, mg/dL, medyan (aralık) | 0,57 (0,14-0,91) | | | |
| Preop AFP | 3,01 (0,90-4,97) | | | |
| Yatış süresi, gün, medyan (aralık) | 7 (4-21) | | | |
| Preoperatif teşhis | FNH | HCC | Diğer* | |
| Hasta sayısı, n (%) | 6 (35,3) | 4 (23,5) | 7 (41,2) | |
| Görüntüleme yöntemi | USG | BT | MRG | |
| Hasta sayısı, n (%) | 13 (76,5) | 11 (64,7) | 5 (29,4) | |
| Santral skar, n (%) | 3 (17,6)** | | | |
| OKS kullanımı, kadın hastalar, n (%) | 3 (23,1) | | | |
| Eritrosit süspansiyonu, n (%) | 3 (17,6) | | | |

*Ameliyat öncesi öykü ve görüntüleme yöntemlerine göre hepatik adenom, hemanjiom ve malign melanom metastazı sırasıyla beş, üç ve bir hastanın olası tanıları arasındaydı.

**İki BT ve bir MRG sonucu, FNH lezyonunun tipik görünümü olan santral skar ile sonuçlandı.

BT: Bilgisayarlı tomografi, USG: Ultrasonografi, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, AFP: Alfa fetoprotein, HCC: Hepatosellüler karsinom, FNH: Fokal nodüler hiperplazi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, OKS: Doğum kontrol hapı

Tablo 2: Cerrahi profil

| Hepatektomi çeşidi | n (%) |
|----------------------|-----------|
| Majör hepatektomi | 3 (17,6) |
| Minör hepatektomi | 14 (82,4) |
| Operasyon tipi | n (%) |
| Açık cerrahi | 15 (87,2) |
| Laparoskopik cerrahi | 2 (11,8) |
| Morbidite | 3 (17,6) |
| Mortalite | 0 (0) |

lezyonlarının çapı 5 cm'den küçüktür. FNH'nin karakteristik özelliği, merkezi skar varlığıdır (6).

Radyolojik olarak karaciğer adenomu ile benzerliği nedeniyle FNH tanısı zordur. USG, olguların sadece yüzde 20'sinde merkezi skarı belirleyebilir. Dinamik BT ve çift kontrastlı MRG, FNH teşhisi için önemli araçlardır. Mevcut veriler, MRG'yi içeren bir görüntüleme modalitelerinin kombinasyonunun, FNH için >%90 duyarlılık ve özgüllük ile FNH tanısında daha fazla doğruluk sağladığını göstermektedir (7).

Bununla birlikte, merkezi stellat skar bulguları olmadan FNH'yi teşhis etmek çok zordur (4). FNH tanısı çoğunlukla diğer lezyonları dışlayarak konur. Çalışmamızda 3 hastanın

radyolojik incelemelerinde santral skar görülmüş ve 12 (%70,6) hastada radyolojik tetkikler veya başka bir hastalık için ameliyat yapılırken tesadüfen FNH lezyonu tespit edilmiştir. İki hasta tamamen asemptomatik bir FNH lezyonunun çıkarılması amacıyla opere edilmiştir. İki FNH lezyonu ise intraoperatif olarak keşfedildi ve tanı için rezektif edildi. FNH genellikle görüntülemelerde rastlantısal olarak bulunan bir lezyondur ve sadece üçte biri hafif epigastrik ağrı veya rahatsızlık ve/veya palpe edilebilen abdominal kitle gibi klinik semptomlar nedeniyle keşfedilir. Çalışmalar, çoğu FNH hastasında lezyonun uzun bir takip süresi boyunca stabil kaldığını ve hatta gerilediğini bildirmiştir. İzlemede bu lezyonlar büyür veya hasta asemptomatik hale gelirse elektif cerrahi rezeksiyon önerilir (8). FNH için elektif cerrahi bu hastalarda düşük morbidite ile güvenli bir tedavidir ancak FNH iyi huylu bir hastalık olduğundan bu seçimi yapmak zordur. Semptomların olmaması cerrahi endikasyon olmadığından asemptomatik hastalar cerrahi rezeksiyon gerektirmez (4). Çalışmamızda 13 hastada semptom mevcuttur. Ağrı bu lezyonda en sık görülen semptomdu ve bu ağrının devam etmesi bu hastalarda ameliyat endikasyonu olarak kullanıldı. Bizim çalışmamızda ise cerrahi tedaviye en sık neden olan ikinci neden ise görüntüleme çalışmaları ile tanı konulamamasıdır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. Küçük hacimli tek merkezli bir çalışmaydı; ikincisi, retrospektif çalışmanın doğasında bulunan kısıtlılıklar mevcuttur.

Sonuç

Sonuç olarak, böyle bir lezyon uzun süre asemptomatik kaldığı için FNH sıklıkla rastlantısal bir bulgudur. Asemptomatik kesin FNH ile başvuran hastalar konservatif olarak güvenli bir şekilde yönetilebilir. Semptomatik hastalarda cerrahi rezeksiyon güvenli ve etkili bir tedavidir. Çalışmamızda postoperatif mortalite görülmedi. FNH, lezyonun boyutundaki artışla ilişkili ağrıya neden olabilen iyi huylu bir karaciğer lezyonudur. Cerrahi rezeksiyon genellikle kalıcı ağrı veya radyolojik ve patolojik incelemelerde şüpheli lezyonlar için yapılır.

Etik

Hasta Onayı: Hastaların radyolojik ve klinik özellikleri retrospektif olarak incelendi.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.O.K., M.E.Y., Konsept: E.O.K., M.E.Y., Dizayn: E.O.K., M.E.Y. Analiz veya Yorumlama: E.O.K., M.E.Y., Literatür Arama: E.O.K., M.E.Y., Yazan: E.O.K., M.E.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Nahm CB, Ng K, Lockie P, et al. Focal nodular hyperplasia—a review of myths and truths. *J Gastrointest Surg.* 2011;15:2275-2283.
2. Perrakis A, Demir R, Müller V, et al. Management of the focal nodular hyperplasia of the liver: evaluation of the surgical treatment comparing with observation only. *Am J Surg.* 2012;204:689-696.
3. Chen MF. Hepatic resection for benign tumours of the liver. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15:587-592.
4. Jung JM, Hwang S, Kim KH, et al. Surgical indications for focal nodular hyperplasia of the liver: Single-center experience of 48 adult cases. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2019;23:8-12.
5. Nguyen BN, Fléjou JF, Terris B, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol.* 1999;23:1441-1454.
6. Vilgrain V. Focal nodular hyperplasia. *Eur J Radiol.* 2006;58:236-245.
7. Navarro AP, Gomez D, Lamb CM, et al. Focal nodular hyperplasia: a review of current indications for and outcomes of hepatic resection. *HPB (Oxford).* 2014;16:503-511.
8. Bonney GK, Gomez D, Al-Mukhtar A, et al. Indication for treatment and long-term outcome of focal nodular hyperplasia. *HPB (Oxford).* 2007;9:368-372.

Trichosporon Asahii Superinfection in a Patient with COVID-19

COVID-19 Hastasında *Trichosporon Asahii* Süperenfeksiyonu

© Serdar Budak¹, © Gülseren Yılmaz¹, © Ebru Kaya², © Ramazan Ahmet Altunbay¹, © Tuğçe Bayer¹, © Gizem Cinel¹,
© Emirhan Kahraman¹, © Okan Kölgeli³, © Ayça Sultan Şahin¹, © Ümmühan Topal⁴, © Ziya Salihoğlu⁵

¹University of Health Sciences Turkey, Kanuni Sultan Süleyman Hospital, Clinic of Anesthesiology and Reanimation, İstanbul, Turkey

²University of Health Sciences Turkey, Kanuni Sultan Süleyman Hospital, Clinic of Intensive Care, İstanbul, Turkey

³University of Health Sciences Turkey, Kanuni Sultan Süleyman Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, İstanbul, Turkey

⁴University of Health Sciences Turkey, Kanuni Sultan Süleyman Hospital, Clinic of Radiology, İstanbul, Turkey

⁵İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, İstanbul, Turkey

Abstract

The use of immunosuppressant drugs to treat immunological storms in patients with severe coronavirus disease-2019 (COVID-19) infection has increased considerations concerning fungal infections. In this patient subset with immune compromise, *Trichosporon Asahii* (*T. asahii*) may cause significant mortality. In this case report, a 60-year-old patient who developed *T. Asahii* fungemia while being followed in the intensive care unit due to COVID-19 pneumonia was presented.

Key Words: COVID-19, *Trichosporon Asahii*, Superinfection

Öz

Şiddetli koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) enfeksiyonu olan hastalarda immünolojik fırtınaları tedavi etmek için immünoşüpresan ilaçların kullanılması, mantar enfeksiyonlarına ilişkin endişeleri artırmıştır. *Trichosporon Asahii* (*T. asahii*), özellikle kritik hastalarda ve bağışıklığı baskılanmış bireylerde önemli mortaliteye sahip, oldukça dirençli bir patojendir. Bu olgu sunumunda, COVID-19 pnömonisi nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilirken *T. Asahii* fungemisi gelişen 60 yaşında bir hasta sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, *Trichosporon Asahii*, Süperenfeksiyon

Introduction

Trichosporon species are widely found in nature and is a member of human flora but may cause fatal opportunistic fungal infections in immunocompromised individuals (1). The most frequently isolated *Trichosporon* species is *T. asahii* (2). Conditions associated with invasive trichosporonosis include antibiotic use, acquired immune deficiency syndrome, use of corticosteroids, prolonged intensive care unit (ICU) stay, central catheter and invasive medical equipment. Early diagnosis of *Trichosporium* fungemia and administration of variconazole are important (3).

Case Report

A 60-year-old male unvaccinated patient with a history of benign brain tumor surgery ten years ago, epilepsy and hypertension, was admitted to ICU on the 9th day of his hospitalization due to respiratory failure, while he was being followed in ward due to Coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia. Corticosteroid treatment which was started on 4th day of his hospitalization in ward was terminated. He was in spontaneous breathing with oxygen support by reservoir mask and followed up with carbamazepine, levetiracetam, pitavastatin, trimetazidine, ceftriaxone, and piperacillin

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Gülseren Yılmaz

University of Health Sciences Turkey, Kanuni Sultan Süleyman Hospital, Clinic of Anesthesiology and Reanimation, İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 404 15 00 E-mail: drgulseren83@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2984-156X

Received/Geliş Tarihi: 16.03.2022 Accepted/Kabul Tarihi: 29.08.2022

©Copyright 2022 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.



treatment. On the 4th day of the ICU admission the patient was intubated and mechanical ventilator support was initiated due to the progressive respiratory failure. The patient was evaluated as severe Acute respiratory distress syndrome ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$). He was placed in prone position intermittently. Norepinephrine was administered to manage hypotension. Vancomycin and meropenem was initiated on the 7th of ICU admission. On the 10th day due to the fever; sputum, blood and urine cultures were taken and fluconazole and colistin were added. On the 15th day due to the acute renal failure the patient was consulted with the nephrology department and calcium-citrate hemodiafiltration was started. Antibiotherapy was terminated on the 17th day. On 22th day, hemodiafiltration and norepinephrine infusion were terminated as the hemodynamics and renal function were recovered. On the 28th day *Trichosporon asahii* was detected in blood cultures, and variconazole was started. Thorax computed tomography and chest X-ray demonstrated diffusely located ground glass opacities in both lungs (Figures 1, 2). On 30th day of admission the patients was lost due to the septicemia and progressive multi-organ failure.

Discussion

Trichosporon is a yeast-like fungus found in the normal flora of the human body. However, it may become pathogenic and cause superficial infections in immunocompetent individuals or invasive infections in immunodeficient patients (2). *T. asahii* is the most frequently detected species (3). The 30-day mortality of COVID-19-related *T. asahii* fungemia was reported to be 80% despite variconazole therapy (4). The use of steroids and immunomodulatory agents may cause invasive fungal infections during the course of COVID-19 (5,6). Therefore, periodic fungal surveillance approach is recommended for COVID-19 patients managed in the in ICU. Critically ill COVID-19 patients possess several risk factors for *T. asahii* fungemia, including prolonged ICU stay, venous catheters, hemodialysis, corticosteroid and antibiotic use, as in the patient in our case (7). Treatment of *T. asahii* fungemia is complicated and challenging; therefore, recognition and prevention of the infection is crucial for patients with predisposing risk factors. It has been shown that the use of variconazole as the first choice can reduce mortality in *T. asahii* fungemia, particularly in early stages of the infection (2).

Data is limited concerning *T. asahii* infections developing during the course of COVID-19. The rarity of the reports indicates that *T. asahii* in COVID-19 subset is extremely rare. Data derived from the case reports reveal that *T. asahii* fungemia is encountered in the 3rd week of the hospitalization and underlying corticosteroid use ca facilitate *T. asahii* fungemia (8,9).

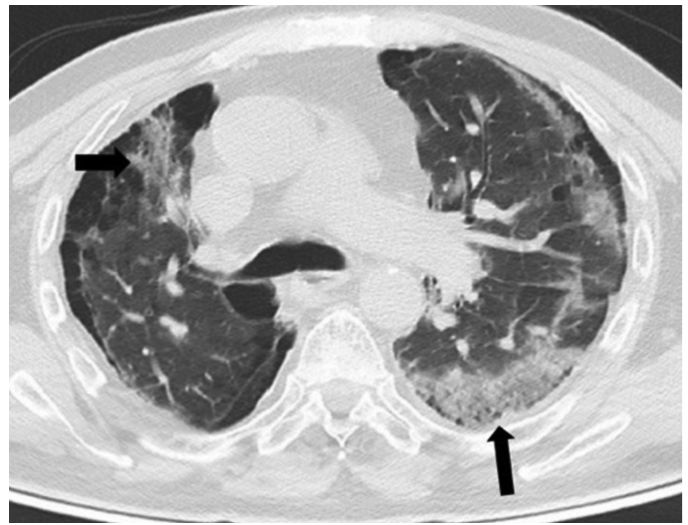


Figure 1: Thorax computed tomography shows peripheral and diffusely located ground glass opacities (black arrows) in both lungs

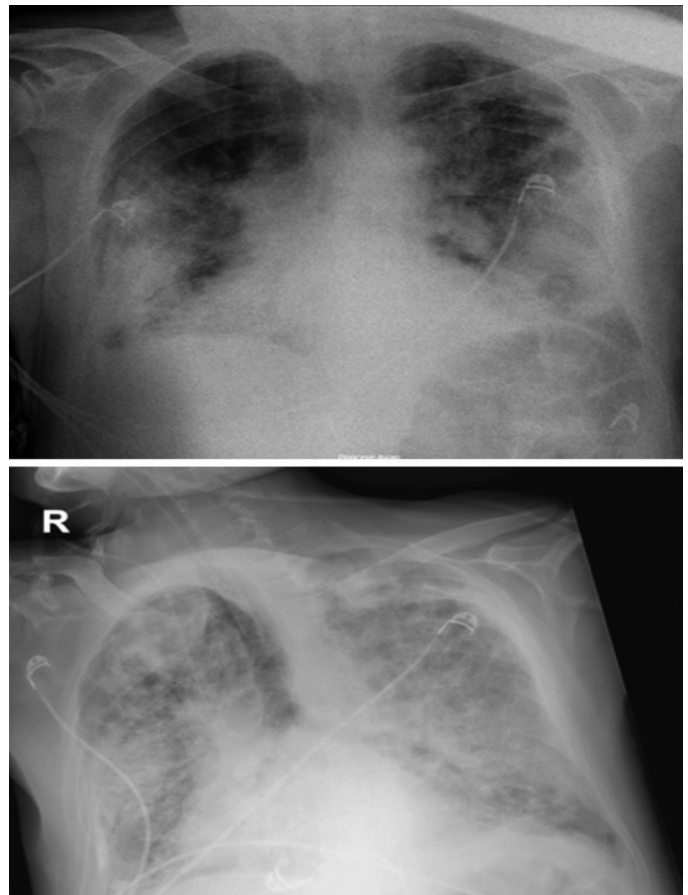


Figure 2: **A)** Admission chest X-ray demonstrating consolidations accompanying peripherally located ground glass opacities, particularly in the lower and middle zones of both lungs. **B)** A white lung appearance formed by mixed densities (ground glass opacities and consolidation) involving both lungs in the late stage

Conclusion

Trichosporon asahii is an invasive pathogen that has an increased incidence in critical COVID-19 patients and should be considered due to its high mortality rate and unique resistant profile. It is important to screen the immunocompromised patient population for fungal infections. In this patient subset, immunosuppressant drug administration should be limited to those not recovering with conventional treatment, considering the benefit-harm ratio of immunosuppressant agents. Recognition of fungal infections and reduction of the risk factors in vulnerable, critically ill patients may prevent *Trichosporon asahii* fungemia and resulting mortality.

Ethics

Informed Consent: Consent form was filled out by all participants.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: G.Y., Concept: O.K., Design: A.S.Ş., Z.S., Data Collection or Processing: E.K., Ü.T., Analysis or Interpretation: R.A.A., Literature Search: T.B., G.C., E.K., Writing: S.B., G.Y.

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. Arastehfar A, Carvalho A, Nguyen MH, et al. COVID-19-Associated Candidiasis (CAC): An Underestimated Complication in the Absence of Immunological Predispositions? *J Fungi (Basel)*. 2020;6:211.
2. Liao Y, Lu X, Yang S, Luo Y, Chen Q, Yang R, editors. Epidemiology and outcome of *Trichosporon* fungemia: a review of 185 reported cases from 1975 to 2014. *Open forum infectious diseases*; 2015: Oxford University Press.
3. Li H, Guo M, Wang C, et al. Epidemiological study of *Trichosporon asahii* infections over the past 23 years. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e169.
4. Nobrega de Almeida J Jr, Moreno L, Francisco EC, et al. *Trichosporon asahii* superinfections in critically ill COVID-19 patients overexposed to antimicrobials and corticosteroids. *Mycoses*. 2021;64:817-822.
5. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-513.
6. Song G, Liang G, Liu W. Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China. *Mycopathologia*. 2020;185:599-606.
7. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:1330-1341.
8. Segrelles-Calvo G, Glauber RDS, Llopis-Pastor E, et al. *Trichosporon asahii* as cause of nosocomial pneumonia in patient with COVID-19: a triple Co-infection. *Arch Bronconeumol*. 2021;57:46.
9. Ali GA, Husain A, Salah H, et al. *Trichosporon asahii* fungemia and COVID-19 co-infection: An emerging fungal pathogen; case report and review of the literature. *IDCases*. 2021;25:e01244.

Insulation-Tipped Knife as an Endoscopic Treatment Method for Benign Anastomotic Stricture After Low Anterior Resection

Low Anterior Rezeksiyon Sonrası Gelişen Benign Anastomoz Darlığı için Endoskopik Tedavi Yöntemi Olarak Insulation-Tipped Knife

© Mehmet İbiş, © Mustafa Ergin

Gazi University Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology, Ankara, Turkey

Abstract

Benign anastomotic strictures are one of the most common complications after low anterior resection. While endoscopic treatments such as balloon dilation can be applied to these strictures, some patients may require surgical treatment. We present a 65-year-old patient who developed benign anastomotic stenosis after low anterior resection, and the stenosis did not heal despite recurrent balloon dilatation, and we performed an incision with an Insulation-Tipped (IT) knife. After the incision with the IT knife, the patient is followed up asymptotically.

Key Words: Anastomotic Stenosis, Endoscopic Treatment, IT Knife Incision

Öz

Benign anastomoz darlıkları, low anterior rezeksiyon sonrası en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Bu darlıklara balon dilatasyonu gibi endoskopik tedaviler uygulanabilirken bazı hastalarda cerrahi tedavi gerekebilir. Low anterior rezeksiyon sonrası semptomatik benign anastomoz darlığı gelişen ve tekrarlayan balon dilatasyonlarına rağmen darlığı iyileşmeyen, Insulation-Tipped (IT) knife ile insizyon yaptığımız 65 yaşında bir hastayı sunduk. IT knife ile yapılan tedavinin ardından hasta asemptomatik olarak takip edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anastomoz Darlığı, Endoskopik Tedavi, IT Knife ile İnsizyon

Introduction

Benign stenosis is one of the common colorectal anastomosis complications after low anterior resection and occurs in approximately 5.8% to 20%. In most patients, anastomotic stenosis is a serious condition that may require repeated endoscopic treatment or surgery. We present a case in which we performed an Insulation-Tipped (IT) knife incision in a patient who developed symptomatic benign stenosis after low anterior resection and did not respond to recurrent endoscopic balloon dilatation treatment.

Case Presentation

Sixty-five year-old male patient. Low anterior resection operation was performed in 2014 due to rectosigmoid cancer. In the following years, anastomotic stenosis with an approximately 8 mm diameter lumen opening, which does not allow the passage of the standard colonoscope, was observed in the colonoscopic examination performed due to the complaints of thinning and swelling in the stool (Pictures 1, 2). There was no pathology in the biopsy samples taken from the stenosis anastomosis area. In imaging methods, the proximal part of the stenosis was normal, and the patient who was evaluated as a 4 mm long

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Mustafa Ergin

Gazi University Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology, Ankara, Turkey

Phone: +90 505 325 83 68 E-mail: mstfergn@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9593-3705

Received/Geliş Tarihi: 13.05.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 06.09.2022

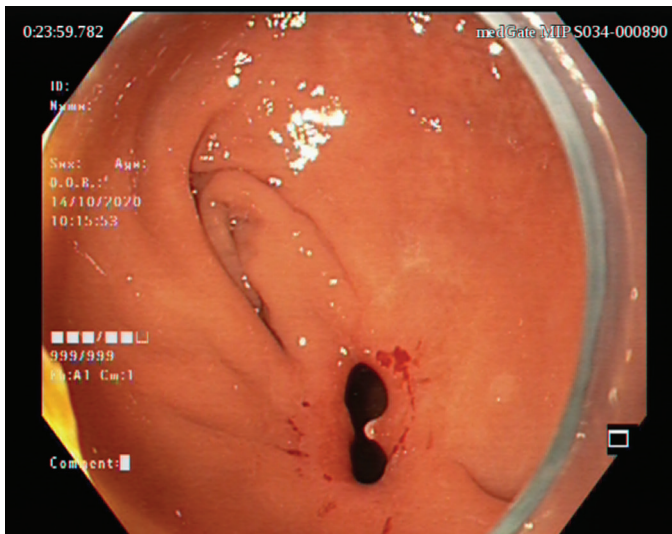
©Copyright 2022 Ankara University Faculty of Medicine

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

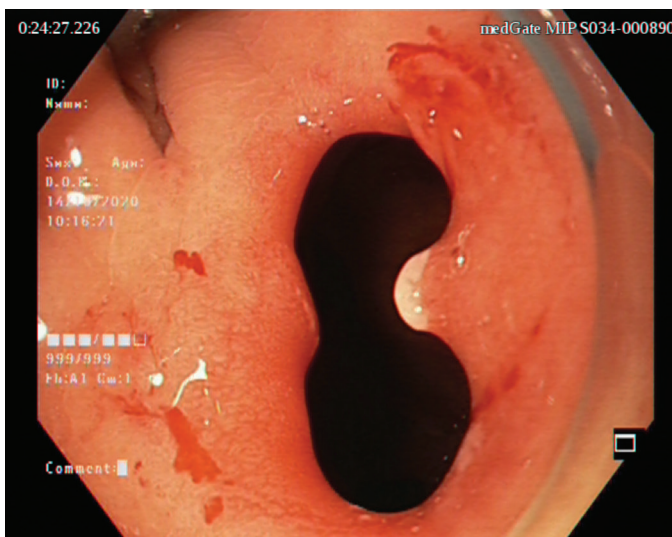
All content are under CC BY-NC-ND license.



short segment benign stenosis was applied repeated endoscopic balloon dilatation for five times. Balloon dilatation was applied effectively with 8-10, 10-12, 12-15 mm balloons, respectively, for every 2-3 weeks. It was seen that the stenosis reoccurred before each dilatation and did not allow the passage of the colonoscope. The patient's symptoms and the need for repeated dilatation continued. The anastomotic stenosis was then circumferentially incised with an IT knife from 6-7 locations, and an easy passage to the proximal part of the stenosis was achieved with the standard colonoscope (Pictures 3-5). During the follow-up, the patient had no symptoms and tolerated the procedure well (Picture 6). In the control colonoscopy after the treatment (2 weeks, 3 months and 1 year later), it was seen that the colonoscope passed easily through the anastomotic area.



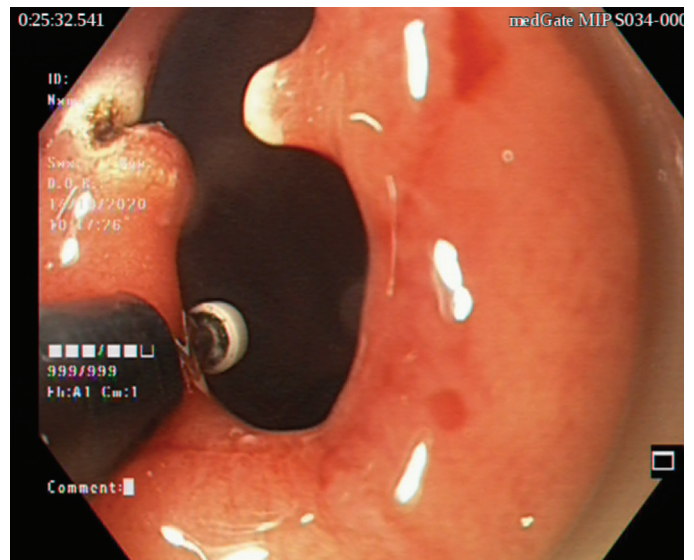
Picture 1: Appearance of anastomotic stenosis before IT knife treatment
IT: Insulation-Tipped



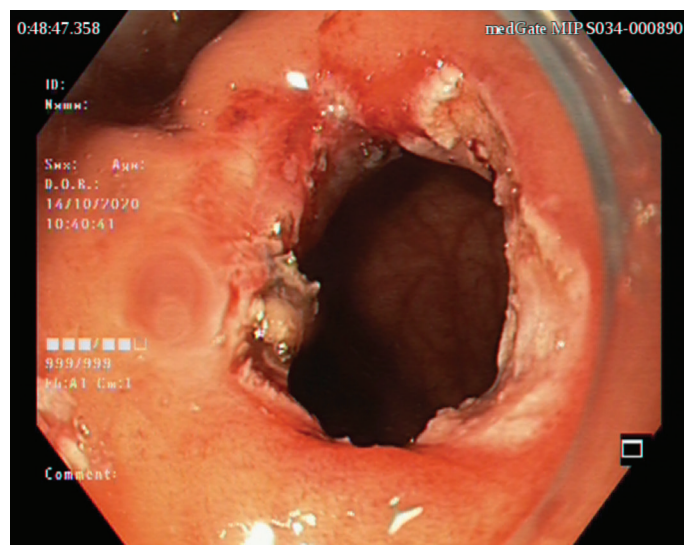
Picture 2: Close-up view of anastomotic stenosis before IT knife treatment
IT: Insulation-Tipped

Discussion

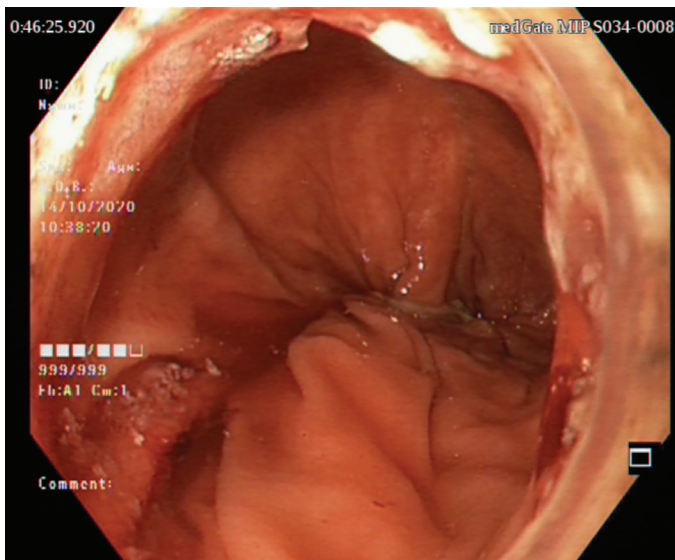
Benign anastomotic stenosis may develop in 5.8%-20% of colorectal anastomoses (1). This rate reaches 80% if colonoscopic examination is performed in the early postoperative period. Although the factors leading to the development of stenosis are not fully understood, conditions such as ischemia, leakage, and inflammation are blamed (2). There are conflicting publications regarding the relationship between anastomosis techniques and stenosis. Although some studies show that the risk of anastomosis increases with the use of staplers, there are also studies in the literature that express a contrary opinion (3,4). Our patient had an anastomosis with staplers and there was no postoperative fistula or leak. It is not necessary to intervene in



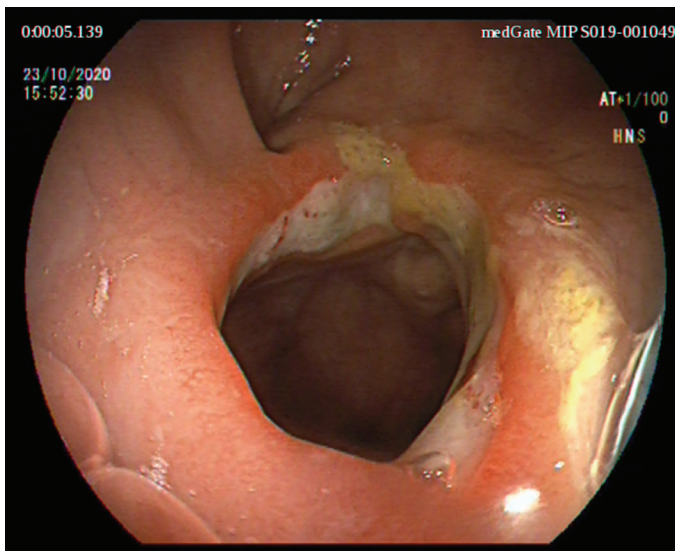
Picture 3: Image obtained during incision with IT knife
IT: Insulation-Tipped



Picture 4: View after completion of the incision



Picture 5: It is seen that the proximal stenosis can be passed easily with the colonoscope after the incision



Picture 6: Appearance two weeks after treatment

every anastomotic stricture. Treatment should be applied if the patient is symptomatic (2). In our patient, anastomotic stenosis did not allow the passage of the standard colonoscope and there were complaints such as bloating and thinning in stool calibration.

Treatment of biliary strictures developing after surgery varies from conservative methods to surgical treatment. The success of the treatment is the smooth passage of the standard colonoscope with a diameter of 13 mm and the regression of the symptoms (5).

The first treatment option should be endoscopic dilatation (bougie or balloon dilatation), except for strictures located low enough to be reached by rectal touch and can be dilated digitally

(1). If there is no response from this, dilatation or expandable metal stents can be used with endoscopic incision (6). Surgical treatment should be applied in cases where there is no response from endoscopic applications (2).

The IT knife is a knife with an insulator at its end, measuring 2.2 mm in diameter in order to avoid puncturing the tissue. It has been widely used for endoscopic submucosal dissection since its introduction by Mori et al. (7) in the late 1990s. Currently, a 4-mm long IT knife 2 is in use as an improvement over the original form, and other similar knives have been developed and are also in use. The IT knife can be used for pre-cutting around the lesion and for submucosal dissection. It can also be used to achieve hemostasis in cases where bleeding is not severe (8). It can also be used in the treatment of benign stenosis.

In our patient, repeated balloon dilatation was performed for the stenosis, but due to its failure, the patient was incised with an IT knife, considering the risk of morbidity and mortality caused by surgical treatment.

Ethics

Informed Consent: Informed consent was obtained from the patient.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: M.İ., M.E., Concept: M.E., Design: M.E., Data Collection or Processing: M.İ., M.E., Analysis or Interpretation: M.İ., M.E., Literature Search: M.İ., M.E., Writing: M.E.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

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

References

1. Curcio G, Spada M, di Francesco F, et al. "Completely obstructed colorectal anastomosis: a new non-electrosurgical endoscopic approach before balloon dilatation." *World J Gastroenterol.* 2010;16:4751-4754.
2. Yaman İ, Derici H. Endoscopic Dilatation of Benign Colonic Anastomotic Stricture. *Kolon Rektum Hast Derg.* 2010;20:134-138.
3. Pietropaolo, V. Masoni L, Ferrara M, Montori A. "Endoscopic dilation of colonic postoperative strictures." *Surgical Endoscopy.* 1990;4:26-30.
4. Delaunay-Tardy K, Barthélémy C, Dumas O, et al. "Endoscopic therapy of benign colonic post-operative strictures: report on 27 cases." *Gastroenterol Clin Biol.* 2003;27:610-613.
5. Di Giorgio P, De Luca L, Rivellini G, et al. "Endoscopic dilation of benign colorectal anastomotic stricture after low anterior resection: a prospective comparison study of two balloon types." *Gastrointest Endosc.* 2004;60:347-350.
6. Riditid W, Siripun A, Rerknimitr R. "Stricture at colorectal anastomosis: to dilate or to incise." *Endosc Int Open.* 2018;6:E340-E341.
7. Mori G, Nonaka S, Oda I, et al. "Novel strategy of endoscopic submucosal dissection using an insulation-tipped knife for early gastric cancer: near-side approach method." *Endosc Int Open.* 2015;3:E425-E431.
8. Choi HS, Chun HJ. "Accessory devices frequently used for endoscopic submucosal dissection." *Clin Endosc.* 2017;50:224.



DOI: 10.4274/atfm.65375

Journal of Ankara University Faculty of Medicine 2018;71(2):162-165

Sarıçam M. Comparison of Chest Tube and Intrapleural Catheter Applied for Benign Pleural Effusions. Journal of Ankara University Faculty of Medicine 2018;71(2):162-165 isimli makale etik ihlal nedeniyle yazarına iade edilmiştir.