



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

2020
Cilt/Volume 58
Sayı/Issue 3
Haziran/June

Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Yayın Kurulu / Editorial Board



Baş Editör / Editor-in-Chief

Savaş Öztürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: savasozturkdr@yahoo.com
ORCID: orcid.org/0000-0002-0961-3810

Yardımcı Editörler / Associate Editors

Reşit Murat Açkalin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: magiacikalin@hotmail.com
ORCID: orcid.org/0000-0001-8080-3134

Mustafa Velet

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: mustafavelet@yahoo.com
ORCID: orcid.org/0000-0001-5030-799X

Akif Erbin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: akiferbin@hotmail.com
ORCID: orcid.org/0000-0001-7147-8288

Serhat Karadağ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: serhatkaradag@gmail.com
ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9535-5063

Birgül Baştan Tüzün

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: birgulbastan@gmail.com
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8285-4901

Süleyman Ahabab

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: drsahbab@gmail.com
ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9239-9132

İstatistik Editörü / Statistical Editor

Ahmet Dirican

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

İngilizce Dil Editörü / English Language Editor

İlke Erkeskin

İstanbul, Türkiye

Dergide yayınlanan makalelerin, dergi standartlarına uygunluğunun kontrolü, dizimi, İngilizce makale ve özetlerin, kaynakların kontrolü, düzeltilmesi ve kaynaklara link verilmesi derginin yayına hazır hale getirilmesi ve baskısı GALENOS Yayınevi Tic. Ltd. Şti. tarafından gerçekleştirilmiştir.

Reviewing the articles' conformity to the publishing standards of the Journal, typesetting, reviewing and editing the manuscripts and abstracts in English, creating links to source data, and publishing process are realized by Galenos.

Her hakkı saklıdır. Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltılma hakları Haseki Tıp Bülteni'ne aittir. Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Dergi Basım Meslek İlgelerine uymaktadır.

All rights are reserved. Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to the The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital. Reproduction without prior written permission of part or all of any material is forbidden. The journal complies with the Professional Principles of the Press.



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

Genel Yayın Koordinatörü/Publication Coordinator
Burak Sever

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Fuat Hocalar
Turgay Akpınar

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci
Gülşah Özgül

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators

Duygu Yıldırım
Gamze Aksoy
Hatice Sever
Melike Eren
Pınar Akpınar
Saliha Tuğçe Evin

Proje Asistanı/Project Assistant
Gülşay Akın
Özlem Çelik
Rabia Palazoğlu

Araştırma&Geliştirme/Research&Development
Mert Can Köse
Mevlûde Özlem Akgüney

Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1
34093 İstanbul, Türkiye

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

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

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

Web: www.galenos.com.tr

Yayıncı Sertifika No/Publisher Certificate Number: 14521

Online Yayınlanma Tarihi/Online Publishing Date:
Haziran 2020/June 2020

ISSN: 1302-0072 E-ISSN: 2147-2688

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



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Bilimsel Danışma Kurulu / Scientific Advisory Board

Bülent Acunaş

Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Girişimsel Radyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Süleyman Ahab

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mehmet Fatih Akbulut

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ali Osman Akdemir

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Muzaffer Akıncı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Fadullah Aksoy

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Aydın Alper

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Adem Altunkol

Adana Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, Adana, Türkiye

Hayriye Esra Ataoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Doğan Atlıhan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mesut Ayer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Semih Ayta

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Pelin Bağcı

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Belgin Petek Balcı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Oğuz Baran

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Saime Gül Barut

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Murat Binbay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mehmet Mustafa Can

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Halil Lütfi Canat

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

N. Çağatay Cimsit

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Adrian Covic

G. I. Popa Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Iasi, Romanya

Evrin Çakır

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Selahattin Çalışkan

Silivri Medical Park Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ahmet Çetin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mahmut Ercan Çetinus

İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Mahmut Çivilibal

İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ayşe Özlem Çokar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Cem Dane

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

Banu Dane

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Hayrettin Daşkaya

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Emine Derviş

Gaziosmanpaşa Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Demirhan Dıraçoğlu

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

H. Nilgün Selçuk Duru

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Soner Duru

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

Süleyman Tevfik Ecdar

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

Murat Eleveli

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Zehra Zerrin Erkol

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

Haldun Ertürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, (Emekli), İstanbul, Türkiye

David Goldsmith

Renal Unit at Guy's and St Thomas' NHS Foundation Hastanesi, Londra, İngiltere

Deniz Göksedef

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Sefer Günaydın

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Richard J Johnson

Colorado Üniversitesi Anschutz Tıp Fakültesi, Böbrek Hastalıkları ve Hipertansiyon Bölümü, Colorado, ABD

Ateş Kadioğlu

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

Muhsin Kalyoncuoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mehmet Kanbay

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Bilimsel Danışma Kurulu / Scientific Advisory Board



Zeynep Karaali

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Rümeza Kazancıoğlu

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Ahmet Kocakuşak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Celalettin İbrahim Kocatürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Macit Koldaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İstanbul, Türkiye

Kadir Kotil

İstanbul Arel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Abdülkâim Kumbasar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Meral Mert

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ahmet Yaser Müslümanoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özcan Nazlıcan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği (Emekli), İstanbul, Türkiye

Nahide Onsun

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Gökçen Orhan

Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Hastanesi, Kalp Damar Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Feyza Önder

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Selçuk Özdoğan

T.C. Sağlık Bakanlığı, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ejder Özenç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Orkunt Özkaplan

Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Murat Haluk Özkul

İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Ünsal Özkuvancı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Vahit Özmen

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

Orhan Özturan

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Savaş Öztürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Filiz Pehlivanoglu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Jose L. Peiró

Cincinnati Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Pediatri ve Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Cincinnati, ABD

Şule Poturoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Nilüfer Sansoy

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Fatma Saraç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yıldray Savaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Fatih Selçukbiricik

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

Özlem Selçukbiricik

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

Dilşad Sindel

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özgür Söğüt

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Fuat Şar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Saliha Şenel

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Gönül Şengöz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özgür Tanrıverdi

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Muğla, Türkiye

Lütfi Telci

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Irem Tiftikçioğlu

Başkent Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Zafer Türkoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Erdem Tüzün

İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Araştırma Enstitüsü, Sinir Bilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Fikriye Uras

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Halide Nur Ürer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Hüsamettin Yaşar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mustafa Yenigün

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, (Emekli), İstanbul, Türkiye

Alaaddin Yıldız

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



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Amaç ve Kapsam

Haseki Tıp Bülteni, S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin süreli yayın organı olup, genel tıp içerikli, yayın dili Türkçe ve İngilizce olan, bağımsız ve önyargısız hakemlik ilkelerine dayanan uluslararası periyodik bir dergidir. Haseki Tıp Bülteni Mart, Haziran, Eylül, Aralık aylarında olmak üzere yılda dört sayı çıkmaktadır.

Haseki Tıp Bülteni'nin hedefi uluslararası düzeyde nitelikli, sürekli ve genel tıp konusunda özgün, periyodik olarak klinik ve bilimsel açıdan en üst düzeyde orijinal araştırmaları yayınlamaktır. Bununla birlikte eğitim ile ilgili temel yenilikleri kapsayan derlemeler, editöre mektuplar, olgu sunumları da yayınlamaktadır.

Haseki Tıp Bülteni, **Emerging Sources Citation Index (ESCI), Index Copernicus, EBSCO Database, Turkish Medline-National Citation Index, Excerpta Medica/EMBASE, SCOPUS, TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, CINAHL, DOAJ, Hinari, GOALI, ARDI, OARE, AGORA, ProQuest, ROOT INDEXING, British Library, J-Gate, IdealOnline ve Türkiye Atf Dizini** tarafından indekslenmektedir.

Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapeşte Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "İhakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün), İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

CC BY-NC-ND lisansı altında yayınlanan materyalin ticari amaçlı kullanımı (satış vb.) için telif hakkı sahibi ve yazar haklarının korunması için izin gereklidir. Baskı izinleri için başvurular Editör ofisine yapılmalıdır.

Abone İşlemleri

Haseki Tıp Bülteni, S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki üyelerine ücretsiz gönderilir. Adres değişiklikleri bağlı olduğu şube ve yazı işleri sorumlusuna derhal bildirilmelidir. Ait olduğu dönemler içinde dergi eline ulaşmamış aboneler, yazı işleri sorumlusuna müracaat etmelidirler. Derginin tüm sayılarına ücretsiz olarak www.hasekidergisi.com adresinden tam metin ulaşılabilir. Dergiye abone olmak isteyen kişiler S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni Sekreterliği'ne başvurmalıdır.

Yazışma Adresi

S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni Sekreterliği

Anan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 529 44 00/1133

Faks: +90 212 530 84 23

İnternet sayfası: www.hasekidergisi.com

E-posta: hasekidergisi@gmail.com

Baskı İzinleri

Baskı izinleri için başvurular dergi ofisine yapılmalıdır.

Editör: Doç. Dr. Savaş Öztürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Anan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 529 44 00/1133

Faks: +90 212 530 84 23

İnternet Sayfası: www.hasekidergisi.com

E-posta: hasekidergisi@gmail.com

Reklam

Reklam ile ilgili başvurular dergi editör yardımcısına yapılmalıdır S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni Sekreterliği

Anan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 529 44 00/1133

Faks: +90 212 530 84 23

İnternet Sayfası: www.hasekidergisi.com

E-posta: hasekidergisi@gmail.com

Yayınevi Yazışma Adresi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Adres: Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093

Findızkade - İstanbul - Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25

Faks: +90 212 621 99 27

E-posta: info@galenos.com.tr

Yazarlara Bilgi

Yazarlara Bilgi, dergi sayfalarında ve www.hasekidergisi.com web sayfasında yayınlanmaktadır.

Materyal Sorumluluk Reddi

Haseki Tıp Bülteni'nde yayınlanan tüm yazılarda görüş ve raporlar yazarların görüşüdür ve Editör, Editörler Kurulu ya da yayıncının görüşü değildir; Editör, Editörler Kurulu ve yayıncı bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Aims and Scope



The Medical Bulletin of Haseki is the official scientific journal of the University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital. It covers subjects on general medicine, published both in Turkish and English, and is independent, peer-reviewed, international periodical and is published quarterly (March, June, September and December).

The aim of The Medical Bulletin of Haseki is to publish original research papers of highest scientific and clinic value on general medicine. Additionally, educational material reviews on basic developments, editorial short notes and case reports are published.

The Medical Bulletin of Haseki is indexed in **Emerging Sources Citation Index (ESCI), Index Copernicus, EBSCO Database, Turkish Medline-National Citation Index, Excerpta Medica/EMBASE, SCOPUS, TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, CINAHL, DOAJ, Hinari, GOALI, ARDI, OARE, AGORA, ProQuest, ROOT INDEXING, British Library, J-Gate, IdealOnline ve Türkiye Atf Dizini** databases.

Open Access Policy

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

Open Access Policy is based on rules of Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>.

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.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Subscription Information

The Medical Bulletin of Haseki is distributed free of charge to the subscribers in University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital. All notice of change of address should be sent to the editorial officer as immediate as possible. Subscribers, who did not receive an issue within the related period, should inform the editorial officer accordingly. All published volumes in full text can be obtained free of charge at www.hasekidergisi.com. Nonmembers who wish to subscribe to the journal should apply to the secretariat of The Medical Bulletin of Haseki, University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital.

Address

University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
Secretariat of The Medical Bulletin of Haseki
Adnan Adıvar Caddesi, 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Turkey
Phone: +90 212 529 44 00/1874
Fax: +90 212 530 84 23
Web Page: www.hasekidergisi.com

E-mail: hasekidergisi@gmail.com

Permissions

Request for permission for reproduction of the published materials should be made to the editorial office.

Editor in Chief: Assoc. Prof. Savaş Öztürk

University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital,
Clinic of Nephrology

Phone: +90 212 529 44 00/1133

Fax: +90 212 530 84 23

Web Page: www.hasekidergisi.com

E-mail: hasekidergisi@gmail.com

Advertisement

Applications concerning advertisement should be addressed to the Associate Editor.

Haseki Training and Research Hospital

Secretariat of The Medical Bulletin of Haseki

Adnan Adıvar Caddesi, 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Turkey

Phone: +90 212 529 44 00/1874

Fax: +90 212 530 84 23

Web Page: www.hasekidergisi.com

E-mail: hasekidergisi@gmail.com

Publisher Corresponding Address

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093

Fındıkzade - İstanbul - Türkiye

Phone: +90 212 621 99 25

Fax: +90 212 621 99 27

E-mail: info@galenos.com.tr

Instructions for Authors

Instructions for authors are published in the journal and may be obtained from www.hasekidergisi.com

Material Disclaimer

The opinions and reports published in The Medical Bulletin of Haseki are those of the author(s), and not of the Editor, Editorial Publishing Directors or the Publisher. The author(s) is (are) responsible from the articles published in the Haseki Medical Bulletin. The Editor, Editorial Board and the Publisher do not accept any responsibility.





Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Yazarlara Bilgi

Haseki Tıp Bülteni, genel tıp alanlarını ilgilendiren tüm konulardaki yazıları yayımlar. Dergide orijinal makalelerin dışında derleme yazıları, orijinal olgu sunumları, editöre mektuplar, ve kongre/toplantı duyuruları da yayımlanır.

Dergide yayınlanacak yazıların seçimine temel teşkil eden hakem heyeti, dergide belirtilen danışmanlar ve gerekirse yurt içi/dışı öförlere arasından seçilir.

Yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır. İngilizce yazılan yazılar özellikle desteklenmektedir.

Editör veya yardımcıları tarafından, etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan klinik araştırmalarda onay belgesi talep edilecektir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur.

Yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti verilmelidir. Daha önceki bilimsel toplantılarda 200 kelimeyi geçmeyen özet sunumlarının yayımlanması, durumu belirtilmek koşulu ile kabul edilebilir. Tüm öförlere bilimsel katkı ve sorumluluklarını bildiren formu doldurarak yayına katılmalarıdır.

Tüm yazılar, editör ve ilgili editör yardımcıları ile en az üç danışman hakem tarafından incelenir. Yazarlar, yayına kabul edilen yazılarda, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile editör ve yardımcıların düzeltme yapmalarını kabul etmiş olmalıdır.

Makalelerin formatı 'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication' (<http://www.icmje.org>) kurallarına göre düzenlenmelidir.

Anahtar kelimelerin Türkiye Bilim Terimleri (<http://www.bilimterimleri.com>)'nden seçilmelidir.

Dergi kaynaklarda kullanılırken Med Bull Haseki şeklinde kısaltılmamalıdır.

Haseki Tıp Bülteni makale başı ücreti veya makale işlem ücreti uygulamamaktadır.

Genel Kurallar

Yazılar sadece online olarak kabul edilmektedir. Yazarların makale gönderebilmesi için web sayfasına (<http://hasekitip.dergisi.org>) kayıt olup şifre almak gerekir. Bu sistem on-line yazı gönderilmesine ve değerlendirilmesine olanak tanımaktadır.

Makale gönderimi yapılırken sorumlu yazarın ORCID (Open Researcher ve Contributor ID) numarası belirtilmelidir. <http://orcid.org> adresinden ücretsiz olarak kayıt oluşturabilir.

Bu sistem ile toplanan makaleler ICMJE-www.icmje.org, Index Medicus (Medline/PubMed) ve Ulakbim-Türk Tıp Dizini kurallarına uygun olarak sisteme alınmakta ve arşivlenmektedir. Yayına kabul edilmeyen yazılar, sanatsal resimler hariç geriye yollanmaz. Dergide yayınlanmak üzere editöre gönderilen yazılar A4 sayfasının bir yüzüne 12 punto, çift aralıkla, arial/times new roman karakteri ve kenarlarda 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar yazı içerisinde ilk geçtikleri yerde, parantez içinde, açık olarak yazılmalı, özel kısaltmalar yapılmamalıdır. Yazı içindeki 1-10 arası sayısal veriler yazıyla (Her iki tedavi grubunda, ikinci gün 1, 10 ve üstü rakamla belirtilmelidir. Ancak, yanında tanımlayıcı bir takısı olan 1-10 arası sayılar rakamla (1 yıl) cümle başındaki rakamlar da (Onbeş yaşında bir kız hasta) yazıyla yazılmalıdır. Yazının tümünün 5000 kelimedenden az olması gerekmektedir. İlk sayfa hariç tüm yazıların sağ üst köşelerinde sayfa numaraları bulunmalıdır. Yazıda, konunun anlaşılmasında gerekli olan sayıda ve içerikte tablo ve şekil bulunmalıdır.

Başlık sayfası, kaynaklar, şekiller ve tablolar ile ilgili kurallar bu dergide basılan tüm yayın türleri için geçerlidir.

Hastalar mahremiyet hakkına sahiptirler. Belirleyici bilgiler, hasta isimleri ve fotoğraflar, bilimsel olarak gerekli olmayan durumlarda ve hasta (ebeveyn veya koruyucu) tarafından yayınlanmasına yazılı olarak bildirilmiştir bir onay verilmediği sürece yayınlanmamalıdır.

Bu amaçla, bildirilmiştir onay, hastanın yayınlanacak belirli bir taslağı görmesini gerektirir. Eğer gerekli değilse hastanın belirleyici detayları yayınlanmayabilir. Tam bir gizliliği yakalamak oldukça zordur ancak eğer bir şüphe varsa, bildirilmiştir onay alınmalıdır. Örneğin, hasta fotoğraflarında göz bölgesini maskelemek, yetersiz bir gizlilik sağlanmalıdır.

Haseki Tıp Bülteni'ne yayınlanmak amacıyla gönderilen ve etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara ve 2013'de gözden geçirilmiş Helsinki Bildirisi'ne uygun etik kurul onay raporu gereklidir (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>). Deneysel hayvan çalışmalarında ise "Guide for the care and use of laboratory animals" (<http://oacu.oir.nih.gov/regulations-standards>) doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurullarından etik kurul onay raporu almalıdır. Etik kurul onayı (onay numarası ile birlikte) ve "bilgilendirilmiş gönüllü olur formu" alındığı araştırmanın "Yöntemler" bölümünde belirtilmelidir. Yazarlar, makaleleriyle ilgili çıkar çatışması ve maddi destekleri bildirmelidirler.

Orijinal Makaleler

1) Başlık Sayfası (Sayfa 1): Yazı başlığının, yazarların bilgilerinin, anahtar kelimelerin ve kısa başlıkların yer aldığı ilk sayfadır.

Türkçe yazılarda, yazının İngilizce başlığı da mutlaka yer almalıdır; yabancı dildeki yayınlarda ise yazının Türkçe başlığı da bulunmalıdır. Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler ve kısa başlık da başlık sayfasında yer almalıdır.

Yazarların isimleri, hangi kurumda çalıştıkları ve açık adresleri belirtilmelidir. Yazışmaların yapılacağı yazının adresi de ayrıca açık olarak belirtilmelidir. Yazarlarla iletişimde öncelikle e-posta adresi ve mobil telefon kullanılacağından, yazışmaların yapılacağı yazara ait e-posta adresi ve mobil telefon mutlaka belirtilmelidir. Buna ek olarak sabit telefon ve faks numaraları da bildirilmelidir.

Çalışma herhangi bir bilimsel toplantıda önceden bildirilen koşullarda tebliğ edilmiş ya da özeti yayınlanmış ise bu sayfada konu ile ilgili açıklama yapılmalıdır.

Yine bu sayfada, dergiyeye gönderilen yazı ile ilgili herhangi bir kuruluşun desteği sağlanmışsa belirtilmelidir.

belirtilmelidir.

2) Özet (Sayfa 2): İkinci sayfada yazının Türkçe ve İngilizce özetleri (her biri için en fazla 200 sözcük) ile anahtar sözcükler belirtilmelidir.

Özet Bölümü: Amaç, Yöntemler, Bulgular, Sonuç şeklinde alt başlıklarla düzenlenir. Derleme, olgu sunumu ve eğitim yazılarında özel bölümü alt başlıklara ayrılmaz. Bunlarda özel bölümü, 200 kelimeyi geçmeyecek şekilde amaçlar, bulgular ve sonuç cümlelerini içermelidir.

Özet bölümünde kaynaklar gösterilmemelidir. Özet bölümünde kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Yapılacak kısaltmalar metinlerdeki bağımsız olarak ele alınmalıdır.

3) Metin (Özeten uzunluğuna göre Sayfa 3 veya 4'den başlayarak)

Genel Kurallar bölümüne uyunuz.

Metinde Ana Başlıklar Şunlardır: Giriş, Yöntemler, Bulgular, Tartışma, Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Sonuç. Giriş bölümü çalışmanın mantığı ve konunun geçmişi ile ilgili bilgiler içermelidir. Çalışmanın sonuçları giriş bölümünde tartışılmamalıdır.

Yöntem bölümü çalışmanın tekrar edilebilmesi için yeterli ayrıntılar içermelidir. Kullanılan istatistik yöntemler açık olarak belirtilmelidir.

Bulgular bölümü de çalışmanın tekrar edilebilmesine yetecek ayrıntılar içermelidir.

Tartışma bölümünde, elde edilen bulguların doğru ve ayrıntılı bir yorumu verilmelidir. Bu bölümde kullanılacak literatürün, yazarların bulgularını ile direkt ilişkili olmasına dikkat edilmelidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları bölümünde çalışma sürecinde yapılmayanlar ile sınırları ifade edilmelidir. Sonuç bölümünde çalışmadan elde edilen sonuç, gelecek çalışmalara ilişkin öneriler ile vurgulanmalıdır.

Teşekkür mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. Çalışma için bir destek verilmişse bu bölümde söz edilmelidir. (Teşekkür yalnızca "Başlık Sayfası" içerisinde gönderilmelidir.)

Metinde fazla kısaltma kullanılmaktan kaçınılmalıdır. Tüm kısaltılacak terimler metinde ilk geçtiği yerde parantez içinde belirtilmelidir. Özette ve metinde yapılan kısaltmalar birbirinden bağımsız olarak ele alınmalıdır. Özet bölümünde kısaltması yapılan kelimeler, metinde ilk geçtiği yerde tekrar uzun şekilleri ile yazılıp kısaltılmamalıdır.

4) Kaynaklar: Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur. Kaynaklar metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Kullanılan kaynaklar metinde parantez içinde belirtilmelidir.

Kişisel görüşmeler, yayınlanmamış veriler ve henüz yayınlanmamış çalışmalar bu bölümde değil, metin içinde şu şekilde verilmelidir: (isimler), yayınlanmamış veri, 19...]. Kaynaklar listesi makale metninin sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Altından fazla yazının yer aldığı kaynaklarda 3. isimden sonraki yazarlar için "et al" ("ve ark") kısaltması kullanılmalıdır. Dergi isimlerinin kısaltmaları Index Medicus'taki stile uygun olarak yapılır. Tüm referanslar Vancouver sisteme göre aşağıdaki şekilde yazılmalıdır.

a) Standart Makale: Intiso D, Sanilli V, Grasso MG, Rossi R, Caruso I. Rehabilitation of walking with electromyographic biofeedback in foot-drop after stroke. Stroke 1994;25:1189-92.

b) Kitap: Gelzen TE. Health economics: fundamentals of funds. New York: John Wiley & Sons; 1997.

c) Kitap Bölümü: Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 6th ed. Norwalk, CN: Appleton and Lange; 1995. p. 361-80.

Birden fazla editör varsa: editors.

d) Toplantıda Sunulan Makale: Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. North-Holland; 1992. p. 1561-5.

e) Elektronik Formatta Makale: Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 1(1):[24 screens]. Available from-s: URL:<http://www/cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>. Accessed December 25, 1999.

f) Tez: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (thesis). St. Louis (MO): Washington Univ; 1995.

5) Tablolar-Grafikler-Şekiller-Resimler: Tüm tablolar, grafikler veya şekiller ayrı bir kağıda basılmalıdır. Her birine metinde geçiş sırasına göre numara verilmeli ve kısa birer başlık yazılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar alt kısmında mutlaka açıklanmalıdır. Özellikle tablolar metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirme amacı ile hazırlanmalı ve metnin tekrarı olmamalıdır.

Başka bir yayından alınıp yapıyorsa yazılı baskı izni birlikte yollanmalıdır. Fotoğraflar parlak kağıda basılmalıdır. Çizimler profesyonellerce yapılmalı ve gri renkler kullanılmamalıdır.

Özel Bölümler

1) Derlemeler: Derginin ilgi alanına giren tüm derlemeler editörlerce değerlendirilir; editörler ayrıca konusunda uzman ve deneyimli otoritelerden dergi için derleme talebinde bulunabilir.

2) Olgu Sunumları: Nadir görülen ve önemli klinik deneyimler sunulmalıdır. Giriş, olgu ve tartışma bölümlerini içerir.

3) Editöre Mektuplar: Bu dergide yayınlanmış makaleler hakkında yapılan değerlendirmeye yazılabilir. Editör gönderilmiş mektuplara yanıt isteyebilir. Metnin bölümleri yoktur.

Yazışma

Tüm yazışmalar dergi editörlüğünün aşağıda bulunan posta veya e-posta adresine yapılabilir.

Haseki Tıp Bülteni Editörlüğü
S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği
Adnan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 529 44 00/1133

Faks: +90 212 530 84 23

İnternet Sayfası: www.hasekidergisi.com

E-posta: hasekidergisi@gmail.com

Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Instruction to Authors



The Medical Bulletin of Haseki publishes papers on all aspects of general medicine. In addition to original articles, review articles, original case reports, letters to the editor and announcements of congress and meetings are also published. The scientific board guiding the selection of the papers to be published in the journal consists of elected experts of the journal and if necessary, is selected from national and international authorities.

Turkish language institution dictionary and orthography guide should be taken as a basis for the literary language. Papers written in English language are particularly supported and encouraged.

Ethical committee approval may be requested by the Editor or Associate Editors for clinical research studies. Authors are responsible for the contents of the manuscripts and for the accuracy of the references.

The authors should guarantee that the manuscripts have not been previously published and/or are under consideration for publication elsewhere. Only those data presented at scientific meetings in form of abstract which do not exceed 200 words may be accepted for consideration, however, the date, name and place of the meeting in which the paper was presented should be stated. The signed statement of scientific contributions and responsibilities of all authors, and statement on the absence of conflict of interests are required. All manuscripts are reviewed by the editor, related associate editor and at least three experts/referees. The authors of the accepted for publication manuscripts should agree that the editor and the associate editors can make corrections on condition that there are no changes in the main text of the paper. Manuscript format should be in accordance with Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (available at <http://www.icmje.org/>)

The Medical Bulletin of Haseki does not charge any article submission or processing charges. The journal should be abbreviated as Med Bull Haseki when referenced.

General Guidelines

Manuscripts are accepted only online and can be submitted electronically through web site (<http://hasekitip.dergisi.org>) after creating an account. This system allows online submission and review.

The ORCID (Open Researcher and Contributor ID) number of the correspondence author should be provided while sending the manuscript. A free registration can create at <http://orcid.org>.

The manuscripts gathered with this system are archived according to ICMJE-www.icmje.org, Index Medicus (Medline/PubMed) and Ulakbim-Turkish Medicine Index Rules. Rejected manuscripts, except artworks are not returned.

Articles sent to the editor for publication should be written single-sided on A4 pages, double-spaced in 12-point, arial/times, new roman font and with 2.5 cm margins. Abbreviations must be explained clearly in parentheses in their first instance within the text and custom abbreviations should not be used. Numbers 1 to 10 should be given as text (In the two treatment groups the second day) and numbers 11 or bigger given as numbers. However, numbers 1-10 with a descriptive suffix should be given with numbers (1 year) while numbers that start sentences (Fifteen-year-old female patient) should be given as text. The manuscript should not exceed 5000 words in total. All pages of the manuscript should be numbered at the top right-hand corner, except for the title page. Papers should include the necessary number of tables and figures in order to provide better understanding.

The rules for the title page, references, figures and tables are valid for all types of articles published in this journal.

Patients have a right to privacy. When not essential, identifying information, patient names and photographs should not be published, unless the written informed consent of the patient (parent or guardian) has been given.

The patient should, therefore, be given a draft of the paper in order to obtain written informed consent. When not necessary, any identifying details of the patient should not be published. Complete anonymity is difficult to attain, however, informed consent should be obtained if any doubt exists. For example, masking the eye region of a patient's photograph provides incomplete anonymity.

For the experimental, clinical and drug studies having the obligation of being approved by ethical committee and being sent in order to be published in The Medical Bulletin of Haseki, ethical committee approval report being in accordance with the international agreements with Helsinki Declaration revised 2013 is required (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>). In experimental animal studies, the authors should indicate that the procedures followed were in accordance with animal rights (Guide for the care and use of laboratory animals. (<https://oacu.oir.nih.gov/regulations-standards>)) and they should obtain animal ethics committee approval. The approval of the ethical committee including approval number and the fact that the "informed consent" is given by the patients should be indicated in the "Methods" section. Authors should declare the conflict of interest concerning their articles and the financial supports.

Original Articles

1) Title Page (Page 1): This page should include the titles of the manuscripts, information about the author(s), key words and running titles.

For papers in Turkish language, a title in English should be included. Similarly, articles in English should include a title in Turkish. Key words in English and Turkish, and running titles should also be included in the title page.

The names, affiliated institutions and full addresses of the authors should be given. The author to whom correspondence is to be addressed should be indicated separately. As e-mail addresses will be used preferentially for communication, the e-mail address of the corresponding author should be stated. In addition, telephone and fax numbers must be notified.

If the content of the paper has been presented before, and if the summary has been published, the time and place of the conference should be denoted on this page.

If any grants or other financial support has been given by any institutions or firms for the study, information must be provided by the authors.

2) Summary (Page 2): In the second page, summaries of the manuscripts (maximum 200 words for each) and the key words in Turkish and English language should be given.

The Summary Should Consist of the Following Sub Sections: Aim, Methods, Results, Conclusion. Separate sections are not used in the summaries of the review articles, case reports and educational articles. For these articles, the summaries should not exceed 200 words and include the scope and aims of the study, the salient findings and conclusions.

The references should not be cited in the summary section. As far as possible, use of abbreviations are to be avoided. Any abbreviations used must be taken into consideration independently of the abbreviations used in the text.

3) Text (From the Page 3 or 4, according to the length of the summaries)

Please follow the instructions in "general guidelines."

The Main Headings of the Text Should be as Follows: Introduction, Methods, Results, Discussion, Study Limitations and Conclusion.

The introduction should include the rationale for investigation and the background of the present study. Results of the study should not be discussed in this part.

"Materials and methods" section should be presented in sufficient details to permit the repetition of the work. The statistical methods used should be clearly indicated.

Results should also be given in detail to allow the reproduction of the study.

The Discussion section should provide a correct and thorough interpretation of the results. The references should be directly related to the findings of the authors.

Study Limitation should be detailed in the section.

Conclusion section should provide highlighted and interpreted with the study's new and important findings.

Acknowledgements should be as brief as possible. Any support should be acknowledged in this section. (Acknowledgements should be only send with the "Cover Page".)

The excessive use of abbreviations is to be avoided. All abbreviations should be defined when first used by placing them in brackets after the full term. Abbreviations made in the abstract and in the text are taken into consideration separately. Abbreviations of the full terms stated in the abstract must be re-abbreviated after the same full term in the text.

4) References: Accuracy of reference data is the author's responsibility.

References should be numbered according to the consecutive citation in the text. References should be indicated in brackets in the text.

Personal communications, unpublished data and submitted manuscripts must be cited, not in this section, but in the text as "(name)s, unpublished data, 19".

The reference list should be typed on a separate page at the end of the manuscript. If there are more than 6 authors, abbreviation of "et al." should be used for the authors out of the first three. Journal titles should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus. All the references should be written according to the Vancouver system as follows:

a) Standard Journal Article: Intiso D, Santilli V, Grasso MG, Rossi R, Caruso L. Rehabilitation of walking with electromyographic biofeedback in foot-drop after stroke. Stroke 1994;25:1189-92.

b) Book: Getzen TE. Health economics: fundamentals of funds. New York: John Wiley & Sons; 1997.

c) Chapter of a Book: Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Kalzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology, 6th ed. Norwalk, CN: Appleton and Lange; 1995. p. 361-80.

If more than one editor, editors.

d) Conference Papers: Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

e) Journal on the Internet: Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 1(1):124 screens]. Available from: s URL:<http://www.cdc.gov/ncidoc/EID/eid.htm>. Accessed: December 25, 1999.

f) Thesis: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (thesis). St. Louis (MO): Washington Univ; 1995.

5) Tables, Graphics, Figures and Pictures: All tables, graphics or figures should be presented on a separate sheet. All should be numbered consecutively according to their place in the text and a brief descriptive caption should be given. Abbreviations used should be explained further in the figure's legend. The text of tables especially should be easily understandable and should not repeat the data of the main text. Illustrations already published are acceptable if supplied by permission of the authors for publication. Photographs should be printed on glossy paper. Figures should be done professionally and no grey colors should be used.

Special Sections

1) Reviews: All reviews within the scope of the journal will be taken into consideration by the editors; also the editors may solicit a review related to the scope of the journal from any specialist and experienced authority in the field.

2) Case Reports: Case reports should present important and rare clinical experiences. They should consist of the following parts: introduction, case, discussion.

3) Letters to the Editor: These are views about articles published in this journal. The editor may request responses to the letters. There are no separate sections in the text.

Correspondence

For all correspondence with the editorial board, mail or e-mail addresses given below may be used.

Editor of The Medical Bulletin of Haseki
Haseki Training and Research Hospital, Department of Nephrology
Adnan Advar Caddesi, 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Turkey

Phone: +90 212 529 44 00/1874

Fax: +90 212 530 84 23

Web Page: www.hasekidergisi.com

E-mail: hasekidergisi@gmail.com



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

İçindekiler

Orjinal Araştırmalar

- 216** **Erişkin Akut Böbrek Hasarı Etiyolojisi ve Prognozunu Etkileyen Faktörlerin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi**
Abdülkadir Göçken, Yavuz Ayar, Mahmut Yavuz, Ayşegül Yabacı; Hakkari, Bursa, Türkiye
- 223** **Geriatrici Kliniğinde Yatan Hastaların Enfeksiyon Özellikleri**
Serdar Özkök, Mahir Cengiz, Rabia Bağ Soytaş, Suna Avcı, Hakan Yavuzer, Alper Döventaş, Deniz Suna Erdinçler; İstanbul, Türkiye
- 228** **Elektif Ortopedik Cerrahi Uygulanan Erişkin Hastalarda Beslenme Durumunun Hastanede Yatış Süresine Etkisi: Prospektif Bir Analiz**
Sibel Yılmaz Ferhatoğlu, Nezihe Ferah Dönmez; İstanbul, Ankara, Türkiye
- 234** **İdrar Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalın ve Serum İskemi Modifiye Albümin Düzeylerinin Kontrastla İlişkili Böbrek Hasarının Erken Tanısında Öngördürücü Değeri**
Ziya Apaydın, Alparslan Kılıç, Berkay Ekici, Ayca Fahri Erkan, Sedat Özdemir, Ali Kemal Oğuz; İstanbul, Ankara, Türkiye
- 240** **Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Visseral Adipozite İndeksi, Vücut Yağ İndeksi ve Yağ Kütlesi**
Sema Kunt, Şakir Özgür Keşkek; Adana, Türkiye
- 245** **Fokal Segmental Glomerüloskleroz Hastalarının Demografik, Klinikopatolojik ve Laboratuvar Özellikleri**
Tuba Elif Özler, Özge Can Ceylan, Egemen Cebeci, Sami Uzun, Serhat Karadağ, Oktay Özkan, Yağmur Başhan, Hatice Burcu Dağ, Zeynep Karaali, Savaş Öztürk; İstanbul, Türkiye
- 251** **Mevsimsel Grip Aşılama Oranı ve İlişkili Faktörlerin Karşılaştırılması**
Melike Mercan Başpınar, Ezgi Tanımlı, Sıddika Gedik Depreli, Hilal Kale Aktaş, Recep Aktaş, Okcan Basat; İstanbul, Türkiye
- 259** **Postoperatif Kan Basıncı Koroner Baypas Cerrahisi Sonrası Gelişen Akut Böbrek Hasarının Düzenlenebilir Bir Risk Faktörü Olabilir**
Doğan Kahraman, Ozan Emiroğlu; Gaziantep, Türkiye, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti
- 268** **Oral Skuamoz Hücre Kanseri Riski ve miRNA'ların Genetik Varyasyonları: Olgu-kontrol Çalışması**
Kübra Yılmaz, Özge Gümüşay, Ayşe Feyda Nursal, Nevin Karakuş, Serbülen Yigit, Tokat, Çorum, Samsun, Türkiye
- 274** **Polikistik Over Sendromu ve Kontrol Grubu Hastalarda Osteoprotegerin ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri Arasındaki İlişki**
Gültekin Adanaş Aydın, Hilal Gülsüm Turan Özsoy; Bursa, Türkiye
- 281** **Başarısız Testiküler Sperm Ekstraksiyonu Sonrası Yapılan Kurtarma Mikro Testicular Sperm Extraction Sonuçlarını Etkileyen Unsurlar**
Alkan Çubuk, Muhsin Balaban, Orkunt Özkaptan; İstanbul, Türkiye
- 286** **Karaciğer Kist Hidatik Hastalığının Perkütan Tedavisi Sonrasında, Kistin İnaktif Formuna Dönüşüm Süresi ve Bu Süreci Etkileyen Faktörler**
Bekir Turgut, Fatih Öncü; Konya, Türkiye
- 293** **Bethesda III Olan Tiroit Nodüllerinde Hemitiroidektomi ya da Total Tiroidektomi Tercih Ederken Nelere Dikkat Edilmeli?**
Fazilet Altın, Mürüvvet Paksoy; İstanbul, Türkiye

Olgu Sunumları

- 301** **Antimalaryal Tedavi Alan Hastada Gelişen Akut Böbrek Hasarı: Olgu Sunumu**
Heval Can Bilek, Aydın Deveci, Esra Tanyel; Samsun, Türkiye
- 305** **Dikkatli Fizik İnceleme ile Çölyak Arter Kompresyon Sendromu Tanısı Konulan Çocuk Olgu**
Vildan Güngörer, Ahmet Sert, Mehmet Öztürk, Şükrü Arslan; Konya, Türkiye

The Medical Bulletin of Haseki

Haseki Tıp Bülteni



Contents

Original Articles

- 216 Retrospective Evaluation of the Factors Affecting Etiology and Prognosis of Adult Acute Kidney Injury**
Abdülkadir Göçken, Yavuz Ayar, Mahmut Yavuz, Aşegül Yabacı; Hakkari, Bursa, Turkey
- 223 Infection Characteristics of Inpatients in Geriatrics Clinic**
Serdar Özkök, Mahir Cengiz, Rabia Bağ Soytaş, Suna Avcı, Hakan Yavuzer, Alper Döventaş, Deniz Suna Erdinçler; İstanbul, Turkey
- 228 The Effect of Nutritional Status on Length of Hospital Stay in Adult Patients Undergoing Elective Orthopedic Surgery: A Prospective Analysis**
Sibel Yılmaz Ferhatoğlu, Nezihe Ferah Dönmez; İstanbul, Ankara, Turkey
- 234 Predictive Value of Urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin and Serum Ischemia-modified Albumin for Early Diagnosis in Patients with Contrast-induced Acute Kidney Injury**
Ziya Apaydın, Alparslan Kılıç, Berkay Ekici, Ayçan Fahri Erkan, Sedat Özdemir, Ali Kemal Oğuz; İstanbul, Ankara, Turkey
- 240 Visceral Adiposity Index, Body Fat Index and Fat Mass In Patients with Chronic Renal Failure**
Sema Kunt, Şakir Özgür Keşkek; Adana, Turkey
- 245 Demographic, Clinicopathological and Laboratory Features of Focal Segmental Glomerulosclerosis Patients**
Tuba Elif Özler, Özge Can Ceylan, Egemen Cebeci, Sami Uzun, Serhat Karadağ, Oktay Özkan, Yağmur Başhan, Hatice Burcu Dağ, Zeynep Karaali, Savaş Öztürk; İstanbul, Turkey
- 251 A Comparison of the Seasonal Influenza Vaccination Rates and Related Factors**
Melike Mercan Başpınar, Ezgi Tanımlı, Siddika Gedik Depreli, Hilal Kale Aktaş, Recep Aktaş, Okcan Basat; İstanbul, Turkey
- 259 Postoperative Blood Pressure Could Be a Modifiable Risk Factor for Acute Kidney Injury After Coronary Bypass Surgery**
Doğan Kahraman, Ozan Emiroğlu; Gaziantep, Turkey, Lefkoşe, Turkish Republic of Northern Cyprus
- 268 Genetic Variations of miRNAs and the Risk of Oral Squamous Cell Carcinoma: A Case-control Study**
Kübra Yılmaz, Özge Gümüşay, Ayşe Feyda Nursal, Nevin Karakuş, Serbülenç Yiğit.; Tokat, Çorum, Samsun, Turkey
- 274 The Relationship of Osteoprotegerin with Cardiovascular Risk Factors in Women with and Without Polycystic Ovary Syndrome**
Gültekin Adanaş Aydın, Hilal Gülsüm Turan Özsoy; Bursa, Turkey
- 281 Factors Affecting Outcomes of Salvage Micro Testicular Sperm Extraction Following a Failed Testicular Sperm Extraction**
Alkan Çubuk, Muhsin Balaban, Orkunt Özkaptan; İstanbul, Turkey
- 286 The Conversion Time of Cysts to Inactive form After Percutaneous Treatment of Hepatic Hydatid Disease and Predisposing Factors in This Process**
Bekir Turgut, Fatih Öncü; Konya, Turkey
- 293 What Should Be Considered in Bethesda III Thyroid Nodules When Preferring Hemithyroidectomy or Total Thyroidectomy**
Fazilet Altın, Mürüvvet Paksoy; İstanbul, Turkey

Case Reports

- 301 Acute Kidney Injury in a Patient Receiving Antimalarial Therapy: A Case Report**
Heval Can Bilek, Aydın Devenci, Esra Tanyel; Samsun, Turkey
- 305 A Child with Celiac Artery Compression Syndrome Diagnosed on the Basis of a Careful Physical Examination**
Vildan Güngörer, Ahmet Sert, Mehmet Öziürk, Şükrü Arslan; Konya, Turkey



Erişkin Akut Böbrek Hasarı Etiyolojisi ve Prognozunu Etkileyen Faktörlerin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of the Factors Affecting Etiology and Prognosis of Adult Acute Kidney Injury

Abdülkadir Göçken, Yavuz Ayar*, Mahmut Yavuz**, Ayşegül Yabancı***

Şemdinli Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Hakkari, Türkiye

*Bursa Şehir Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Bursa, Türkiye

**Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

***Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Öz

Amaç: Akut böbrek hasarı (ABH) günümüzde hala önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Sıklığı, etiyolojisi, prognozu ve mortalitesinde birçok faktör etkili olmaktadır. Çalışmamızda ABH etiolojisi ve prognostik faktörleri ortaya koymayı amaçladık.

Yöntemler: Çalışmaya nefroloji servisine akut böbrek yetmezliği tanısı ile Ocak 2011- Aralık 2015 tarihleri arasında yatarak tedavi edilmiş 272 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özelliklerinin yanı sıra klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların %47,4'ü kadın, %52,6'sı erkek idi. Tüm hastaların yaş ortalaması 61,6, ortalama yatış süresi 13,3 gün, hemodiyaliz sayısı 1,24, mortalite oranı %4,8 bulundu. Hemodiyaliz ihtiyacı ve sayısı yaşlı grupta (>65 yaş) anlamlı şekilde yüksekti. Hemodiyaliz ihtiyacı ve sayısı renal ABH'li grupta daha fazlaydı (%48,7, 1,9). Renal ABH'lilerde yatış süresi ve mortalite diğer gruplarla kıyaslandığında daha yüksekti (16,4 gün, %8,8). Enfeksiyonu olanlarda (%42) mortalite, yatış süresi ve hemodiyaliz sayısı anlamlı şekilde artmıştı.

Sonuç: ABH'de etioloji ve eşlik eden enfeksiyon varlığı mortalitye etkileyen en önemli faktörlerdir. Bunun yanında anemi ve ileri yaş hastanede yatış süresini ve hemodiyaliz ihtiyacını arttırmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Akut böbrek hasarı, mortalite, prognostik faktörler

Abstract

Aim: Acute kidney injury (AKI) is still an important cause of morbidity and mortality. Several factors are effective in its frequency, etiology, prognosis and mortality. In our study, we aimed to demonstrate the etiology and prognostic factors of AKI.

Methods: A total of 272 patients diagnosed with AKI, who were hospitalized in the nephrology department between January 2011 and December 2015, were included in the study. In addition to the demographic characteristics of patients, clinical and laboratory findings were evaluated retrospectively.

Results: Forty-seven point four percent of patients were female and 52.6% were male. The mean age of the patients was 61.6 years, the mean length of hospital stay was 13.3 days, the number of hemodialysis sessions was 1.24 and the mortality rate was 4.8%. The need and number of hemodialysis sessions were significantly higher in older patients (>65 years). The need and number of hemodialysis sessions were higher in the renal AKI group (48.7%, 1.9). The length of hospital-stay was longer and mortality rate was higher in patients with renal AKI compared to the other groups (16.4 days, 8.8%). Mortality rate, length of hospital-stay, and number of hemodialysis sessions were found to be increased significantly in patients with infection (42%).

Conclusion: Etiology and accompanying infection in AKI are the most important factors affecting mortality. In addition, anemia and advanced age increase the length of hospital stay and the need for hemodialysis.

Keywords: Acute kidney injury, mortality, prognostic factors

Giriş

Akut böbrek hasarı (ABH), saatler-günler içinde böbrek fonksiyonlarının kaybıyla gelişen nitrojenli atıkların ve diğer üremik toksinlerin birikimiyle sonuçlanan, sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesinde bozukluğuna neden olabilen klinik bir sendromdur (1). ABH'nin tanımı ve sınıflamasına standart getirmek üzere, çeşitli gruplar tarafından RIFLE (Risk, Hasar, Yetmezlik, Kayıp, Son dönem böbrek yetmezliği), AKIN (Akut Böbrek Hasarı Ağı) ve KDIGO (Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi) kriterleri vb. oluşturulmuştur (Tablo 1-3) (2-5). ABH'nin genel toplumda görülme sıklığı %1'in altında iken, yatan hastalarda %2-5, yoğun bakım ünitelerinde ise %25-30'a kadar yükselmektedir (6). ABH'de enfeksiyon varlığı, hemodiyaliz ihtiyacı, ileri yaş, ilaç-kontrast madde kullanımı, inotrop ihtiyacı, hipoalbuminemi, yatış süresi vb. mortaliteyi etkileyen prognostik faktörler arasında yer almaktadır (6-11). Çalışmamızda ABH tanısı alan hastaların etiyolojik ve prognostik faktörleri değerlendirildi.

Yöntemler

Hastalar ve Laboratuvar

Bu çalışmaya Nefroloji servisine akut böbrek yetmezliği tanısı ile Ocak 2011- Aralık 2015 tarihleri arasında yatarak

tedavi edilmiş 272 hasta dahil edildi. Yatış süresi 2 günden kısa olanlar, tedaviyi kabul etmeyenler, yoğun bakım ya da başka servislere tedavisi tamamlanmadan devir edilen hastalar çalışmaya dışı bırakıldı. Çalışmada ABH tanısında KDIGO kriterleri kullanılmıştır. ABH hastaları kendi içinde evrelendirilmemiştir.

Hastaların yaş, cinsiyet, yatış süreleri, günlük idrar miktarları, kullandıkları ilaçlar, kontrast madde maruziyetleri, eşlik eden hastalıkları, hemodiyaliz uygulanma durumları, yatış sırasındaki serum kreatinin, üre, elektrolit, total protein, albümin, C-reaktif protein (CRP), hemoglobin (Hgb) değerleri, arteryel kan pH'si ve bikarbonat düzeyleri, yatış sırasında ya da sürecinde enfeksiyon durumları ve mortalite kaydedildi.

Hastalar yaşa göre; 65 yaş altı ve üstü, idrar miktarlarına göre; oligürik (<400 mL/gün) non oligürik (>400 mL/gün), etiyolojiye göre prerenal renal ve postrenal, derin asidozu (arteryel kan pH'si <7,2) olan ve olmayan, total protein düşüklüğü (<6,6 g/dL) olan ve olmayan, hipoalbuminemi (<3,5 g/dL) olan ve olmayan, Hgb (<9, 9-12 g/dL, >12 g/dL), CRP düzeylerine göre (<0,5 mg/L, 0,5-5 mg/L, >5 mg/L) şeklinde gruplandırıldı. Prognostik kriter olarak mortalite, hemodiyaliz ihtiyacı ve sayısı, yatış süresi dikkate alındı.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12/07/2016 tarih ve 2016-13/5 numaralı etik kurul onayı alınmıştır. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programı 21. Sürüm (IBM Acquires SPSS Inc., Somers, NY, USA) kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, medyan, frekans, standart sapma, oran) ile kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. P<0,05 ise farklılıklar anlamlı kabul edildi.

Tablo 1. RIFLE kriterleri (7 gün içerisinde)		
Sınıf	GFH kriteri	İdrar çıkışı kriteri
R - Risk	Kreatinin artışı x 1,5 ya da GFH azalması >%25	<0,5 mL/kg/sa x 6 saat
I - Hasar	Kreatinin artışı x 2 ya da GFH azalması >%50	<0,5 mL/kg/sa x 12 saat
F- Yetmezlik	Kreatinin artışı x 3 ya da GFR azalması >%75 (oligüri) ya da (oligüri) ya da anüri x 12 saat kreatinin artışı >4 mg/dL (akut artış >0,5 mg)	-
L - Kayıp	Kalıcı böbrek fonksiyon kaybı (>4 hafta)	-
E - ESRD	Son dönem böbrek hastalığı (>3 ay)	-

GFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, ESRD: Son dönem böbrek yetmezliği

Tablo 2. AKIN kriterleri (48 saat içerisinde)		
Evre	Serum kreatinin	İdrar çıkışı kriteri
I	Kreatinin artışı x 1,5-2 ya da >0,3 mg/dL (48 saat içerisinde)	<0,5 mL/kg/saat x 6 saat
II	Kreatinin artışı x 2-3	<0,5 mL/kg/saat x 12 saat
III	Kreatinin artışı x 3 ya da x 24 saat >4 mg/dL (oligüri) (akut artış >0,5 mg/dL) ya da RRT	<0,3 mL/kg/saat x 24 saat ya da anüri x 12 saat

AKIN: Akut böbrek hasarı ağı, RRT: Renal replasman tedavisi

Tablo 3. KDIGO rehberine göre ABH evreleri		
Evre	Serum kreatinin	İdrar çıkışı kriteri
I	48 saat içinde $\geq 0,3$ mg/dL artması veya bazalin 1,5-1,9 katına çıkması	<0,5 mL/kg/saat x 6-12 saat
II	Bazalin 2,0-2,9 katına çıkması	<0,5 mL/kg/saat x 12-24 saat
III	Bazale göre ≥ 3 kat artış olması veya serum kreatinin düzeyinin $\geq 4,0$ mg/dL olması veya RRT başlanması veya <18 yaş olanlarda GFH <35 mL/dk/1,73m ²	<0,3 mL/kg/saat >24 saat veya Anüri, ≥ 12 saat

KDIGO: Böbrek hastalıkları küresel sonuçların iyileştirilmesi, GFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı. RRT: Renal replasman tedavisi, ABH: Akut böbrek hasarı

Bulgular

Çalışmaya alınan 272 hastanın 129'u (%47,4) kadın, 143'ü (%52,6) erkek idi. İki yüz elli dokuz hasta tam ya da kısmi böbrek fonksiyon düzelmesi ile taburcu olurken, 13 (%4,8) hastanın öldüğü saptandı. Tüm hastaların yaş ortalaması 61,6 (18-93), ortalama yatış süresi 13,3 (2-90) gün, hastaların yatış öncesi kreatinin değerleri 3,26 (1,62-5,35) mg/dL iken, taburculuk ve mortalite sonrası 3,88 (1,77-6,03) mg/dL idi. Hemodiyaliz sayısı ortalama 1,24 (0-12) bulundu. Doksan sekiz (%36) hastaya en az bir kez hemodiyaliz uygulanmıştı. İlerleyen dönemde hastalarımızın diyaliz ihtiyacı olmadı. Cinsiyete göre karşılaştırmada kadınların yaş ortalaması 63,4 erkeklerin 60,1 idi. Kadın hastalardan altısı erkeklerden yedisi ölmüştü. Kadınlarda ortalama yatış süresi 13,7 gün, hemodiyaliz sayısı 1,22 iken, erkeklerde ortalama yatış süresi 13 gün, hemodiyaliz sayısı 1,25 idi. Cinsiyetler arasında mortalite, yatış süresi ve hemodiyaliz sayıları arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,92$, $p=0,66$, $p=0,98$). Hastalar yaşa göre <65 ($n=130$), ≥ 65 ($n=142$) şeklinde sınıflandı. Yaşlı grupta ölüm oranı yüksek olmasına rağmen (%7 ye karşın %2,3) anlamlı fark yoktu ($p=0,068$). Yatış süreleri arasında anlamlı fark saptanmazken ($p=0,21$), hemodiyaliz ihtiyacı ve sayısı yaşlı grupta anlamlı şekilde yüksek idi (sırasıyla $p=0,02$, $p=0,005$).

Etiyolojik gruplamada hastaların 122'si (%44,9) prerenal, 113'ü (%41,5) renal, 37'si (%13,6) postrenal grupta idi. Prerenal ABH hasarı olan hastaların %35,2'sinde (43 hasta) radyokontrast madde, nonsteroid anti-enflamatuvar ve renin anjiyotensin aldosteron sistem blokörü ilaç kullanımı öyküsü mevcuttu. Renal ABH hastalarının %65,4'ünde (74 hasta) sepsis bulguları mevcuttu. Postrenal grupta %54 (20 hasta) benign prostat hiperplazisi mevcuttu. Toplamda takip edilen hastaların %9'unda kronik böbrek yetmezliği (Evre 4<) akut atak vardı. Hastaların etiyolojileri bilindiğinden ve endikasyon olmadığından biyopsi yapılmadı (Proteinüri olan 19 hastada malignite, kreatinin bazal $>2,5$ mg/dL olan 18 hasta mevcuttu). Hastaların hiçbirisi yatış esnasında immünsüpresif tedavi verilmedi. Malignitesi olan 38 hastanın kemoterapi ilaçları kesilmişti. Prerenal gruptan 3, renal gruptan 10 hasta ölmüştü. Postrenal grupta ise ölen hasta yoktu. Renal grupta mortalite anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,025$). Prerenal, renal ve postrenal gruplarda sırasıyla yatış süreleri; 10,4 gün, 16,4 gün ve 13,4 gündü. Bu sonuç renal grup lehine anlamlı yüksekti ($p=0,01$). Hemodiyaliz ihtiyacı; %24,6, %48,7, %35,1 idi ve renal grup lehine anlamlı yükseklik vardı ($p=0,01$). Gruplarda ortalama hemodiyaliz sayıları ortalama prerenal, renal ve postrenal sırasıyla 0,7, 1,9, 1,2 idi ve renal gruptaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,01$). İki yüz

yetmiş iki hastanın 85'i (%31) oligürik 187'si (%69) non-oligürik idi. Yatış sırasında hemodiyaliz ihtiyacı devam eden prerenal ABH'li bir hasta ve renal ABH'li altı hasta ölmüştü.

Mortalitede iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,5$). Yatış süresi oligürik grupta anlamlılık sınırına yakın yüksek idi ($p=0,055$). Hemodiyaliz ihtiyacı ve sayısı ile oligürik grupta anlamlı derecede yüksek idi (sırasıyla $p=0,02$ ve $p=0,005$). Yüz elli sekiz (%58) hastada başvuru anında ve takiplerde enfeksiyon yokken, 114 (%42) hastada ise enfeksiyon vardı. Kırk altı hastada (%40,3) enfeksiyon odağı üriner sistem idi. Hastaların %27,2'sinde (31 hasta) katater enfeksiyonu vardı. Herhangi bir enfeksiyon varlığında mortalite, yatış süresi, hemodiyaliz sayısı anlamlı şekilde yüksek iken (sırasıyla $p=0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$), sadece üriner sistem enfeksiyonu olan hasta grubunda bu parametreler açısından anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla $p=0,46$, $p=0,17$, $p=0,09$). Bütün ABH hastaları değerlendirildiğinde ilaç kullanan veya kontrast madde maruziyeti olan 142 (%52) hastada mortalite, tanı anında hiçbir ilaç kullanmayan 130 (%48) hastaya göre anlamlılık sınırına yakın olarak yüksek idi ($p=0,059$). Herhangi bir ilaç kullanan grupta hemodiyaliz sayısı anlamlı şekilde fazla iken ($p=0,01$) yatış sürelerinde anlamlı fark yoktu ($p=0,1$). Kontrast madde maruziyeti olan 33 hasta hiçbir ilaç kullanmayan 130 hasta ile karşılaştırıldığında mortalite oranı yüksek olmasına rağmen (sırasıyla %9,1, %2,3) anlamlı değildi ($p=0,09$). Yine bu gruplar arasında yatış süresi ve hemodiyaliz sayıları arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,5$, $p=0,17$). Renin anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAS) blokerleri kullanan 29 hasta ile hiçbir ilaç kullanmayan 130 hasta karşılaştırılmasında mortalite, yatış süresi ve hemodiyaliz sayıları arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,56$, $p=0,9$, $p=0,12$). Nonsteroid anti-enflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanan 36 hasta ile hiçbir ilaç kullanmayan 130 hasta karşılaştırılmasında mortalite ve hemodiyaliz sayıları arasında anlamlı fark yokken (sırasıyla $p=1$ $p=0,095$) yatış süresi NSAİİ kullanan grupta anlamlı yüksekti ($p=0,01$). Çalışmaya alınan 272 hastanın ABH dışında ek hastalığı olan 220 hasta ile tanı anında ek hastalığı olmayan 52 hastanın karşılaştırılmasında ek hastalığı olan grupta mortalite oranı yüksek iken (sırasıyla %5,5, %1,9) bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yatış süreleri ve hemodiyaliz sayılarında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,85$, $p=0,83$). Hipertansiyon tanılı 146, Diabetes Mellitus tanılı 74 ve malignitesi olan 38 hasta ile ek hastalığı olmayan 52 hastanın karşılaştırılmasında mortalite yatış süreleri ve hemodiyaliz sayılarında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,16$, $p=0,8$, $p=0,43$, $p=0,31$, $p=0,6$, $p=0,7$, $p=0,09$, $p=0,9$, $p=0,6$). Arter kan pH'sine göre derin

asidozu olan ($\text{pH} \leq 7,2$) olan 26 hastalık grup ile derin asidozu olmayan 194 hastanın karşılaştırılmasında, derin asidozu olan grupta mortalite anlamlı şekilde yüksek idi ($p=0,04$), hemodiyaliz sayısı beklendiği üzere daha fazlaydı ($p<0,013$) fakat yatış süreleri açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0,28$). Arter kanında bikarbonat (HCO_3) <15 mEq/L olan 86 hastalık grup ile >15 mEq/L olan 134 hasta karşılaştırılmasında mortalite oranı bikarbonatı düşük olan grupta anlamlılık sınırına yakın olarak yüksekti ($p=0,07$). Hemodiyaliz sayısı anlamlı yüksekti ($p<0,001$) yatış süreleri farkı anlamsızdı ($p=0,7$). Ürik asit değeri $>8,5$ olan 78 hasta ile $<8,5$ mg/dL Yüz doksan dört hastanın mortalite yatış süreleri ve hemodiyaliz sayıları farkı anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,2$, $p=0,37$ $p=0,61$). Total proteini $<6,6$ g/dL olan 58 hasta ile $>6,6$ g/dL olan 214 hastanın karşılaştırılmasında mortalite ve yatış sürelerinde anlamlı fark bulunmazken (sırasıyla $p=0,74$, $p=0,9$) hipoproteinemisi olan grupta hemodiyaliz sayısı anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,04$). Hipoalbuminemisi olan 198 hasta ile albümin değeri normal olan 74 hasta ile karşılaştırılmasında mortalite oranı hipoalbuminemik olan grupta yüksek (%6,1 e karşı %1,4) olmasına rağmen anlamlı değildi ($p=0,19$). Yatış sürelerinde anlamlı fark yokken ($p=0,3$) hemodiyaliz sayısı hipoalbuminemisi olan hastalarda anlamlı şekilde yüksek idi ($p=0,001$). Hastalar CRP değerlerine göre negatif ($<0,5$ mg/L, $n=24$), ($0,5-5$ mg/L, $n=110$), (>5 mg/L, $n=138$) olarak gruplandı. CRP >5 mg/L olan grupta mortalite anlamlı yüksek ($p=0,04$) iken hemodiyaliz sayısı anlamlılık sınırına yakın yüksek ($p=0,053$) saptandı. Yatış sürelerinde ise anlamlı fark yoktu ($p=0,2$). Hemoglobin değerine göre ($\text{Hgb}<9$ g/dL, $n=44$), ($\text{Hgb} 9-12$ g/dL, $n=148$) ve anemisi olmayan ($\text{Hgb}>12$ g/dL, $n=80$) olarak sınıflandı. Mortalitede anlamlı fark saptanmaz iken ($p=0,74$). $\text{Hgb}<9$ g/dL olan grup tüm hastalar içinde yatış süresi ve hemodiyaliz sayısı en yüksek olandı (sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$), $\text{Hgb} 9-12$ g/dL arası olan grup ile $\text{Hgb}>12$ g/dL olanların karşılaştırılmasında ise yatış süresi ve hemodiyaliz sayısı arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,7$, $p=0,14$). Demografik veriler ve istatistiksel analizleri Tablo 4 ve 5 de özetlenmiştir.

Tartışma

ABH günümüzde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Sıklığı, etiyojisi, prognozu ve mortalitesi; hastaların yaş, cinsiyet, ırk, eşlik eden hastalık ve diğer organların hasarı gibi birçok özelliklerine, tanı anındaki evreye, ayrıca çalışmaların yapıldığı zaman dilimine göre değişkenlik göstermektedir (11,12). Yapılan çalışmalarda ABH'de yaş ortalaması 49,8-60,75 arasında olduğu görülmüştür. Yine cinsiyet açısından hastaların %55,5-

62,2'i erkek, %37,8-44,5'i kadın olarak değişmektedir (12,13). Çalışmamızda yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı benzer çıkmış olup, yaş ortalamasındaki artış nedeni, son

Tablo 4. Demografik özellikler

n=272	%	
Cinsiyet		
Kadın	129	47,4
Erkek	143	52,6
Yaş (ortalama yıl)		
Kadın	63,4 (21-93)	-
Erkek	60,1 (18-90)	-
>65	142	52
<65	130	48
Mortalite		
Kadın	6	4,6
Erkek	7	4,9
>65	10	7
<65	3	2,3
Yatış süresi (ortalama gün)		
	13,3 (2-90)	-
Hemodiyaliz ihtiyacı		
	98	36
Hemodiyaliz sayısı (ortalama)		
	1,24	-
Etiyolojik sınıflama		
Prerenal ABH	122	44,9
Renal ABH	113	41,5
Postrenal ABH	37	13,6
Diürez miktarı		
Oligürik	85	31
Nonoligürik	187	69
Enfeksiyon varlığı		
Üriner sistem enfeksiyonu	46	17
Diğer enfeksiyonlar	68	25
İlaç kullanımı		
Kontrast madde	33	12
RAS blokleri	29	10,6
NSAİD	36	13,2
Diüretik	21	7
Antibiyotikler	41	15
Diğer	79	29
Komorbidite		
Hipertansiyon	146	54
Diabetes Mellitus	74	27
Malignite	38	14
Kronik renal yetmezlik	24	9
Kalp yetmezliği	16	6
Diğer hastalıklar	126	46
ABH: Akut böbrek hasarı, RAS: Renin angiotensin, NSAİD: Nonsteroidal anti enflamatuvar ilaçlar		

20 yılda nüfus artışı ile ortalama yaşam süresi artışının paralel gittiği düşünülmüştür.

ABH'de ortalama yatış süresi 17 ile $37 \pm 3,1$ gün arasındaydı (14,15). Çalışmamızda yatış süresi 13,3 gün olarak saptandı. Bunda yoğun bakım ünitesine (YBÜ) sevk edilen hastaların akıbetinin bilinmemesi etkin olabilir. ABH'de hemodiyaliz ihtiyacı farklı çalışmalarda %25,8-42,6 arasında değişmekteydi (6,14,16). Çalışmamızda hemodiyaliz ihtiyacı %36 olarak tespit edilmişti. ABH'de mortalite oranları oldukça değişkendir. Çin'de 2005 yılında yapılan bir çalışmada (17), ABH'nin genel mortalitesi %37,9 idi, bu oran nefroloji kliniğinde %6,25 YBÜ'de ise %65,5 olarak tespit edilmişti. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise mortalite oranları %7 ile %32 arası bildirilmektedir (18,19). Çalışmamızda mortalite oranı düşüktü (%4,8). Bunun nedeni inotrop ihtiyacı olan, sepsis tablosundaki hastalar ya da birden çok organ hasarı olan hastaların nefroloji kliniği yerine YBÜ'ye yatırılması, klinik takibinde YBÜ ihtiyacı olan mortalitesi yüksek seyreden kritik hastaların genelde YBÜ sevkisi ile çalışmadan çıkarılması olabilir.

Hemodiyaliz ihtiyacının kötü prognoz göstergesi olduğu Madrid Akut Böbrek Yetmezliği Çalışma Grubu'nun verilerinde ve ABH ile ilgili birçok çalışmada gösterilmiştir (6,14,20,21). Bu çalışmalarda yaş ile hemodiyaliz ihtiyacı artışı saptanmazken bizim çalışmamızda >65 yaş olan hasta grubunun hemodiyaliz sayısı 65 yaşın altındaki gruba göre anlamlı olarak yüksekti. Bu veri yaşın ABH'de prognozu olumsuz etkileyeceğini gösterebilir. ABH'nin zaman içindeki değişimini inceleyen bir çalışmada (22), yaklaşık 40 yıl öncesine kadar etiolojide cerrahi komplikasyonlar, obstetrik nedenler (özellikle septik abortus) ve travmanın ön planda olduğu görülürken, son 30 yılda medikal problemlerin öne çıktığı görülmüştür (23). Alexopoulos ve ark. (24) çalışmasında hipotansiyona bağlı olgularda belirgin bir düşüş görülürken (%43'e karşı %17, $p < 0,01$) nefrotoksik ajanlara bağlı olgularda artış (%5'e karşı %17, $p < 0,005$) vardı.

ABH etiyojik sınıflamasında prerenal nedenler daha fazla görülmektedir (25). Güncel kaynaklarda ABH'nin %40-55 prerenal, %40-50 renal, %5-10 postrenal nedenlerin oluşturduğu bildirilmektedir (1). Bizim çalışmamızda etiyojik literatüre benzer olarak %44,9 prerenal, %41,5 renal, %13,6 postrenal idi. ABH'de prognoz etiyojiye göre değişmektedir. Prerenal ABH'de özellikle erken tanı ve tedavi ile böbrek fonksiyonları sıklıkla bazal seviyeye döner. Mortalite %10'dan küçüktür. Benzer şekilde erken tedavi ile postrenal ABH'de de prognoz iyidir. Renal ABH'de ise sağkalım daha az kestirilebilir ve hasar derecesine göre mortalite %80'e çıkabilir (26,27). Renal ABH da mortalite oranı %23,8 ile 34 arasında izlenmektedir (28,29). Bizim çalışmamızda da renal ABH grubunun mortalite, yatış süresi ve hemodiyaliz sayısı anlamlı şekilde yüksekti. Oligüri, ABH'de kötü prognoz kriteri olarak kabul edilmektedir (16,21). Çalışmamızda oligürik gruptaki mortalite yüksekliği istatistiksel anlamlı değildi, fakat bu grupta beklendiği gibi hemodiyaliz sayısı anlamlı şekilde yüksekti. Bu da oligürik hastalarda iyileşmenin geciktirildiğine ve oligürinin kötü prognostik faktör olmasına işaret edebilir. Enfeksiyonun (özellikle sepsis) ABH gelişiminde hem risk faktörü hem de mortaliteyi artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (30,31). Benzer şekilde çalışmamızda enfeksiyonun mortaliteyi arttırdığını saptadık. Ayrıca enfeksiyonu olan grupta yatış süresi uzunken hemodiyaliz sayısı da anlamlı şekilde fazla idi. Enfeksiyonun birçok yolla prerenal ve renal ABH etiyojisinde yer alması (32) onun en önemli kötü prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilmesine neden olmuştur. Birçok ilaç ve madde (NSAİD, RAS blokerleri, diüretikler, aminoglikozidler, radyokontrast maddeler, siklosporin, sisplatin, mannitol, civa kokain, etilen glikol vb.) çeşitli nedenlerle prerenal ve renal ABH'ye yol açabilmektedir (32,33). Çalışmamızda tanı anında herhangi bir ilaç kullanan ya da kontrast madde maruziyeti olan grubun hemodiyaliz ihtiyacının fazla olduğunu saptadık. Ayrıca NSAİD kullanan

Tablo 5. Değişkenlerin istatistiksel analizi

	Mortalite	Yatış süresi	Hemodiyaliz sayısı
Cinsiyet	p=0,92	p=0,66	p=0,98
>65 yaş	p=0,068	p=0,02	p=0,005
Etiyoloji (renal ABH)	p=0,025	p=0,01	p=0,01
Oligüri	p=0,5	p=0,055	p=0,005
Enfeksiyon varlığı	p=0,01	p<0,01	p<0,01
Herhangi bir ilaç veya madde kullanımı	p=0,059	p=0,1	p=0,01
Kontrast maruziyeti	p=0,09	p=0,5	p=0,17
RAS blokeri kullanımı	p=0,56,	p=0,9	p=0,12
NSAİD kullanımı	p=1	p=0,01	p=0,095
Komorbidite varlığı	p=0,25	p=0,85	p=0,83
Hipertansiyon	p=0,16	p=0,8	p=0,43
Diyabet Mellitus	p=0,31	p=0,6	p=0,7
Malignite	p=0,09	p=0,9	p=0,6
Derin asidoz (pH $\leq 7,2$)	p=0,04	p=0,28	p<0,013
Bikarbonat (HCO_3^-) <15 mEq/L	p=0,07	p=0,7	p<0,001
Hiperürisemi (ürik asit >8,5 mg/dL)	p=0,2	p=0,37	p=0,61
Hipoproteinemi	p=0,74	p=0,9	p=0,04
Hipoalbuminemi	p=0,19	p=0,3	p=0,001
Yüksek CRP (>5 mg/L)	p=0,04	p=0,2	p=0,053
Anemi (Hgb <9 g/dL)	p=0,74	p=0,001	p<0,001

ABH: Akut böbrek hasarı, RAS: Renin angiotensin, NSAİD: Nonsteroidal anti enflamatuar ilaçlar, CRP: C-reaktif protein, Hgb: Hemoglobin
Bazı önemli değerler kalın olarak gösterilmiştir

hastaların yatış süresi anlamlı şekilde uzundu. NSAİD'lerin renal perfüzyonu bozmaları, direkt tubüler hasara yol açabilmeleri hem de interstisyel nefrit yapabilmeleri böbrek hasarının ciddiyetini artırmış ve iyileşmeyi geciktirmiş olabilir. Klinik ve yoğun bakım hastalarını içeren araştırmalarda, metabolik asidozun (hem laktik asidoz hem de laktik olmayan) mortaliteyi artırdığını ve hastane yatış süresini göstermiştir (34,35). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da derin asidozu olan grubun mortalitesi anlamlı şekilde yüksekti. Hipoalbuminemi efektif ateryel kan hacmini azalmasına neden olarak prerenal ABH'ye neden olabilir (1). Bunun yanında hipoalbumineminin kronik böbrek yetmezliği ve ABH'de kötü prognoz kriteri olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir, total protein ve albumin düşüklüğünün mortaliteyi artırdığı saptanmıştır (36,37). Bizim çalışmamızda hem hipoproteinemisi hem de hipoalbuminemisi olan grupta kötü prognoz kriteri olan hemodiyaliz sayısı anlamlı şekilde yüksekti. Hipoalbumineminin efektif ateryel kan hacmini azalttığı, bununla beraber uzun dönemde hipoperfüzyona bağlı intrarenal ABH'ye de yol açtığı (27), ABH'de iyileşmeyi geciktirip hemodiyaliz ihtiyacını arttırdığı görülmüştür. CRP yüksekliğinin yoğun bakım hastalarında yüksek mortalite ile ilişkili olduğu birçok araştırmada gösterilmiştir. Yüksek CRP'nin ABH'de mortaliteyi artırdığı bulunmuştur. Benzer şekilde bizim çalışmamızda CRP değeri >5 mg/dL olan grubun mortalitesi anlamlı şekilde yüksek, hemodiyaliz sayısı anlamlılık sınırına yakın fazla idi. ABH gelişmiş onkoloji hastalarında yapılan bir çalışmada CRP >8 mg/dL olan hastalarda mortalitenin anlamlı şekilde arttığını göstermişlerdir. CRP'nin ABH'de en önemli kötü prognostik faktör olan enfeksiyonlarda arttığı bilinmektedir. Bununla birlikte yüksek CRP'nin renal iskemi-perfüzyon hasarını artırdığını, kontrast ilişkili ABH riskini yükselttiğini gösteren çalışmaların olması CRP'nin enfeksiyon ve enflamasyon göstergesi olmasının yanında, ABH için risk faktörü ve kötü prognoz belirteci olabileceğini gösterebilir (38-40). Anemi ABH gelişimini kolaylaştıran bir faktördür. Anemi yoğun bakım hastalarında mortaliteyi ve postoperatif ABH riskini de artırmaktadır (41,42). Bizim çalışmamızda ise mortalite artışı istatistiksel anlamlı değil iken, Hgb <9 g/dL olan grupta yatış süresi ve hemodiyaliz sayısı anlamlı şekilde yüksekti. Bu derin aneminin iskemiye artırarak renal hasarın iyileşmesini geciktirebileceğini gösterebilir. Çalışmamızda cinsiyet, kontrast madde maruziyeti, hipertansiyon, malignite ve diyabet varlığı, RAS blokeri kullanımı, hiperürisemi mortalite ile ilişkisizdi.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları; hastaların bir kısmının dış merkezlerden sevk ile kabul edildiğinden ya da diğer kliniklerden devir alındığından tanı anı değerlerine ve uygulanan tedavi bilgilerine kısmen ulaşılamaması, kliniğimizden YBÜ'ye sevk edilen hastaların akibeti bilinmediğinden

çalışmadan çıkarılması, nefroloji kliniği dışında (özellikle etiyojisi, prognozu ve komorbiditeleri oldukça değişkenlik gösteren cerrahi bölümler ve YBÜ) konsültasyonla takip edilen hastaların çalışmaya dahil edilmemesi idi.

Sonuç

Sonuç olarak; ABH'de etiyojisi ve eşlik eden enfeksiyon varlığı mortaliteyi etkileyen en önemli faktörlerdir. Bunun yanında anemi ve ileri yaş hastanede yatış süresini ve hemodiyaliz ihtiyacını arttırmaktadır. Etkene ve etiyojisiye yönelik tedavi önemlidir. Hastaların yakın takibi ve özellikle Evre 3 ve sonrası böbrek yetmezliğinde bir nefroloji uzmanına mutlaka yönlendirilmesi gerekir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.G., Y.A. Dizayn: A.G., Y.A., M.Y. Veri Toplama veya İşleme: A.G., A.Y. Analiz veya Yorumlama: A.G., A.Y. Literatür Arama: Y.A., A.G. Yazan: Y.A., A.G.

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

1. Sharfuddin A, Molitoris BA. Acute Kidney Injury. In: Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu ASL, Brenner BM, editors. Brenner and Rector's The Kidney. 9th edition. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences; 2011. p. 1044-99.
2. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? J Am Soc Nephrol 2003;14:2178-87.
3. Molitoris BA, Levin A, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network. Improving outcomes from acute kidney injury. J Am Soc Nephrol 2007;18:1992-4.
4. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007;11:R31.
5. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int 2012;2:1-138.
6. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. Kidney Int 1996;50:811-8.
7. Selcuk NY, Odabas AR, Cetinkaya R, et al. Frequency and outcome of patients with acute renal failure have more causes than one in etiology. Ren Fail 2000;22:459-64.
8. Utaş C, Yalçındag C, Taşkaplan H, et al. Acute renal failure in Central Anatolia. Nephrol Dial Transplant 2000;15:152-5.
9. Zhou J, Yang L, Zhang K, et al. Risk factors for the prognosis of acute kidney injury under the Acute Kidney Injury Network definition: a retrospective, multicenter study in critically ill patients. Nephrology (Carlton) 2012;17:330-7.

10. Pascual J, Liaño F. Causes and prognosis of acute renal failure in the very old. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:721-5.
11. Altintepe L, Yazici R. Toksik Nedenlere Bağlı Akut Böbrek Hasarı. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 2014;7:37-44.
12. Park WY, Hwang EA, Jang MH, et al. The Risk Factors and Outcome of Acute Kidney Injury in the Intensive Care Units. *Korean J Intern Med* 2010;25:181-7.
13. San A, Selçuk Y, Tonbul Z, et al. Etiology and prognosis in 438 patients with acute renal failure. *Ren Fail* 1996;18:593-9.
14. Silveira Santos CGD, Romani RF, Benvenuti R, et al. Acute Kidney Injury in Elderly Population: A Prospective Observational Study. *Nephron* 2018;138:104-12.
15. Wu B, Li L, Cheng X, et al. Propensity-score-matched evaluation of under-recognition of acute kidney injury and short-term outcomes. *Sci Rep* 2018 11;8:15171.
16. Mahajan S, Tiwari S, Bhowmik D, et al. Factors affecting the outcome of acute renal failure among the elderly population in India: a hospital based study. *Int Urol Nephrol* 2006;38:391-6.
17. Wang Y, Cui Z, Fan M. Retrospective analysis on Chinese patients diagnosed with acute renal failure hospitalized during the last decade (1994-2003). *Am J Nephrol* 2005;25:514-9.
18. Selcuk NY, Odabas AR, Cetinkaya R, et al. Frequency and outcome of patients with acute renal failure have more causes than one in etiology. *Ren Fail* 2000;22:459-64.
19. Utaş C, Yalçındağ C, Taşkapan H, et al. Acute renal failure in Central Anatolia. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:152-5.
20. el-Reshaid K, Kapoor M, Johnny KV, et al. Acute renal failure in Kuwait—a prospective study. *J Trop Med Hyg* 1993;96:323-9.
21. Ostermann M, Chang RW. Correlation between parameters at initiation of renal replacement therapy and outcome in patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2009;13:R175.
22. Turney JH, Marshall DH, Brownjohn AM. The evolution of acute renal failure, 1956-1988. *Q J Med* 1990;74:83-104.
23. San A, Selçuk Y, Tonbul Z, et al. Etiology and prognosis in 438 patients with acute renal failure. *Ren Fail* 1996;18:593-9.
24. Alexopoulos E, Vakianis P, Kokolina E, et al. Acute renal failure in a medical setting: changing patterns and prognostic factors. *Ren Fail* 1994;16:273-84.
25. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018;72:136-48.
26. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005;365:417-30.
27. Bruce Molitoris. Acute Kidney Injury. In: Goldman L, Schafer AJ, (eds). *Goldman's Cecil Medicine*. 24th edition. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences; 2011, p. 756-60.
28. Sawhney S, Beaulieu M, Black C, et al. Predicting kidney failure risk after acute kidney injury among people receiving nephrology clinic care. *Nephrol Dial Transplant* 2018. doi: 10.1093/ndt/gfy294. [Epub ahead of print]
29. Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365-70.
30. Zhou J, Yang L, Zhang K, et al. Risk factors for the prognosis of acute kidney injury under the Acute Kidney Injury Network definition: a retrospective, multicenter study in critically ill patients. *Nephrology (Carlton)* 2012;17:330-7.
31. Kohli HS, Bhat A, Jairam A, et al. Predictors of mortality in acute renal failure in a developing country: a prospective study. *Ren Fail* 2007;29:463-9.
32. Yılmaz H, Akçay A. Akut Böbrek Hasarının Etiyoloji ve Fizyopatolojisi. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 2014;7:7-13.
33. Altintepe L, Yazici R. Toksik Nedenlere Bağlı Akut Böbrek Hasarı. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 2014;7:37-44.
34. Gunnerson KJ, Saul M, He S, et al. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care* 2006;10:R22.
35. Story DA, Poustie S, Bellomo R. Estimating unmeasured anions in critically ill patients: anion-gap, base-deficit, and strong-iongap. *Anaesthesia* 2002;57:1109-14.
36. Obialo CI, Okonofua EC, Nzerue MC, et al. Role of hypoalbuminemia and hypocholesterolemia as copredictors of mortality in acute renal failure. *Kidney Int* 1999;56:1058-63.
37. Owen WF, Lew NL, Liu Y, et al. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993;329:1001-6.
38. Pegues MA, McCrory MA, Zarjou A. C-reactive protein exacerbates renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;304:F1358-65.
39. Gao F, Zhou YJ, Zhu X, et al. C-reactive protein and the risk of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Nephrol* 2011;34:203-10.
40. Ayar Y, Işıktaş Sayılar E, Ersoy A, et al. Akut Böbrek Hasarında Mortalitede Öncül Faktörler. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2015;16:192-7.
41. Zhang H, Zhang L, Li L, et al. Characteristics of hemoglobin changes and its significance in critically ill patients. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2009;47:1221-3.
42. Walsh M, Garg AX, Devereaux PJ, et al. The association between perioperative hemoglobin and acute kidney injury in patients having noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2013;117:924-31.



Geriatrici Kliniğinde Yatan Hastaların Enfeksiyon Özellikleri

Infection Characteristics of Inpatients in Geriatrics Clinic

● Serdar Özkök, ● Mahir Cengiz*, ● Rabia Bağ Soytaş, ● Suna Avcı, ● Hakan Yavuzer, ● Alper Döventaş, ● Deniz Suna Erdinçler

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Geriatri Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Abstract

Amaç: Çalışmamızda, yatarak tedavi gören yaşlılardaki enfeksiyon sıklığını, özelliklerini, ateş varlığını ve enfeksiyon hastalarında yatış süresini etkileyen parametreleri değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: Çalışmaya 2017 yılında kliniğimizde yatarak tedavi görmüş, 65 yaş ve üzeri 188 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, varsa enfeksiyon odakları, ateş, yatış ve zirve akut faz reaktanı değerleri, kültürler ve üremeleri, kullanılan antibiyotikler, yatış süreleri ve ek hastalıkları belirlendi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $80 \pm 7,9$ ve %58'i kadındı. Tüm yatışların %53,5'inde (n=107) enfeksiyon tespit edilirken; 70 hastada (%65,4) yatış sırasında enfeksiyon mevcuttu. En sık rastlanan enfeksiyonlar idrar yolu (%57,9), solunum yolu (%44,9), deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarıydı (%10,3). Tüm enfeksiyonların %44,9'unda ateş mevcut olup; bunların %89,5'inde ateş ilk 48 saatten sonra saptanmıştı. Enfeksiyon hastasında yatış süresi ile en ilişkili faktörün zirve C-reaktif protein değeri olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Yaşlı hastalarda hastanede yatışların başlıca sebeplerinden biri enfeksiyonlardır. Tüm yatışların yarısından fazlasında enfeksiyon saptanması ve bu enfeksiyonların yarısından fazlasında ateş olmaması ve bu hastaların çoğunda ateşin yatıştan sonraki ilk 48 saatten sonra ortaya çıkması göz önüne alındığında, ateş, tipik klinik ve laboratuvar bulguları olmasa dahi, enfeksiyon saptanabileceği daima akla getirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Geriatri, enfeksiyon, ateş, antibiyotik

Aim: We aimed to evaluate the prevalence and characteristics of infections, presence of fever and parameters affecting length of hospital stay in hospitalized older adults.

Methods: The study included 188 patients aged 65 years and over who were hospitalized in 2017. Demographic characteristics of patients, focus of infection, fever, admission and peak levels of acute phase reactants, culture results, antibiotics used, length of stay and comorbidities were determined.

Results: The mean age of the patients was 80 ± 7.9 years and 58% were female. Infection was detected in 53.5% (n=107). Infection was present on admission in 70 patients (65.4%). The most common infections were urinary tract (57.9%), respiratory tract (44.9%), skin and soft tissue infections (10.3%). Fever was present in 44.9%; 89.5% was detected 48 hours after admission. Peak CRP value was found to be the most common parameter that prolonged the hospital stay.

Conclusion: For older adults, one of the main causes of hospitalization is infections. Infections prolong the length of hospital stay; so, they should always be taken seriously in older adults, even if there are no typical clinical and laboratory findings.

Keywords: Geriatrics, infection, fever, antibiotic

Giriş

Tüm dünyada 60 yaş ve üzeri nüfus 2015 verilerine göre 900 milyon iken, uzayan yaşam süresine bağlı olarak, ilerleyen yıllarda bu sayının katlanarak artması beklenmektedir. Öyle ki, 2050 yılında 60 yaş ve üzeri

nüfus oranının %12'lerden %22'lere kadar çıkacağı öngörülmektedir (1). Geriatrik nüfusta görülen hastalıklar diğer yaş gruplarına göre farklı seyir gösterebilir ve daha dramatik sonuçlanabilir. Yaşlılarda en sık hastaneye yatış nedenlerinden biri ise enfeksiyonlardır. Bunun temel

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Serdar Özkök, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Geriatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 532 290 54 86 E-posta: serdar_ozkok@yahoo.com ORCID: orcid.org/0000-0002-0994-1152

Geliş Tarihi/Received: 03 Eylül 2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 29 Ocak 2020

Bu çalışma 2018 yılında 11. Akademik Geriatri Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

©Telif Hakkı 2020 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by The Medical Bulletin of İstanbul Haseki Training and Research Hospital The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

nedenleri yaşlanmayla beraber hücrel ve humoral immünitede gelişen zayıflama; yara iyileşmesi, öksürük refleksi gibi fizyolojik fonksiyonlarda bozulma, diyabet, kanser, demans gibi komorbid hastalıklar nedeniyle enfeksiyon hastalıklarına yatkınlık oluşmasıdır. Ek olarak, bu hastalıkların tedavilerinde kullanılan antikolinergik, sedatif veya immünsüpresif ilaçlar ve tıbbi cihazlar da yaşlıda enfeksiyona zemin hazırlar (2).

Enfeksiyonun bu yaş grubunda gecikmeden yakalanması her zaman mümkün olmayabilir; çünkü yaşlılarda enfeksiyonlar çoğunlukla atipik bulgularla seyreder (3). Enfeksiyonun kardinal bulgularından biri olan ateş, ciddi enfeksiyon varlığında dahi %20-30 oranında tabloya eşlik etmeyebilir (4,5). Bu nedenle, uyku hali, iştahsızlık, fonksiyonellikte azalma gibi durumlarda enfeksiyon olasılığının akla getirilmesi ve erken müdahale edilmesi önemlidir.

Bu çalışmanın amacı Geriatri kliniğinde çeşitli nedenlerle yatarak tedavi görmüş yaşlı hastalarda enfeksiyon sıklığının ve özelliklerinin değerlendirilmesi ve enfeksiyon zemininde gözlenmesi beklenen belirti ve bulguların, geriatrik enfeksiyonların ne kadarına eşlik ettiğinin tespit edilmesidir.

Yöntemler

Çalışma retrospektif boyamsal olarak tasarlanmış olup, 2017 yılında üçüncü basamak üniversite hastanesi geriatri servisinde çeşitli nedenlerle yatarak tedavi görmüş, 65 yaş ve üzeri toplamda 188 hasta çalışmaya dahil edildi. Geriye dönük verilerinin yetersiz olduğu gözlenen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların arşiv dosyalarından demografik özellikleri kaydedildi. Yatış sırasında ya da ilk 48 saatte görülen enfeksiyonlar toplum kökenli, ilk 48 saatte sonra görülenler ise hastane kökenli enfeksiyonlar olarak değerlendirildi. Enfeksiyon tanısı klinik belirti-bulgular ve laboratuvar değerleri dikkate alınarak konuldu. Enfeksiyonu olan olgularda tabloya ateşin eşlik edip etmediği, hastaların yatış lökosit, yatış akut faz reaktan, zirve lökosit ve zirve akut faz reaktan değerleri tespit edildi. Geriatrik ateş takibinde güncel yaklaşım olarak timpanik ateşin 37,2 °C ve üzeri olması veya bazal vücut sıcaklığında 1,3 °C ve üzeri artış ateş olarak kabul edilmekte olup (6), kliniğimizde de timpanik ateş ile ateş takibi yapılmakta ve aynı yaklaşım uygulanmaktadır. Aynı zamanda hastaların toplam yatış süreleri ve ek hastalıkları da değerlendirilen veriler arasındaydı. Çalışmanın primer sonlanım noktası; hastanede yatan yaşlı hastalarda enfeksiyon sıklığının tespiti ve enfeksiyon varlığında görülmesi beklenen bulguların yaşlıda ne sıklıkla gözlemlendiğinin değerlendirilmesiydi. Sekonder sonlanım noktası ise, yatan hastada enfeksiyon varlığında yatış süresi ile ilişkili faktörlerin tespit edilmesiydi. Çalışma için etik kurul onayı alındı (tarih ve

sayı: 09/01/2019-5047). Çalışma retrospektif olduğu için hasta onayı alınmamıştır.

İstatistiksel Analiz

Yaş, ek hastalıklar gibi kantitatif değerler, ortalama ve standart sapma olarak; normal dağılımın olmadığı durumlarda ise medyan olarak ifade edildi. Değişkenler normal dağılıyorsa bağımsız gruplar t testi, normal dağılmıyorsa Mann-Whitney U testi kullanılarak bağımsız grupların ortalamaları karşılaştırıldı. Sürekli veriler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Mortalite oranı gibi kalitatif değerler yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arası kalitatif değişkenlerin karşılaştırılması için ki kare testi kullanıldı. p değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi. Yatış süresi ile bağımsız ilişkili faktörü belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel analizlerde SPSS for Windows 20 paket programı kullanıldı.

Bulgular

Geriatri Kliniği'nde 1 Ocak 2017-1 Ocak 2018 tarihleri arasında 188 hasta yatırılarak tedavi edilmiş; 12 hastanın tekrarlayan yatışı nedeniyle toplamda 200 yatış gerçekleşmişti. Hastaların yaş ortalamaları 80±7,9; 113'ü kadın (%58), 75'i erkekti (%42). En sık rastlanan komorbiditeler hipertansiyon (%84), tip 2 Diabetes Mellitus (%50) ve kardiyovasküler hastalıklardı (%30) (Tablo 1). Toplamda 107 hastada (%53,5) enfeksiyon kliniği gözlenmiş olup; 70 hastada (%65,4) toplum kökenli, 37 hastada (%34,5) ise yatıştan 48 saat sonra gelişen enfeksiyon kliniği mevcuttu. Yirmi bir hastada (%19,6) ise toplum kökenli enfeksiyona ek olarak nozokomiyal enfeksiyon kliniği gelişti. En sık görülen enfeksiyon türleri ise sırasıyla idrar yolu enfeksiyonu (İY), solunum yolu enfeksiyonları ve deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarıydı (Tablo 2). Yaş ilerledikçe enfeksiyon sıklığında artış olduğu gözlemlendi (p=0,006).

Tüm enfeksiyonların %44,9'unda tabloya ateş eşlik etmiş olup, bunların %89,5'inde ateş ilk 48 saatte sonra saptanmıştı (Tablo 2). Dört hastada ateş tablosu olduğu halde enfeksiyon odağı saptanamadı (iki hasta malignite, bir hasta pulmoner emboli, bir hasta romatoid artrit).

Enfeksiyonu olan hastaların yatış boyunca gözlenen zirve lökosit sayıları, geliş ve zirve C-reaktif protein değerleri (CRP) ve zirve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) değerleri enfeksiyonu olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001). Enfeksiyonu olanlardaki ortalama komorbidite sayısı (4,3±1,7) ile olmayanlardaki komorbidite sayısı (4,1±1,8) arasında anlamlı fark yoktu (p=0,38).

Enfeksiyonu olanların ortalama yatış süreleri 25,1±17,0, olmayanlarınki ise 14,6±8,2 gün idi (p<0,001). Hastaların geliş ve zirve lökosit sayısı, zirve CRP, geliş ve zirve ESR

Hastalık	Enfeksiyon + (n=107) (%)	Enfeksiyon - (n=93) (%)	Toplam (n=200)
Hipertansiyon	92 (%86)	76 (%81,7)	168 (%84)
Diabetes Mellitus tip 2	49 (%45,8)	51 (%54,8)	100 (%50)
Kardiyovasküler hastalıklar	34 (%31,8)	26 (%27,9)	60 (%30)
Nörolojik hastalıklar (Demans dışı) (Serebrovasküler has., Parkinson has. vb.)	29 (%27,1)	20 (%21,5)	49 (%24,5)
Demansiyel hastalıklar (Alzheimer has., Lewy cisimcikli demans vb.)	27 (%25,2)	14 (%15)	41 (%20,5)
Obstruktif akciğer hastalıkları (astım, KOAH)	23 (%21,5)	14 (%15)	37 (%18,5)
Tiroit hastalıkları (hipo/hipertiroidizm)	22 (%20,6)	18 (%19,3)	40 (%20)
Kronik böbrek yetmezliği	21 (%19,6)	15 (%16,1)	36 (%18)
Maligniteler	16 (%15)	8 (%8,6)	24 (%12)
Kalp yetmezliği	16 (%15)	10 (%10,7)	26 (%13)
Benign prostat hiperplazisi	13 (%12,1)	12 (%12,9)	25 (%12,5)

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, has: Hastalık, n: Sayı

n=200	Enfeksiyon sayısı ve oranları (n=107) (%53,5)	Ateş görülme oranları (n=48) (%44,9)
İYE	62 (%57,9)	27 (%43,5)
Solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE, ASYE)	48 (%44,9) [ÜSYE= 4 (%3,7), ASYE= 44 (%41,1)]	23 (%47,9)
Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	11 (%10,3)	5 (%45,4)
Bakteremi	10 (%9,3)	9 (%90)
AGE	4 (%3,7)	4 (%100)
Kateter ilişkili enfeksiyonlar	3 (%2,8)	3 (%100)
Diğer (A. kolanjit, A. menejit, dış absesi vb.)	7 (%6,7)	3 (%42,8)

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu, ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu, AGE: Akut gastroenterit, A: Akut, n: Sayı

değerlerindeki yüksekliğin yatış süreleri ile ilişkili olduğu gözlemlendi ($p=0,049$, $<0,001$, $<0,001$, $<0,001$, $0,001$). Enfeksiyon tablosuna ateşin eşlik ettiği hasta grubunda yatış süresi ateşi olmayanlara göre altı buçuk gün daha uzundu ($p<0,001$). Geliş CRP, zirve CRP ve geliş ESR değerlerinin yatış süresi ile bağımsız ilişkili olduğu gözlemlendi. Lojistik regresyon analizinde, yatış süresi ile ilişkisi en güçlü olan değişkenin zirve CRP değeri olduğu belirlendi (Odds oranı=0,16) (% 95 Güven aralığı=0,05-0,27).

Tartışma

Geriatrik nüfusta en sık görülen enfeksiyonlar alt solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyonlarıdır. Bu enfeksiyonların yüzdesi ve sıralaması, çalışılan gruba ve tanıma göre değişmektedir. Öyle ki, bakım evi sakinlerinde en sık idrar yolu enfeksiyonları görülürken, toplumda yaşayan ve hospitalize edilen yaşlılarda en sık alt solunum yolu enfeksiyonlarına rastlanmaktadır (7). İYE'nin geriatrik hastalarda görülme oranı %5 ila %30 arasında seyrederek ve yaş ilerledikçe bu oran giderek artar (3). Çalışmamızda yatışların tümünde İYE görülme oranı %31'dir. İYE tüm enfeksiyonların %57,9'unu oluşturup, çalışmamızda en sık görülen enfeksiyon olmuştur. Çalışmamızda

ikinci sıklıkla rastlanan enfeksiyon pnömoni olarak saptanmıştır (%41,1). Yaşlıda pnömoni, enfeksiyona bağlı ölümlerin başında gelir ve tüm nedenlere bağlı mortalite sıralamasında beşinci sırada yer alır. İlerleyen yaş ve komorbiditeler dışında, yaşla beraber sıklığı artan yutma problemleri ve bakım evinde konaklama gibi faktörler de pnömoni yatkinliğini artırır (8). Çalışmamızda enfeksiyonların %44,9'unu pnömoniler oluşturmakta olup, literatürde pnömoni sıklığını çalışmamızdakine benzer nitelikte gösteren (%13-48) çalışmalar mevcuttur (9,10).

Çalışma grubunda deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının oranı ise %10,3 olup; deri-yumuşak doku enfeksiyonları, yaşlı hastada enfeksiyon sıklığında üçüncü sıradadır. Avkan-Oguz ve ark. (11) yaptığı çalışmada, hastanede yatan yaşlı hastalarda deri ve yumuşak doku enfeksiyonu oranı çalışmamızdakine benzer olarak %13 olarak bildirilmiştir. Bu yaş grubunda deri ve deri altı dokuda gözlenen atrofi, dolaşım problemleri ve immobilitate sıklığı arttığından, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları riski de artar (12).

Akut enfeksiyonların 1/3'ünde ateş yanıtı gözlenmeyebilir (4). Çalışmamızda tüm enfeksiyonların

%44,9'una ateş eşlik etmiş olup, bu oran literatürde belirtilen orandan daha düşüktür. Ateş yanıtı daha çok ilk 48 saat sonra ortaya çıkan enfeksiyon olgularında gözlenmiştir (%89,5). Bu durum, hastane kökenli enfeksiyonlara yol açan patojenlerin virülanslarının daha yüksek oluşu ve daha güçlü bir immün cevap oluşturmaları ile açıklanabilir. Çalışmamızın üçüncü basamak bir üniversite kliniğinde yapılmış olması da bu sonucu destekler niteliktedir. Yahav ve ark. (13) 1933 yaşlı hastanın verileri ile yaptığı çalışmada, enfeksiyonu olan yaşlı hastaların %67,1'inde ateş gözlendiği tespit edilmiştir. Kakde ve ark. (14) yaptığı 95 yaşlı hastayı içeren çalışmada ise, çalışmamızdakine benzer olarak, enfeksiyonların %45,2'sine ateş eşlik etmiştir.

Yaşlı hastada, çoğu zaman tipik klinik belirti ve bulgular gözlenmediğinden, infektif olan ve olmayan durumların birbirinden ayırt edilmesinde enfeksiyon belirteçleri kullanışlı olabilir. Çalışmamızda, enfeksiyonu olan hastaların yatış süresi boyunca gözlenen zirve lökosit, geliş ve zirve CRP, zirve eritrosit sedimentasyon hızı yanıtları, enfeksiyon kliniği olmayan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yaşlı hastalarda immün yanıtın zayıflaması beklense de enfeksiyon varlığında lökosit sayısında ve enfeksiyon belirteçlerinde anlamlı artış olduğu gözlenmiştir. Eritrosit sedimentasyon hızının yaşla beraber artmasına ve infektif süreçlerde CRP'ye göre daha geç yanıt vermesine rağmen, enfeksiyon hastalarında da diğer hastalara göre anlamlı artış göstermesi, hastaneye yatış gerektiren ciddi enfeksiyonlarda enfeksiyon göstergelerinin daha belirgin olduğu düşüncesini desteklemektedir. Çalışmamızda yatan hastaların geliş ve zirve lökosit sayısı, zirve CRP, geliş ve zirve ESR değerlerindeki yüksekliğin, yatış süresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Barma ve ark. (15) 3723 yaşlı hasta ile yaptığı çalışmada, zirve CRP değerinin, yatış süresi ve mortalite ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda, zirve CRP değerinin, yatış süresinin en önemli öngördürücüsü olduğu tespit edilmiştir. Zirve CRP, akut birçok hastalığın ciddiyeti hakkında fikir veren önemli bir belirteçtir. Yüksek CRP değeri ve yatış süresi arasında ilişki olduğu bilinse de yaşlı hastalarda zirve CRP ve uzamış yatış ilişkisi hakkında çalışma bulunmamaktadır. 1123 yaşlı hastada yapılan başka bir çalışmada ise, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı değerinin, 10 günden uzun süren yatışlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (16). Enfeksiyona ateşin eşlik ettiği hastalarda da, ateşsiz hastalara göre yatış süresi anlamlı olarak uzun bulunmuştur. Bu durum, ateşin hastane kökenli enfeksiyonlara daha çok eşlik etmesi ve bu enfeksiyonların patojenlerinin daha dirençli ve seyrinin daha ağır olması ile açıklanabilir. Masotti ve ark. (17) 115 yaşlı pnömoni hastası ile yaptığı çalışmada, yüksek ateşin

ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı değerlerinin, yatış süresinde uzama ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Çalışma grubunda, yaş ile enfeksiyon sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. İlerleyen yaş ile enfeksiyona yakınlık arttığından bu sonuç öngörülmekte olup, literatürde de benzer sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur (18,19).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında çalışmaya dahil olan hasta sayısının azlığı, üçüncü basamak sağlık hizmeti veren kliniğimizde yatan hastaların çoğunun polikliniğimiz takibindeki yaşlılar olması, elektif koşullarda ve ileri tetkik amaçlı yatırılan hasta sayısının yüksekliği gibi nedenlerle çalışma grubunun, toplum genelini yansıtmaması sayılabilir. Yaşlı hastada İYE ve asemptomatik bakteriürinin ayrımı çok zor olduğundan, tipik İYE semptomları olmaksızın, klinik öngörü ya da laboratuvar belirteçlerinin desteğiyle İYE tanısı konulması, İYE sıklığını arttırmış olabilir. Aynı zamanda çalışmanın retrospektif oluşu verilerde farklılıklara (laboratuvar parametreleri, farklı zamanlarda farklı kitlerin kullanılması, klinik takip değişkenlikleri gibi) yol açarak, sonuçları etkilemiş olabilir.

Sonuç

Hastanede tüm nedenlere bağlı yatarak tedavi gören hastalarda en sık görülen enfeksiyonlar idrar yolu, alt solunum yolu ve deri-yumuşak doku enfeksiyonları olup, ilerleyen yaşla birlikte enfeksiyon sıklığının arttığı gözlenmiştir. Yaşlı nüfusta enfeksiyonlara eşlik etmesi beklenen belirti ve bulgular, başta ateş olmak üzere, her zaman görülmemekte olup, çalışmamızda ateş beklenenden düşük olarak, enfeksiyonların yarısından azında görülmüştür. Enfeksiyon varlığı, enfeksiyona ateşin eşlik etmesi, geliş-zirve lökosit, geliş-zirve ESR ve zirve CRP değerlerinin yatış süresi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Yaşlı hastalarda enfeksiyon özelliklerinin belirlenmesi açısından özellikle geriatri kliniklerinde prospektif çalışmaların planlanmasına ihtiyaç vardır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.Ö., A.D., R.B.S., D.S.E., S.A., H.Y. Dizayn: S.Ö., A.D. Veri Toplama veya İşleme: S.Ö. Analiz veya Yorumlama: S.Ö., M.C., A.D. Literatür Arama: S.Ö. Yazan: S.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. World Health Organisation. Ageing and Health 2018. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>. (Accessed December 25, 2018).

2. Hepper HJ, Sieber C, Walger P, Bahrmann P, Singler K. Infections in the elderly. *Crit Care Clin* 2013;29:757-74.
3. Cagatay, AA, Tufan F, Hindilerden F, et al. The causes of acute fever requiring hospitalization in geriatric patients: comparison of infectious and noninfectious etiology. *J Aging Res* 2010;2010:380892.
4. Esme M, Topeli A, Yavuz BB, Akova M. Infections in the Elderly Critically-Ill Patients. *Front Med (Lausanne)* 2019;6:118.
5. Htwe TH, Mushtag A, Robinson SB, Rosher RB, Khardori N. Infection in the elderly. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21:711-43.
6. Chung MH, Huang CC, Vong SC, et al. Geriatric Fever Score: a new decision rule for geriatric care. *PLoS One* 2014;9:e110927.
7. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Urinary tract infection in older adults. *Aging health* 2013;9:10.
8. Baig SA, Hassan M, Ahmed SM, Moazzam W, Inayat AA. Cross-sectional study to investigate pneumococcal vaccination in the elderly in a low income county. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:1024-7.
9. Kucukardali Y, Oncul O, Kunter E, et al. Community acquired infections in elderly population. *Cent Eur J Med* 2009;4:179.
10. Crossley KB, Turn JR, Nursing home acquired pneumonia. *Semin Respir Infect* 1989;64.
11. Avkan-Oguz V, Yapar N, Erdenizmenli M, et al. Effects of community-acquired infections on fever, leukocyte count and the length of stay in elderly. A cross-sectional study of 240 cases. *Saudi Med J* 2006;27:368-72.
12. Anderson DJ, Kaye KS. Skin and soft tissue infections in older adults. *Clin Geriatric Med* 2007;23:595-613.
13. Yahav D, Schlesinger A, Daitch V, et al., Presentation of infection in older patients, a prospective study. *Ann Med* 2015;47:354-8.
14. Kakde P, Redkar NN, Yelale A. Urinary tract infection in elderly: clinical profile and outcome. *J Assoc Physicians India* 2008;66:14-7.
15. Barma F, Goodbrand J, Donnan PT, et al. Slower decline in c-reactive protein after an inflammatory insult is associated with longer survival in older hospitalised patients. *PLoS One* 2018;11:e0159412.
16. Vetrano DL, Landi F, De Buyser SL, et al. Predictors of length of hospital stay among older adults admitted to acute care wards: a multicentre observational study. *Eur J Intern Med* 2014;25:56-62.
17. Masotti L, Ceccarelli E, Cappelli R, Barabesi L, Guerrini M, Forconi S. Length of hospitalization in elderly patients with community-acquired pneumonia. *Aging (Milano)* 2000;12:35-41.
18. Aminzadeh Z, Parsa E. Relationship between Age and Peripheral White Blood Cell Count in Patients with Sepsis. *Int J Prev Med* 2011;2:238-42.
19. McBean M, Rajamani S. Increasing rates of hospitalization due to septicemia in the US elderly population, 1986-1997. *J Infect Dis* 2001;183:596-603.



The Effect of Nutritional Status on Length of Hospital Stay in Adult Patients Undergoing Elective Orthopedic Surgery: A Prospective Analysis

Elektif Ortopedik Cerrahi Uygulanan Erişkin Hastalarda Beslenme Durumunun Hastanede Yatış Süresine Etkisi: Prospektif Bir Analiz

© Sibel Yılmaz Ferhatoğlu, © Nezihe Ferah Dönmez*

University of Health Sciences Turkey, Dr. Siyami Ersek Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, Clinic of Anesthesiology and Reanimation, İstanbul, Turkey

*Koru Sincan Hospital, Clinic of Anesthesiology and Reanimation, Ankara, Turkey

Abstract

Aim: Malnutrition has been associated with morbidity and longer length of hospital stay. In this study, we aimed to investigate the effect of malnutrition on length of hospital stay in adult patients undergoing elective orthopedic surgery.

Methods: Three hundred and fifty of 1051 patients, who underwent orthopedic surgery between April 1, 2011 and May 30, 2011, were randomly enrolled in the study. The demographic data, nutritional and comorbidity status and post-operative data (complications, length of hospital stay) of the patients were prospectively recorded in the computer data system. The nutritional status of the patients was evaluated using the Nutritional Risk Screening-2002.

Results: A total of 314 patients were included in the study, 59.9% of whom were women. The mean age was 57.1±18.4 years. Forty-nine point seven percent of the patients were younger than 65 years. The mean length of hospital stay was 6.14±4.69 days. The risk of malnutrition in patients over 65 years of age was 7.47 times higher than in younger patients. The length of hospital stay was longer in patients with malnutrition risk ($p<0.01$).

Conclusion: Our findings suggest that malnourished patients have an average of 1.36 days longer length of hospital stay and the resulting cost to the National/Social Health Service cannot be ignored.

Keywords: Malnutrition, NRS-2002, orthopedic surgery, nutrition

Öz

Amaç: Malnütrisyon, morbidite ve hastanede kalış süresinin uzaması ile ilişkilidir. Bu çalışmada, elektif ortopedik cerrahi girişim yapılan erişkin hastalarda malnütrisyonun hastanede kalış süresi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: 01.04.2011 - 30.05.2011 tarihleri arasında ortopedi kliniklerinde yatan 1051 hastadan 350'si çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, beslenme ve komorbidite durumu ve operasyon sonrası verileri (komplikasyonlar, hastanede yatış süresi) bilgisayar veri sistemine prospektif olarak kaydedildi. Hastaların beslenme durumu, "Beslenme Risk Taraması (Nutritional Risk Screening-2002)" kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya %59,9' u kadın olmak üzere toplam 314 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması 57,1±18,4 idi. Hastaların %49,7 'si 65 yaşından küçük idi. Ortalama hastanede kalış süresi 6,14±4,69 gün idi. Altmış beş yaş üstü hastalarda malnütrisyon riski 7,47 kat daha fazla bulundu. Malnütrisyon riski olan hastalarda yatış süresi daha uzun idi ($p<0,01$).

Sonuç: Bulgularımız malnütrisyonlu hastaların ortalama 1,36 gün daha uzun hastanede yatış süresine sahip olduğunu göstermektedir ve ortaya çıkan maliyet göz ardı edilemez.

Anahtar Sözcükler: Malnütrisyon, NRS-2002, ortopedik cerrahi, beslenme

Introduction

Malnutrition is a significant health problem, and its prevalence among patients treated in hospitals varies from 10% to 60% depending on the population, pathology, and test used (1-5). These rates rise due to lack of instructions to deal with nutritional problems, and lack of basic knowledge with respect to dietary requirements and practical aspects of the hospital's food provision (6,7). Malnutrition has been associated with morbidity in both acute and chronic diseases (8). Malnourished patients have a longer hospital stay due to increased morbidity (9). It has been reported that the length of hospital-stay increased by 40-70% in patients with malnutrition compared to those without (8). Prolonged treatment periods and hospitalization periods create snowballing burdens on the National/Social Health Services of all countries.

A complete nutritional assessment can be made by considering subjective and objective parameters together (10). Over seventy techniques are used for identifying malnourished patients (11). In 2003, the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition announced a guideline for the evaluation of the nutritional status of patients treated in hospitals and recommended the Nutritional Risk Screening-2002 (NRS-2002) developed to identify patients at risk of malnutrition in the hospital setting (12,13). The number of scientific publications concerning malnutrition in hospitalized orthopedic patients has risen in the last decade. However, there are few studies using the NRS-2002 which is a reliable screening tool for the evaluation of malnutrition risk in patients undergoing elective orthopedic surgery (14-16). In the present study, we aimed to assess the prevalence of malnutrition in orthopedic patients as well as to investigate the association between malnutrition and selected clinical outcomes in these patients.

Methods

Study Design

The Ethics Committee of Ankara Numune Training and Research Hospital approved the study protocol (19.01.2011, 094/2011). Three hundred and fifty individuals, who underwent non-emergent orthopedic surgery performed by the same surgical team from April 2011 to May 2011 at the Ankara Numune Training and Research Hospital orthopedics and traumatology clinic, were enrolled in this prospective, observational cohort study. There were 30 resident doctors and 19 orthopedic surgeons who had at least five years of expertise.

A total of 350 of 1051 patients, who attended the outpatient clinic for preoperative examination for non-emergent orthopedic surgery, were randomly selected.

Patients under 18 years of age were not included in study. Individuals having malignant diseases (n=3), communication disability (those using a different language, deaf, etc.) (n=5), and individuals refusing to participate in the study (n=28) were excluded.

The demographic data, nutritional and comorbidity status and post-operative data (complications, length of hospital stay) of the patients were prospectively recorded in the computer data system.

Evaluation of Nutritional Status

We used the NRS-2002 that recommended by ESPEN in hospitalized patients to evaluate the nutritional status of patients (13). The patients included in the study were divided into two groups according to malnutrition status. Patients with a NRS-2002 score of ≥ 3 and < 3 were included in risk group and non-risk group, respectively. The groups were compared according to age, gender, length of hospital stay, and comorbid conditions.

Statistical Analysis

According to power analysis, to obtain 80% power at a level of 0.05, 350 individuals were included in the study. The Number Cruncher Statistical System (NCSST) 2019 (Kaysville, Utah, USA) program was used for statistical evaluation. The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine whether the data were parametric. According to parametric tests, frequency analyses were performed and interpreted as percentages. The Pearson chi-square was used to investigate the relationships between the groups. The relationship between the related variables was also measured with the Pearson correlation coefficient. Differences between the groups were investigated by a chi-square test, and the student's t-test was used to examine the differences. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Three hundred and fourteen patients were included, 59.9% of whom were female. The mean age of the individuals was 57.1 ± 18.4 years. 49.7% (n=156) of the individuals were younger than 65 years. The mean length hospital stay was 6.14 ± 4.69 days. The mean age of the patients in the risk group was higher than in the non-risk group (p=0.001). The risk of malnutrition was 7.47 times higher in patients aged ≥ 65 [Odds ratio (OR): 7.475 (95% Confidence interval (CI): 4.18-13.37)] and in female patients (p=0.001). The risk of malnutrition in females was 3.069 times higher than in males [OR: 3.069 (95% CI: 1.78-5.29)] (Table 1).

The rate of malnourished patients was 29.3%, and the risk of malnutrition was 2.86 times higher in patients with at least one comorbid condition (p=0.001) [OR:

2.866 (95% CI: 1.71-4.79)]. The risk of malnutrition was 2.58 times, 1.91 times and 4.34 times higher in patients with hypertension, Diabetes Mellitus and chronic arterial disease, respectively [OR: 2.582 (95% CI: 1.57-4.23)], [OR: 1.914 (95% CI: 1.08-3.37)], [OR: 4.34 (95% CI: 1.96-9.61)], respectively) (Table 2,3).

Complications were found in 6.3% (n=20) of the patients, wound infection in 4.4% (n=14), pulmonary thromboembolism in 0.9% (n=3), atelectasis in 0.9% (n=3) and pneumonia in 0.31% (n=1).

The length of hospital stay was significantly longer in risk group after the exclusion of complications (p<0.01).

		Malnutrition risk		p
		Risk+ (n=218)	Risk- (n=96)	
		n (%)	n (%)	
Age (year)	Min-max (Median)	18-89 (54)	18-93 (72)	a0.001**
	Mean ± SD	51.73±17.23	69.57±14.95	
	<65	138 (88.5)	18 (11.5)	
	≥65	80 (50.6)	78 (49.4)	
Gender	Male	104 (82.5)	22 (17.5)	b0.001**
	Female	114 (60.6)	74 (39.4)	

SD: Standard deviation, min: Minimum, max: Maximum, n: Number
^aStudent t-test, ^bPearson chi-square test
 *p<0.05, **p<0.01

		Malnutrition risk		p
		Risk+ (n=218)	Risk- (n=96)	
		n (%)	n (%)	
Comorbid disease	No	118 (54.1)	28 (29.2)	a0.001**
	Yes	100 (45.9)	68 (70.8)	
Comorbid disease	Hypertension	81 (37.2)	58 (60.4)	a0.001**
	Diabetes Mellitus	37 (17.0)	27 (28.1)	a0.024*
	COPD ^a	14 (6.4)	10 (10.4)	a0.220
	CAD ^a	11 (5.0)	18 (18.8)	a0.001**
	CRF ^a	1 (0.5)	1 (1.0)	b0.519
	Goiter	3 (1.4)	2 (2.1)	b0.64
Number of comorbid conditions	Heart failure	2 (0.9)	1 (1.0)	b1.000
	No disease	118 (54.1)	28 (29.2)	b0.001**
	1	59 (27.1)	32 (33.3)	
	2	34 (15.6)	24 (25)	
≥3	7 (3.2)	12 (12.5)		

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, CAD: Chronic arterial disease, CRF: Chronic renal failure, n: Number
^aPearson chi-square test, ^bFisher's exact test
 **p<0.01, *p<0.05

The mean postoperative hospital-stay in patients having normal nutritional status and malnourished patients was 5.45±3.49 and 6.81±4.06 days, respectively. The mean length of hospital stay in the risk group was 1.36 days longer than in non-risk group. Also, the risk of malnutrition was 1.55 times higher in patients with a length hospital stay of 5 days or more [OR:1.740 (95% CI:1.014-2.63)].

Discussion

The present study demonstrated three main findings: a-) the predominant age group for malnutrition risk was older than 65 years, b-) comorbidities increased the risk of malnutrition and indirectly prolonged the length of hospital stay, c-) length of postoperative hospital stay was longer in individuals having malnutrition risk after exclusion of complications (p<0.01).

Decreased food intake is a significant determinant of chronic malnutrition amongst older adults, and this may be due to impaired sense of taste and smell, differences in hormones controlling gastric and intestinal motility, and alterations in mood associated with isolation, depression, and dementia (17). Nutritional evaluation is a cost-effective method to enhance nutrition state and assist in achieving more desirable functional recovery following an orthopedic operation (18,19). Lumber et al. (20) showed that patients having a high malnutrition risk at hospital admission were older than those in the low-risk group. The high predominance of malnutrition amongst older patients having orthopedic surgery, as well as the effects of malnutrition on length of hospital stay has been well shown (20-27).

Comorbid disease-related malnutrition is one of the most common comorbidities in all hospitalized patients (26), but it is usually a neglected diagnosis. This neglected pathologic condition increases the length of hospital stay, morbidity, and mortality. The association of comorbid disease and malnutrition is well recognized (28,29). The finding of the present study shows that hypertension, Diabetes Mellitus, and coronary artery disease are comorbid conditions related to the risk of malnutrition in patients, candidate for non-emergent orthopedic surgery.

	B	p	OR	95% CI for OR	
				Lower	Upper
Age (≥ 65 years)	1.864	0.000**	6.448	3.438	12.093
Comorbid condition	0.679	0.021*	1.973	1.109	3.507

OR: Odds ratio, CI: Confidence interval, B: Logistic regression analysis
 Variable(s) entered on step 1: age, gender, comorbid condition, length of hospitalization, type of surgery
 *p<0.05, **p<0.01

Likewise, several researchers highlighted the influence of nutritional status on length of hospital stay (30-34). Kyle et al. (9) found a statistically significant relationship between malnutrition and length of hospital stay. Curtis et al. (35) revealed that the length of hospital stay in malnourished patients was approximately three days longer compared to well-nourished ones. In their cross-sectional study including 469 patients, Amaral et al. (36) reported that 42% of the patients were categorized as nutritionally-at-risk suggesting that disease-related malnutrition could represent an increment of 19.3% in costs in Portuguese. The results of a study by Lim and Daniels (37) revealed that malnourished patients incurred higher hospitalization costs. In the present study, compatible with the literature, the length of hospital stay was longer in patients with malnutrition risk after the exclusion of complications ($p < 0.01$).

Malnutrition that exists in the patient may become more apparent during the hospital stay. Malnutrition should be considered an independent predictor of nosocomial infections and complications. Malnutrition is also associated with longer hospital stay and mortality (9,30, 38-40). Edington et al. (2) showed that malnourished patients had a longer hospital stay and had more postoperative infections. We found that the mean length of postoperative hospital stay was 5.45 ± 3.49 days in patients having normal nutritional status and 6.81 ± 4.06 days in malnourished patients after exclusion of complications.

Rasmussen et al. (41) reported that 40% of patients hospitalized in internal medicine, gastrointestinal surgery, and orthopedic surgery clinics were at nutritional risk, however, very few of them were identified. In the present study, we found that this rate was 29.3%. Our outcomes are compatible with other research showing a high prevalence of malnutrition in hospitalized patients. The prevalence of malnutrition among hospitalized patients varies between 20% and 58.5% (1-5,41). Regarding the relevance of accurate description of malnutrition in this population, the use of a reliable screening tool should be guaranteed. In this project, we used the NRS-2002, whose predictive efficacy has been accurately proved to diagnose malnutrition and recommended by the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (42). Nevertheless, there is no consensus on which screening tool is better for detecting malnourished patients. Recently, Koren-Hakim et al. (24) demonstrated that the Mini Nutritional Assessment was a better tool as compared with the Malnutrition Universal Screening Tool and NRS-2002. However, Velasco et al. (43) argued that NRS-2002 was better than the Mini Nutritional Assessment and Malnutrition Universal Screening Tool. NRS-2002 includes the nutritional parts

of the Malnutrition Universal Screening Tool, also, classification of the severity of the disease as a reflection of increased nutritional demands.

Besides, the Mini Nutritional Assessment Screening Tool is more likely to identify patients developing malnutrition risk, and malnutrition at an initial stage (24), since it also involves physical and mental aspects that frequently affect the nutritional status of the elderly, as well as a dietary questionnaire. It is, in fact, a combination of a screening and an assessment tool.

Study Limitations

Limitations of the present study involved a small sample size and short follow-up period due to single-center practice. Because of the absence of formally accepted, regular measures of nutritional state, comparison with other investigations are challenging. On the other hand, it should be considered that this research was carried in a single center. By incorporating more centers, these outcomes could be extended to different clinical perspectives. The results of this study could be doubted using evidence-based medicine by those who advocate the advantage of randomized clinical trials to support conclusions and define concepts. However, we believe that scientific development can be based on hypothetico-deductive processes, as occurred previously (44). As in the case of malnutrition, it would be unethical to randomize one group of individuals to starvation and compare their results to the group of fed individuals.

Conclusion

It is challenging to obtain an accurate assessment of the prevalence of malnutrition in patients admitted to hospital. Our findings suggest that malnourished patients have an average of 1.36 days longer hospital stay and the resulting cost to the National/Social Health Service cannot be ignored. There are two areas of further research which need to be addressed: health care experts can be enlightened to identify malnutrition and malnourished patients who need therapy. Just then, malnutrition would be appropriately managed. Furthermore, prospective randomized controlled studies are required to define whether improving nutritional state of malnourished patients is cost-effective.

Authorship Contributions

Concept: S.Y.F. Design: S.Y.F. Data Collection or Processing: S.Y.F. Analysis or Interpretation: S.Y.F. Literature Search: N.F.D. Writing: S.Y.F.

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

- Bruun LI, Bosaeus I, Bergstad I, Nygaard K. Prevalence of malnutrition in surgical patients: evaluation of nutritional support and documentation. *Clin Nutr* 1999;18:141-7.
- Edington J, Boorman J, Durrant ER, et al. Prevalence of malnutrition on admission to four hospitals in England. The malnutrition prevalence group. *Clin Nutr* 2000;19:191-5.
- Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MI. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition* 2001;17:573-80.
- Cerededa C, González I, Antolín FM, et al. Detection of malnutrition on admission to hospital. *Nutr Hosp* 2003;28:95-100.
- van Bokhorst-de van der Schueren MA, Klinkenberg M, Thije A. Profile of the malnourished patient. *Eur J Clin Nut* 2004;59:1129-35.
- Dupertuis YM, Kossovsky MP, Kyle UG, Raguso CA, Genton L, Pichard C. Food intake in 1707 hospitalized patients: a prospective comprehensive hospital survey. *Clin Nutr* 2003;22:115-23.
- Kondrup J, Johansen N, Plum LM, et al. Incidence of nutritional risk and causes of inadequate nutritional care in hospitals. *Clin Nutr* 2002;21:461-8.
- Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease related malnutrition. *Clin Nutr* 2008;27:5-15.
- Kyle UG, Pirlich M, Schuetz T, Lochs H, Pichard C. Is Nutritional Depletion by Nutritional Risk Index Associated with Increased Length of Hospital Stay? A Population-Based Study. *J Parent Enteral Nutr* 2004;28:999-104.
- Shopbell JM, Hopkins B, Shrouts EP. Nutrition screening and assessment; 2001.
- Gottschich MM. (Ed) *The Science and Practice of Nutrition Support*. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (101-104) Dubuque: Kendal/Hunt Publishing.
- Barendregt K, Soeters PB, Allison SP, Kondrup J. Basic concepts in nutrition. Diagnosis of malnutrition-screening assessment, The European e- journal of Clinical Nutrition and Metabolism 2008;3:121-5.
- Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002 *Clinical Nutrition* 2003;22:415-21.
- Wilson JM, Holzgreffe RE, Staley CA, Schenker ML, Meals C. The Effect of Malnutrition on Postoperative Complications Following Surgery for Distal Radius Fractures. *J Hand Surg Am* 2019;44:742-50.
- Chen Y, Wu X, Chen J, et al. Nutritional condition analysis of the older adult patients with femoral neck fracture. *Clin Nutr*. Clin Nutr 2019. pii: S0261-5614:30210-9. doi: 10.1016/j.clnu.2019.04.034. [Epub ahead of print]
- Black CS, Goltz DE, Ryan SP, et al. The Role of Malnutrition in Ninety-Day Outcomes After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2019;34:2594-600.
- Elia M. Hunger disease *Clin Nutr* 2000;19:379-86.
- Cabrerizo S, Cuadras D, Gomez-Busto F, Artaza-Artabe I, Marin-Ciancas F, Malafarina V. Serum albumin and health in older people: Review and meta-analysis. *Maturitas* 2015;81:17.
- Malafarina V, Reginster JY, Cabrerizo S, et al. Nutritional Status and Nutritional Treatment Are Related to Outcomes and Mortality in Older Adults with Hip Fracture. *Nutrients* 2018;10:55.
- Lumber M, Driver LT, Howland J, Older MJW, Williams CM. Nutritional status and clinical outcome in elderly female surgical orthopedic patients. *Clin Nutr* 1996;15:101-7.
- Bell JJ, Bauer J, Capra S, Pule CR. Barriers to nutritional intake in patients with acute hip fracture: time to treat malnutrition as a disease and food as a medicine? *Can J Physiol Pharmacol* 2013;91:489-95.
- Paillaud E, Bories PN, Le Parco JC, Campillo B. Nutritional status and energy expenditure in elderly patients with recent hip fracture during a 2-month follow-up. *Br J Nutr* 2000;83:97-103.
- Hanger HC, Smart EJ, Merrilees MJ, Frampton CM. The prevalence of malnutrition in elderly hip fracture patients. *NZ Med J* 1999;112:88-90.
- Koren-Hakim T, Weiss A, Hershkovitz A, et al. Comparing the adequacy of the MNA-SF, NRS-2002 and MUST nutritional tools in assessing malnutrition in hip fracture operated elderly patients. *Clin Nutr* 2016;35:1053-8.
- Li HJ, Cheng HS, Liang J, Wu CC, Shyu YI. Functional recovery of older people with hip fracture: does malnutrition make a difference? *J Adv Nurs* 2013;69:1691-703.
- Drevet S, Bioteau C, Maziere S, et al. Prevalence of protein-energy malnutrition in hospital patients over 75 years of age admitted for hip fracture. *Orthop Traumatol Surg Res* 2014;100:669-74.
- Contel JC, Ledesma A, Blay C, et al. Chronic and integrated care in Catalonia [Internet] *Int J Integr Care* 2015;29:15-25.
- Sanz París A, García JM, Go mez-Candela C, et al. Malnutrition prevalence in hospitalized elderly diabetic patients [Internet]. *Nutr Hosp* 2013;28:592-9.
- Burgos R, Joaquin C, Blay C, Vaque C. Disease-related malnutrition in hospitalized chronic patients with complex needs. *Clin Nutr* 2019 [Ahead of print]
- Díaz de Bustamante M, Alarco n T, Mene ndez-Colino R, Ramírez-Martín R, Otero A, Gnz alez-Montalvo JI. Prevalence of malnutrition in a cohort of 509 patients with acute hip fracture: the importance of a comprehensive assessment. *Eur J Clin Nutr* 2018;72:77-81.
- Correia I, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluatthroughugh a multivariate model analysis. *Clin Nutr* 2003;22:235-9.
- Naber HJ, Schermer T, De Bree A, Nusteling K, Eggink L, Kruiemel WJ. Prevalence of malnutrition in nonsurgical hospitalized

- patients and associationism with disease complications. *Am J Clin Nutr* 1997;66:1232-9.
33. Goiburu ME, Goiburu MMJ, Bianco H, et al. The impact of malnutrition on morbidity, mortality and length of hospital stay in trauma patients. *Nutr Hosp* 2006;21:604-10.
34. Correia MI, Perman MI, Waitzberg DL. Hospital malnutrition in Latin America: A systematic review. *Clin Nutr* 2017;36:958-67.
35. Curtis LJ, Bernier P, Jeejeebhoy K, et al. Costs of hospital malnutrition. *Clin Nutr* 2017;36:1391-6.
36. Amaral TF, Matos LC, Tavares MM, et al. The economic impact of disease-related malnutrition at hospital admission. *Clin Nutr* 2007;26:778-84.
37. Lim SL, Daniels L. Reply - Malnutrition and its impact on cost of hospitalization, length of stay, readmission and 3-year mortality. *Clin Nutr* 2013;32:489-90.
38. Martineau J, Bauer J, Inesting E, Cohen S. Malnutrition determined by the patient-generated subjective global assessment is associated with poor outcomes in acute stroke patients. *Clin Nutr* 2005;24:1073-7.
39. Allison SP. Malnutrition, disease and outcome. *Nutrition* 2000;16:590-3.
40. Marty CN, Winter PD, Coles SJ, Edington J. Effect of nutritional status the on use of health care resources by patients with chronic disease living in the community. *Clin Nutr* 1998;17:119-23.
41. Rasmussen HH, Kondrup J, Staun M, Ladefoged K, Kristensen H, Wengler A. Prevalence of patients at nutritional risk in Danish hospitals. *Clin Nutr* 2004;23:1009-15.
42. Valero MA, Díez L, El Kadaoui N, Jiménez AE, Rodríguez H, León M. Are the tools recommended by ASPEN and ESPEN comparable for assessing the nutritional status? *Nutr Hosp* 2005;20:259-67.
43. Velasco C, Garcia E, Rodriguez V, et al. Comparison of four nutritional screening tools to detect nutritional risk in hospitalized patients: a multicentre study. *Eur J Clin Nutr* 2011;65: 269-74.
44. Heymsfie SBS, Bethel RA, Asley JD, Gib DMD, Fellner JM, Nutter DO. Cardiac abnormalities in cachectic patients before and during repletion. *AM Heart J* 1978;95:584-94.



Predictive Value of Urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin and Serum Ischemia-modified Albumin for Early Diagnosis in Patients with Contrast-induced Acute Kidney Injury

İdrar Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin ve Serum İskemi Modifiye Albümin Düzeylerinin Kontrastla İlişkili Böbrek Hasarının Erken Tanısında Öngördürücü Değeri

© Ziya Apaydın, © Alparslan Kılıç*, © Berkay Ekici**, © Aycan Fahri Erkan**, © Sedat Özdemir***, © Ali Kemal Oğuz****

University of Health Sciences Turkey, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Cardiology, İstanbul, Turkey

*Koç University Faculty of Medicine Hospital, Clinic of Cardiology, İstanbul, Turkey

**Ufuk University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Ankara, Turkey

***Ufuk University Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Ankara, Turkey

****Ufuk University Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases, Ankara, Turkey

Abstract

Aim: The aim of this study was to investigate whether urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and serum ischemia-modified albumin (IMA) levels could serve as early biomarkers of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) in patients with normal serum creatinine values who undergo coronary angiography (CAG).

Methods: This study was conducted in 78 patients undergoing CAG. Urinary NGAL and serum IMA values which measured prior to and 6 hours after CAG were compared with creatinine values that measured prior to and 48 hours after CAG.

Results: IMA and NGAL values obtained 6 hours after CAG differed significantly from those obtained at baseline. Statistically significant differences were found between the baseline and 6th-hour values of urinary NGAL and serum IMA ($p<0.001$). There was no significant difference between baseline and 48th hour serum creatinine levels ($p=0.081$). In addition, a statistically significant positive correlation was found between pre-processing and 6th-hour NGAL and IMA levels, ($r=0.277$, $p=0.014$; $r=0.407$ and $p<0.001$, respectively).

Conclusion: An increase in urinary NGAL and serum IMA levels were detected without an increase in serum creatinine values which is routinely used in determining CI-AKI. When compared

Öz

Amaç: Serum iskemi modifiye albümin (İMA) ve idrar nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) gibi biyobelirteçler kontrastla ilişkili böbrek hasarının erken tanısında umut vadetmektedirler. Bu çalışmanın amacı serum kreatinin düzeyleri normal olup koroner anjiyografi yapılan hastalarda idrar NGAL ve serum İMA düzeylerinin kontrastla ilişkili böbrek hasarının erken teşhisinde kullanılabilecekleri hipotezini araştırmaktır.

Yöntemler: Çalışmaya elektif koroner anjiyografi (KAG) uygulanan 78 hasta alındı. KAG'den önce ve 6 saat sonra ölçülen idrar NGAL ve serum IMA değerleri, KAG'den önce ve 48 saat sonra ölçülen kreatinin değerleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: İdrar NGAL ve serum IMA değerlerinin başlangıç ve 6. saat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0,001$). Başlangıç ve 48. saat serum kreatinin değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,081$). Ek olarak, işlem öncesi ve 6. saat NGAL ve İMA düzeyleri arasında pozitif korelasyon izlendi (sırasıyla $r=0,277$, $p=0,014$; $r=0,407$ ve $p<0,001$).

Sonuç: Çalışmamızda, kontrastla ilişkili böbrek hasarının teşhisinde kullanılan serum kreatinin değerlerinde bir artış olmadan üriner NGAL ve serum IMA düzeylerinde anlamlı artış izlendi. Serum kreatinin ile karşılaştırıldığında, idrar NGAL ve

Abstract

to serum creatinine, urinary NGAL and serum IMA may be early and sensitive biomarkers for predicting CI-AKI.

Keywords: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, ischemia modified albumin, contrast-induced acute kidney injury

Öz

serum IMA, kontrastla ilişkili böbrek hasarını tahmin etmek için erken ve hassas bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalın, iskemi modifiye albümin, kontrastla ilişkili böbrek hasarı

Introduction

Contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) is one of the more common serious complications of cardiac catheterization and coronary angiography (CAG) (1). CI-AKI occurs in 10-20% of patients after contrast media exposure in CAG (2). A lot of studies have shown that CI-AKI is linked to many worst outcomes and prolonged hospitalization (3). CI-AKI is the third leading cause of hospital-acquired renal failure (11.3%) (4). For this reason, after contrast media exposure, serum creatinine (sCr) and other renal function tests should be monitored with serial measurements in all patients who have risk factors for CI-AKI (1). CI-AKI has been defined as an increase in sCr levels more than 25% within three days after intravascular contrast administration (4). SCr, known as the classical biomarker of renal function, has low sensitivity and it is affected by many variables such as race, gender, age, total body volume, changes in muscle mass and tubular secretion (5). SCr is not a useful marker for early diagnosis of CI-AKI since increases in SCr levels are usually observed 48-72 hours after contrast medium administration. Therefore, we need new kidney biomarkers for early detections of CI-AKI and to estimate prognosis in patients with kidney injury.

Recent studies have shown that novel and more sensitive biomarkers such as neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) can be used for early diagnosis of CI-AKI (4-6). NGAL, known as kidney troponin, is a 25-kDa protein covalently bound to gelatinase from human neutrophils (5). It might be one of the earliest potential markers of renal tubular injury.

Ischemia-modified albumin (IMA) is a variation of albumin which is the most abundant plasma protein in human plasma. The task of the albumin is to transport divalent ions such as cobalt with the N-terminal end of albumin. Depending on the ischemia and reactive oxygen molecules formed secondary to ischemia, changes occur at the N-terminal end of albumin. As a result, the ability of albumin to bind cobalt is disrupted. IMA has been associated with acute ischemia before necrosis. IMA could be used as an early biomarker for CI-AKI (7).

In this study, we investigated the use of urinary NGAL and serum IMA in early diagnosis of CI-AKI in patients undergoing CAG and receiving contrast media.

Methods

Study Population

This research was planned as a prospective observational cohort study and we included 93 consecutive individuals. Characteristic features of the patient group (78 patients) were as follows: 1) patients with stable angina pectoris, 2) patients with ischemic electrocardiogram changes, positive treadmill test, or positive myocardial perfusion scintigraphy (MPS), 3) patients who received contrast media for CAG eGFR value >60 mL/min/1.73 m² calculated using the modification of diet in renal disease-MDRD equation). In order to compare the baseline values of the patient group, 15 individuals with demographic and clinical characteristics compatible with the patient group who did not undergo CAG and did not receive contrast media were included in the study (control group). Thus, we ensured that there were no independent factors affecting the baseline measurements and that the contrast agent volume was the only factor that would affect the markers of renal function and cause nephrotoxicity 6 hours after contrast agent administration.

The study was approved by Ufuk University Faculty of Medicine, Dr. Ridvan Ege Hospital Noninvasive Evaluation Committee (decision no: 311020131, date: 31.10.2013) and all patients gave written informed consent. Cardiomyopathy, permanent pacemaker, presence of severe atrioventricular conduction defect, left ventricular hypertrophy, left ventricular systolic dysfunction (ejection fraction <40%), moderate to severe valvular heart disease, hypertensive heart disease, acute pericarditis, myocarditis, congenital heart disease, acute coronary syndrome, skeletal muscle disease, G3-5 stage renal function impairment (according to the MDRD formula eGFR value < 60 mL/min/1.73 m²), severe electrolyte imbalance, history of contrast media exposure within one week, and known nephrotoxic drug exposure comprised the exclusion criteria.

All patients were given 1 cc/kg/hour isotonic NaCl 4 hours before the procedure and intravenous isotonic NaCl infusion was continued for 12 hours after the procedure. Diuretics and metformin were routinely withheld 24 h before the procedure.

Laboratory Values

Urinary NGAL and serum IMA were measured before and 6 hours after the procedure. SCr and blood urea nitrogen (BUN) levels were measured before and 48 hours after the procedure and all measurements were compared. Thyroid-stimulating hormone (TSH), pro-brain natriuretic peptide (pro-BNP), and urinary NGAL levels were assessed by chemiluminescent microparticle immunoassay tests using an Abbott Architect i2000 (Abbott INC., USA) device. Serum-urine creatinine, BUN, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL) and triglyceride levels were assessed by the calorimetric method using an Abbott Architect C8000 (Abbott INC., USA) device. Complete blood count was studied using the ABBOTT CELL DYN 3700 (Abbott INC, USA) with 22-parameter impedance-laser technology. HbA1c was measured by Agilent 1100 series (Agilent Technologies, Germany) with the high-performance liquid chromatography method. Serum IMA level was assessed spectrophotometrically by the Humalayz 2000 (HUMAN INC, Germany).

Definitions

CI-AKI has been defined as an increase of more than 25% in sCr levels within three days of intravascular contrast administration (4). Hypertension was defined as a blood pressure (BP) of >140/90 mmHg or 24-h ambulatory BP >130/80 mmHg according to the European Society of Cardiology guidelines. Hyperlipidemia was defined as a total cholesterol level of >240 mg/dL or lipid-lowering drug use. Current smoking was defined as smoking one or more cigarettes per day for at least 1 year. Type 2 Diabetes Mellitus was defined according to the American Diabetes Association guidelines as previous diagnosis and/or a fasting blood glucose level of >126 mg/dL or use of antidiabetic medications. Body Mass index (BMI) was

calculated according to the following formula: weight (kg)/height (m)². eGFR was calculated using the MDRD equation $[(186.3 \times sCr^{-1.154}) \times (age^{-0.203}) \times (0.742 \text{ if female})]$ (8).

Statistical Analysis

The data were analyzed using the PASW Statistics version 18 program. Descriptive statistics were shown as mean ± standard deviation for continuous variables, and nominal variables were shown as number and percentage (%). The normality assumption of the data was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test. A chi-square test was used to compare the nominal data. Correlation between continuous data was analyzed by Spearman correlation coefficient. The significance of the statistical difference between independent groups (control group vs patient group) was investigated by the Mann-Whitney U test. Two or more related groups were evaluated by the Wilcoxon matched-pairs signed rank test. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

There was no statistically significant difference in renal function and nephrotoxicity markers (sCr, BUN, urine creatinine, NGAL, IMA) before the CAG procedure between the two groups. Thus, we found that there were no independent factors that would affect the baseline measurements and the only factor that would affect the change in renal function and nephrotoxicity markers was the contrast agent to be given in the measurements performed 6 hours after contrast agent administration. Table 1 shows the main characteristics of the patient and control groups. As shown in Table 1, no statistically significant difference was found between control and patient groups in terms of age, gender, BMI, hypertension, hyperlipidemia, smoking history and eGFR. Laboratory data of the patient and control groups are compared in Table 2. As shown in Table 2, there was no statistically significant difference in haemoglobin (Hgb), platelets, LDL, HDL, triglycerides, TSH, HgbA1C, pro-Brain natriuretic

Table 1. Baseline clinical characteristics in groups

Characteristics	Patient group (n=78)	Control group (n=15)	p
Age (years)	61.79±11.58	62.46±15.78	0.758
Gender, (male/female), n	52/26	9/6	0.768
BMI, kg/m ²	28.61±3.74	28.40±4.33	0.963
HT, (%)	74.4	66.7	0.537
HL, (%)	60.3	46.7	0.397
DM, (%)	28.2	40.0	0.371
Current smoking, (%)	34.6	34.1	0.587
GFR (mean ± SD)	88.35±14.74	91.33±15.17	0.392

BMI: Body mass index, HT: Hypertension, DM: Diabetes Mellitus; HL: Hyperlipidemia, GFR: Glomerular filtration rate, SD: Standard deviation, n: Number

peptide (0. hour), BUN (0. hour) sCr (0. hour), urine creatinine (0. hour), NGAL (0. hour), and IMA (0. hour) between the groups. As shown in Table 3, we found that 0h IMA and 6h IMA were significantly different in the patient's group. Similarly, 0-6 h NGAL and 0-48 h BUN was significantly different in the patient's group. There was no significant difference between baseline and 48th hour sCr level in the patient group. In addition, 0th h and 6th hour urinary NGAL/urinary creatinine ratio was significantly different in the patient's group. We found a significant positive correlation between baseline IMA-NGAL values and 6th hour IMA-NGAL ($r=0.277$, $p=0.014$ and $r=0.407$, $p<0.001$, respectively)

Discussion

CI-AKI is a frequent complication that can be observed after some radiologic and angiographic examinations. Several studies have shown that CI-AKI was associated with higher morbidity and mortality rates and longer hospital stay (9). Therefore, early detection of CI-AKI might reduce morbidity and mortality rate and length of hospital stay. Early detection of CI-AKI can prevent clinical

adverse events. In addition, early diagnosis is challenging since the patients for whom the decision of medical treatment was taken were discharged on the same day or 24 hours later. In our study, there was no statistically significant difference between baseline and 48th hour sCr levels in patient group. Maybe the results would have been different if the creatine levels could be checked at 72 hours. However, glomerular function impairment began before the increase in sCR levels. However, sCR, which is the traditional marker of CI-AKI, is not a reliable biomarker for early detection of CI-AKI, because it generally increases 48-72 hours after contrast media exposure. When the increase in sCR levels is detected, a significant loss in kidney function might have been started (10). The aim of this study was to investigate the diagnostic value of urine NGAL and serum IMA levels for early detection of CI-AKI. To the best of our knowledge, there is no research about the use of urine NGAL and serum IMA for early detection of CI-AKI.

IMA, known as a marker of ischemia, increases in many clinical conditions such as acute coronary syndrome, end-stage renal disease, liver failure, cerebrovascular diseases,

Table 2. Comparations of baseline laboratory data between groups

Variables	Patient group (n=78)	Control group (n=15)	p
Hb g/dL	13.95±1.41	13.8±1.59	0.474
Plt (x10 ³ /mm ³ ± SD)	243.65±59.50	248.8±46.25	0.638
LDL mg/dL	128.03±32.70	129.46±28.83	0.635
HDL mg/dL	38.21±7.89	40.06±9.75	0.558
TG mg/dL	153.21±70.20	177.13±67.11	0.157
Pro Bnp pikogram/mL	27.11±24.64	27.86±24.18	0.464
TSH mg/dL	1.58±0.97	1.90±1.09	0.303
HbA1c (%)	5.61±1.20	5.46±1.27	0.497
0 th Serum Creatinine mg/dL	0.87±0.15	0.83±0.13	0.232
0 th BUN mg/dL	15.17±4.42	15.80±4.63	0.582
0 th Urinary Creatinine mg/dL	76.99±71.86	55.36±41.91	0.230
0 th IMA abs/u	0.89±0.21	0.92±0.12	0.203
0 th Urinary NGAL nanog/mL	14.12±20.40	12.35±17.11	0.383

Hb: Haemoglobin, IMA: Ischemic modified albümin, NGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, SD: Standard deviation, LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein, TG: Triglycerides, TSH: Thyroid stimulating hormone, HbA1c: Haemoglobin A1c, BUN: Blood urea nitrogen, Plt: Platelet

Table 3. Changes in serum creatinine, BUN, Urinary creatinine, NGAL and IMA after iodine contrast exposure

Variables	Baseline	6 th after procedure	48 th after procedure	p
Creatinine	0.87±0.15	Nm	0.96±0.35	0.081
BUN	15.17±4.42	Nm	18.67±8.52	<0.001
Urinary creatinine	76.99±71.86	49.19±32.08	140.84±78.52	B-6 h<0.001 B-48 h<0.001
Serum IMA	0.89±0.21	1.05±0.29	Nm	<0.001
Urinary NGAL	14.12±20.40	32.48±52.95	Nm	<0.001
Urinary NGAL/Urinary Creatinine	0.96±1.74	15.7±21.5	Nm	<0.001

Nm: Not measured, IMA: Ischemic modified albümin, NGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, BUN: Blood urea nitrogen

severe trauma, some neoplastic diseases, pulmonary embolism, deep vein thrombosis and infections, and superior mesenteric artery occlusion (11). A two-phase vascular response is observed after contrast media administration, firstly short-term vasodilatation, secondly long-term vasoconstriction in the renal artery. This situation is the main pathophysiologic mechanism of CI-AKI (12). Increased vascular resistance reduces intrarenal blood flow and GFR (13). Compared to the renal cortex, the renal medulla, which has lower perfusion and partial oxygen pressure, is much more affected by the decrease in intrarenal blood flow (14). As a result of opening the shunt with contrast agent effect, intrarenal blood flow direction changes from the medulla to the cortex (14). Ultimately, hypoxia occurs in the medulla. According to our hypothesis, IMA levels which are used as a predictor of ischemic organ damage might be increased in CI-AKI. To the best of our knowledge, there are no studies about the relationship between serum IMA levels and CI-AKI in the literature. We found that 6th hour serum IMA level was increased compared to the baseline level in this study.

NGAL is released from many tissues in the organism such as the gastrointestinal tract, bronchus, and renal tubule. It stimulates the transformation of renal progenitor cells toward renal tubular epithelial cells. Increased serum NGAL level may support regeneration and repair of the renal tubule when renal tubular damage has occurred. A lot of studies have demonstrated that serum NGAL, known as renal troponin, is a sensitive biomarker for early detection of CI-AKI (15-17). Hirsch et al. (18) determined a cut-off value of 100 ng/mL for NGAL for the detection of CI-AKI in paediatric patients with a sensitivity of 73% and a specificity of 100%. In their meta-analysis including 19 studies involving 2,538 patients, Haase et al. (19) have shown that measurement of 6th hour serum NGAL level had a high sensitivity for early detection of CI-AKI. In addition, a lot of studies have shown that urine NGAL had a higher predictive value compared to serum NGAL (16,20). Bachorzewska-Gajewska et al. (21) have compared NGAL and Cystatin C levels for the risk of developing CI-AKI in 26 adult patients who underwent CAG. Although CI-AKI did not develop, they found that 4th-8th hour urine NGAL levels and 2th-4th hour serum NGAL levels significantly increased compared to baseline levels. Bachorzewska et al. (22) reported a significant increase in serum NGAL after 2 and 4 hours and in urinary NGAL 4 and 8 hours after CAG and they observed that these values returned to baseline levels within 48 hours. Similar to the literature, we found increased levels of urine NGAL 6 hours after CAG compared to the baseline level. In this study, we investigated IMA, an important ischemia marker

that was not previously investigated in the early diagnosis of CI-AKI, and urinary NGAL, which is an important marker for showing renal damage. Serum IMA and urinary NGAL were compared with SCr which is the standard approach in the diagnosis of CI-AKI.

Study Limitations

This study has several limitations: Its small sample size was a significant limitation. Second, since prophylactic treatments and precautions that are used to prevent the development of CI-AKI are routinely applied in our clinic, we predicted small number of CI-AKI cases. In the literature, the incidence of CI-AKI development was reported to be between 4% and 50%. The reason for the absence of CI-AKI may be prophylactic treatment routinely applied before the procedure. Although routine prophylactic treatments performed in our clinic during CAG are effective, it made it difficult to evaluate the changes that we wanted to examine in our study.

Conclusion

In the light of these data, we can say that urine NGAL and serum IMA might be used as early markers for CI-AKI in patients without an increase in the sCR level.

Authorship Contributions

Concept: A.K.O., A. FE., B.E. Design: A.K.O., A.FE., B.E. Data Collection or Processing: A.K., Z.A. Analysis or Interpretation: B.E., S.Ö. Literature Search: A.K., Z.A. Writing: A.K., Z.A.

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. Solomon R, Deray G. How to prevent contrast-induced nephropathy and manage risk patients: practical recommendations. *Kidney International* 2006;69:S51-S3.
2. Nguyen LS, Spagnoli V, Kerneis M, et al. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C as biomarkers of acute kidney injury after ST-segment elevation myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention. *Archives of cardiovascular diseases* 2019;112:180-6.
3. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;51:1419-28.
4. Akgul E, Kılıç A, Korkmaz FŞ, et al. Is cystatin-c superior to creatinine in the early diagnosis of contrast-induced nephropathy a potential new biomarker for an old complication. 2014;60:135-40.
5. Cecchi E, Aveduto G, D'Alfonso MG, et al. Cystatin C, but not urinary or serum NGAL, may be associated with contrast

- induced nephropathy after percutaneous coronary invasive procedures: A single center experience on a limited number of patients. *Acta medica academica* 2017;46.
6. Nusca A, Miglionico M, Proscia C, et al. Early prediction of contrast-induced acute kidney injury by a "bedside" assessment of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin during elective percutaneous coronary interventions. *PLoS one* 2018;13:e0197833.
 7. Kocan H, Citgez S, Yucetas U, et al. Can ischemia-modified albumin be used as an objective biomarker for renal ischemic damage? An experimental study with wistar albino rats. *Transplantation proceedings*. Elsevier 2014;46:3326-9.
 8. Levey AS, Coresh J, Bolton K, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases* 2002;39.
 9. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *Jama* 1996;275:1489-94.
 10. Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *Journal of the American Society of Nephrology* 2003;14:2534-43.
 11. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *The Journal of emergency medicine* 2000;19:311-5.
 12. Seeliger E, Flemming B, Wronski T, et al. Viscosity of contrast media perturbs renal hemodynamics. *Journal of the American Society of Nephrology* 2007;18:2912-20.
 13. Finkel KW, Murray PT, Shaw A. Prevention of acute renal failure in the intensive care unit. *Intensive Care in Nephrology*: CRC Press; 2005. p. 122-62.
 14. Detrenis S, Meschi M, Musini S, et al. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2005;20:1542-50.
 15. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology* 2010;15:419-28.
 16. Ling W, Zhaohui N, Ben H, et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clinical Practice* 2008;108:c176-c81.
 17. Shaker O, El-Shehaby A, El-Khatib M. Early diagnostic markers for contrast nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Angiology* 2010;61:731-6.
 18. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatric Nephrology* 2007;22:2089.
 19. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases* 2009;54:1012-24.
 20. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive care medicine* 2010;36:452-61.
 21. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006;22:295-6.
 22. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, et al. Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney and Blood Pressure Research* 2007;30:408-15.



Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Visseral Adipozite İndeksi, Vücut Yağ İndeksi ve Yağ Kütlesi

Visceral Adiposity Index, Body Fat Index and Fat Mass In Patients with Chronic Renal Failure

© Sema Kunt, © Şakir Özgür Keşkek

Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Adana, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda visceral adipozite indeksi (VAİ), vücut yağ indeksi ve yağ kütlesinin araştırılması amaçlandı.

Yöntemler: Kesitsel olarak planlanan bu çalışmaya; 83 hemodiyaliz hastası, 64 periton diyalizi hastası ve 84 sağlıklı birey olmak üzere toplam 231 kişi alındı. Tüm katılımcıların VAİ, vücut yağ indeksi ve yağ kütlesi hesaplandı. Sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldı. Verilerin analizinde MedCalc 18.2.1 istatistik programı kullanıldı.

Bulgular: Bu çalışmada vücut yağ indeksi ve vücut yağ kütlesi sağlıklı bireylerde yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,016$, $p=0,03$). VAİ, KBY olan hastalarda daha yüksek bulundu ($p<0,001$).

Sonuç: Visseral adipoz doku metabolik olarak aktif bir organ olup metabolik olaylar ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. KBY olan hastalarda artmış VAİ kardiyovasküler hastalıklar açısından fikir verebilir.

Anahtar Sözcükler: Kronik böbrek yetmezliği, visceral adipozite indeksi, vücut yağ indeksi

Abstract

Aim: The aim of this study was to investigate the level of visceral adiposity index (VAI), body fat index and fat mass in patients with chronic renal failure (CRF).

Methods: A total of 231 subjects were enrolled, of which 83, 64 and 84 subjects were hemodialysis patients, peritoneal dialysis patients and healthy subjects, respectively. VAI, body fat index and body fat mass were calculated in all groups. The results were compared between the groups. MedCalc 18.2.1 software program was used for statistical analysis.

Results: In this study, we found higher levels of body fat index and body fat mass in the healthy group ($p=0.016$ and $p=0.03$, respectively). VAI was higher in patients with CRF ($p<0.001$).

Conclusion: Visceral adipose tissue is a metabolically active organ and it is an independent risk factor for metabolic alterations and development of cardiovascular diseases. High level of VAI can give an idea about cardiovascular diseases in patients with CRF.

Keywords: Chronic renal failure, visceral adiposity index, body fat index

Giriş

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), farklı patofizyolojik nedenlerle oluşan ve glomerüler filtrasyon hızında ilerleyici azalma ile karakterize bir hastalıktır (1). Hastalığın ilerlemesiyle beslenme ve metabolik sorunlarla sık karşılaşılır. İleri evre böbrek yetmezliği olan hastalarda protein katabolizması artmakta, yağ ve karbonhidrat metabolizması olumsuz etkilenmektedir (2,3).

Visseral adipozite indeksi (VAİ); antropometrik ve fonksiyonel parametrelerden oluşan matematiksel bir

ölçümdür (4). VAİ değerinin visceral adipoz fonksiyonu değerlendirmek amacıyla rutin olarak kullanılabilir bel çevresi, vücut kitle indeksi (VKİ) ve lipitler gibi klasik parametrelere oranla daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu, kardiyometabolik risk oranlarını değerlendirmede faydalı olduğu vurgulanmıştır (4). Literatürde yayınlanan başka bir çalışmada VAİ değerlerinin; artmış adipositokin üretimi, proenflamatuvar aktivite, insülin sensitivitesinde bozulma, artmış diyabet riski, dislipidemi, hipertansiyon, ateroskleroz ve yüksek mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur (5).

Bu çalışmada, kardiyovasküler hastalıklar açısından oldukça riskli olan KBY'li hastalarda VAI, vücut yağ indeksi ve diğer yağ oranlarının araştırılması amaçlandı.

Yöntemler

Kesitsel olarak planlanan çalışmaya Haziran 2017- Mart 2018 tarihleri arasında üçüncü basamak hastanemize başvuran veya burada takibi yapılan 18 ile 65 yaş aralığındaki hemodiyaliz veya periton diyalizi tedavisi alan 147 hasta dahil edildi. Kontrol grubuna ise; aynı yaş aralığında tamamen sağlıklı 84 birey dahil edildi. Bilinen malignite, diyabet, dislipidemi, koroner arter hastalığı, tiroit hastalığı olan ve bu hastalıklarla ilgili ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmanın etik kurul onayı 28 Haziran 2017 tarihinde Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu toplantısının 5 numaralı toplantısında 68 numaralı kararı ile alındı ve 2013 yılında revize edilen Helsinki Bildirgesine göre yürütüldü (AŞH-28/06/2017-5-68). Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hastaların ve sağlıklı kontrollerin demografik verileri kaydedildi. Ayrıca serum glikoz, üre, kreatinin, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), trigliserid (TG) düzeyleri ölçüldü. Glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) değerleri otomatik olarak hesaplandı. Kan örnekleri en az 8 saatlik açlık sonrasında alındı. Glikoz, heksokinaz yöntemi ile (ROCHE C-501, Japonya), lipit parametrelerinden HDL ve LDL kolesterol, homojen kolorimetrik enzim testi ile (ROCHE C-501 Japonya), trigliserid ise kolorimetrik enzim testi ile (ROCHE C-501, Japonya), üre ve kreatinin ise Beckman Coulter Synchron LX 20 (Massachusetts, USA) cihazıyla standart kitlerle çalışıldı.

VKİ, vücut yağ oranı, vücut yağ indeksi ve VAI kaydedildi. VKİ; vücut ağırlığının (kg)/boy (m²) formülüyle hesaplandı. Vücut ağırlığı hafif giysilerle ayakkabısız olarak ölçüldü. VAI; kadınlarda $[\text{bel çevresi}/36,58+(1,88 \times \text{VKİ})] \times (\text{TG}/0,81) \times (1,52/\text{HDL})$ formülü ile, erkeklerde $[\text{bel çevresi}/36,58+(1,89 \times \text{VKİ})] \times (\text{TG}/1,03) \times (1,31/\text{HDL})$ formülü ile hesaplandı. Vücut yağ indeksi, yağ kitlesinin boyun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplandı. Bel çevresi, standart mezura ile kosta yayı alt kenarı ve iliac krest arası orta noktadan ölçüldü.

KBY tanılı bireyler kendi içerisinde periton diyalizi tedavisi uygulananlar ve hemodiyaliz tedavisi uygulananlar olmak üzere iki alt gruba ayrıldı.

Periton diyalizi veya hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalar ile kontrol grubu arasında VAI, vücut yağ oranı, vücut yağ indeksi, vücut lipit parametreleri, VKİ karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde MedCalc 16.8 (MedCalcBelgium) istatistik paket programı kullanıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov veya D'Agostino-Pearson testi ile belirlendi. Demografik verilerin ve gruplar arasındaki sıklıkların karşılaştırılmasında ki-kare testi, iki gruba ait sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermemesine göre bağımsız gruplar t testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grubun karşılaştırılmasında ANOVA veya Kruskal-Wallis testi yapıldı. Tüm testlerde p<0,05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 231 hasta dahil edildi. Periton diyalizi tedavisi uygulanan 64 hasta ile hemodiyaliz tedavisi uygulanan 83 hasta çalışma gruplarını oluştururken, 84 sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya alınan hasta grubunun yaş ortalaması, periton diyalizi tedavisi uygulananlarda 53,3±13,1, hemodiyaliz tedavisi uygulananlarda 43,0±12,2 idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 42,2±12,1 idi. Hasta grubunda VKİ ortalaması periton diyalizi tedavisi uygulananlarda 26,8±5,7, hemodiyaliz tedavisi uygulananlarda 25,5±4,9 idi. Kontrol grubunun VKİ ortalaması ise 27,7±5,5 idi. Gruplar yaş, VKİ ve bel çevresi bakımından fark göstermekteydi (p<0,001, p=0,031, p=0,004, sırayla, Tablo 1).

Laboratuvar verileri gruplar arasında karşılaştırıldığında; üre, kreatinin değerleri KBY hastalarında anlamlı oranda daha yüksek saptandı (p<0,001, Tablo 2).

Glikoz düzeyi periton diyalizi tedavisi uygulanan grupta daha yüksek bulundu (p=0,006, Tablo 2). Total kolesterol, HDL, LDL değerleri karşılaştırıldığında ise kontrol grubunda yüksek bulundu (p<0,001). TG düzeyi karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptanmadı (p=0,056, Tablo 2).

Tablo 1. Grupların demografik verilerinin karşılaştırılması

	Sağlıklı (n=84)	Periton diyalizi (n=64)	Hemodiyaliz (n=83)	p
Yaş (yıl)	42,2±12,1	53,3±13,1	43,0±12,2	<0,001
Cinsiyet (kadın, %)	27 (%32,1)	35 (%54,7)	45 (%54,2)	0,128
VKİ (kg/m ²)	27,7±5,5	26,8±5,7	25,5±4,9	0,031
Bel çevresi (cm)	92,8±16,4	101,7±17,2	95±14,3	0,004

VKİ: Vücut kitle indeksi, n: Sayı

VAİ, bel çevresi, vücut yağ indeksi ve yağ kitlesi gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu ($p<0,001$, $p=0,004$, $p=0,016$, $p=0,03$, Tablo 3). VAİ, hemodiyaliz tedavisi uygulanan grupta daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Gruplar vücut yağ indeksi açısından karşılaştırıldığında, üç grup arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,016$). Vücut yağ indeksi kontrol grubunda daha yüksek bulundu.

Gruplar yağ kitlesi açısından karşılaştırıldığında, üç grup arasında anlamlı fark bulundu. Yağ kitlesi kontrol grubunda daha yüksek bulundu ($p=0,03$). Diyaliz tedavisi uygulanan hasta grupları kendi içerisinde vücut yağ indeksi açısından karşılaştırıldığında, her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,094$).

Diyaliz tedavisi uygulanan hasta grupları kendi içerisinde VAİ açısından karşılaştırıldığında, her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,179$).

Diyaliz tedavisi uygulanan hasta grupları kendi içerisinde yağ kitlesi açısından karşılaştırıldığında, her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,09$).

Tartışma

Bu çalışmada hemodiyaliz veya periton diyalizi tedavisi alan KBY'li hastalarda VAİ, vücut yağ indeksi ve yağ kitlesi araştırıldı. Çalışmamızda VAİ değerleri hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda daha fazla olmak üzere tüm KBY'li hastalarda daha yüksek bulundu. Visseral adipozite; glomerüloskleroz ve tübülo interstiyel fibroze yol açan enflamatuvar süreç, oksidatif stres, endotelial disfonksiyon ve/veya ateroskleroz ile ilişkili olduğu daha önce gösterilmiştir (6,7). Literatürde

Chen ve ark. (8) 23.570 hasta üzerindeki yaptıkları bir çalışmada; KBY hastalarında çalışmamızla uyumlu olarak VAİ değerlerinin yüksek olduğu saptanmıştır. KBY'li hastalarda, visseral obezitenin anormal lipit metabolizması, proenflamatuvar aktivite ve insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9). Aynı zamanda yüksek visseral adipozitenin, KBY'li hastalarda protein enerji kaybını, kardiyovasküler hastalık gelişimi ve mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir (9,10).

Çalışmamızda vücut yağ indeksi ve yağ oranı KBY'li hastalarda daha düşük bulundu. Benzer şekilde Yajima ve ark. (11) 201 hasta ile yaptıkları çalışmada; KBY'li hastalarda yağ dokusunu sağlıklı bireylere göre daha düşük bulunmuştur. Bu hastalardaki vücut yağ indeksi ve yağ oranındaki azalma, KBY'li hastalarda görülen üremi ve buna bağlı gelişen beslenme bozukluğuna bağlanabilir (12).

Çalışmamızda VKİ değerleri KBY'li hasta grubunda daha düşük bulunmuştur. Bu durum KBY'li hastalarda gelişen protein enerji malnütrisyona bağlanabilir (13). KBY'nin evre 4-5 olan hastalarda protein katabolizması artmakta ve kas kitlesi ile total vücut protein miktarında azalma meydana gelmektedir (2).

Çalışmamızda bel çevresi ölçümleri periton diyalizi tedavisi uygulanan hasta grubunda daha yüksek bulundu. Periton diyalizi tedavisinde, uygulanma şekli göz önüne alındığında, periton boşluğuna verilen sıvıdan dolayı bel çevresi ölçümlerinin yüksek bulunması beklenen bir sonuçtur. Castro ve ark. (14) prospektif olarak yaptıkları çalışmada; periton diyalizi tedavisi uygulanan 109 hastada bel çevresi ölçüm değerlerinin artmış olduğu saptanmıştır.

Tablo 2. Grupların biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması

	Sağlıklı (n=84)	Periton diyalizi (n=64)	Hemodiyaliz (n=83)	p
Üre (mg/dL)	27,5±8	99,6±31,4	102,2±46,2	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	0,69±0,18	7,7±2,9	7,9±6,8	<0,001
GFR (mL/dk)	130,2±43,5	12,6±12,2	13,4±7,4	<0,001
Glikoz (mg/dL)	96,5±16,9	112,6±40,8	105,8±57,1	0,006
HDL (mg/dL)	50,0±15,1	47,9±32,6	34,8±12,5	<0,001
LDL (mg/dL)	126,9±31,0	113±46,6	94,1±32,6	<0,001
Trigliserit (mg/dL)	163,2±113,1	200,8±132,0	217±189,9	0,056

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, n: Sayı

Tablo 3. Grupların vücut yağ indeksi, visseral adipozite indeksi ve yağ kitlesi

	Sağlıklı (n=84)	Periton diyalizi (n=64)	Hemodiyaliz (n=83)	p
Vücut yağ indeksi	8,2±4,6	7,7±5,3	6,4±4,6	0,016
VAİ	4,5±3,7	8,2±8,8	10,3±11,2	<0,001
Yağ kitlesi	22,4±12,6	21,5±14,2	17,7±12,8	0,03

VAİ: Visseral adipozite indeksi, n: Sayı

Çalışmamızda KBY'li hastalarda HDL ve LDL daha düşük bulundu. Bu durumun KBY'li hastalarda gelişmiş oksidatif stres ve üremik ortam nedeniyle serum lipoproteinlerin etkilenmesi nedeniyle geliştiği düşünülmektedir (15,16).

Çalışmamızda KBY'li hastalarda TG düzeyi daha yüksek bulundu. Yapılan çalışmalarda TG yüksekliğinin visseral obezitenin bir belirtici olduğu raporlanmış ve visseral adipoziteye katkısı olduğu bildirilmiştir (17,18). Huang ve ark. (19) 2142 hasta ile yaptığı çalışmada; KBY'li hastalarda VAI ve TG yüksekliğinin kardiyometabolik risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda KBY'li hastalarda serum glikoz düzeyi daha yüksek bulundu. KBY'li hastalarda görülen fibrinojen, C-reaktif protein, interlökin 6, TNF alfa gibi serumdaki enflamatuvar mediatörlerin artmasıyla gelişen insülin direnci yüksek glikoz düzeyi için önemli bir sebeptir (2,20). Benzer şekilde Shinohara ve ark. (21), KBY'li hastalarda insülin direncine bağlı glikoz düzeyinin yüksek olduğunu ve ileri sürmüşlerdir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Yaş ortalamasının benzer olmayışı, VAI'nin biyoelektrik empedans yöntemi ile çalışan bir cihazla ölçülmemiş olması, hastaların diyaliz sürelerine göre sınıflandırılmamış olması sayılabilir.

Sonuç

Sonuç olarak bu çalışmada KBY'li hastalarda, vücut yağ oranı ve yağ indeksi düşük, VAI ise daha yüksek oranda tespit edilmiş olup bu durum KBY'li hastalarda azalmış VKİ'ye rağmen artmış kardiyovasküler olayların bir belirleyicisi olarak değerlendirilebilir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ş.Ö.K. Dizayn: Ş.Ö.K., S.K. Veri Toplama veya İşleme: S.K. Analiz veya Yorumlama: Ş.Ö.K. Literatür Arama: S.K., Ş.Ö.K. Yazan: Ş.Ö.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması belirtilmedi.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için herhangi bir finansal destek almadıklarını bildirdi.

Kaynaklar

- Levey AS, Eckardt K, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease : A position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), *Kidney Int* 2005;67:2089-100.
- Ideura T, Shimazui M, Morita H, Yoshimura A. Protein intake of more than 0.5 g/kg BW/day is not effective in suppressing the progression of chronic renal failure. *Contrib Nephrol* 2007;155:40-9.
- Pupim LB, Ikizler TA. Uremic malnutrition: new insights into an old problem. *Semin Dial* 2003;16:224-32.
- Amato MC, Giordano C, Galia M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 2010;33:920-2.
- Rader DJ. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med* 2007;120(3 Suppl 1): S12-8.
- Chen S, Liu H, Liu X, et al. Central obesity, C-reactive protein and chronic kidney disease: a community-based cross-sectional study in southern China. *Kidney Blood Press Res* 2013;37:392-401.
- Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013;93:359-404.
- Chen YC, Lai SH, Tsai YW, Chang SS. Visceral Adiposity Index as a Predictor of Chronic Kidney Disease in a Relatively Healthy Population in Taiwan. *J Ren Nutr* 2018; 28:91-100.
- Cordeiro AC, Qureshi AR, Stenvinkel P, et al. Abdominal fat deposition is associated with increased inflammation, protein-energy wasting and worse outcome in patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:562-8.
- Kato A, Ishida J, Endo Y, et al. Association of abdominal visceral adiposity and thigh sarcopenia with changes of arteriosclerosis in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1967-76.
- Yajima T, Yajima K, Takahashi H, Yasuda K. The impact of abdominal fat levels on all-cause mortality risk in patients undergoing hemodialysis. *Nutrients* 2018;12;10.
- Aguilera A, Selgas R, Díez JJ, Bajo MA, Codoceo R, Alvarez V. Anorexia in end-stage renal disease: pathophysiology and treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:1825-38.
- Ramírez-Vélez R, Correa-Bautista JE, Sanders-Tordecilla A, et al. Percentage of Body Fat and Fat Mass Index as a Screening Tool for Metabolic Syndrome Prediction in Colombian University Students. *Nutrients* 2017;13;9.
- Castro ACM, Bazanelli AP, Nerbass FB, Cuppari L, Kamimura MA. Waist circumference as a predictor of mortality in peritoneal dialysis patients: a follow-up study of 48 months. *Br J Nutr* 2017;117:1299-303.
- Florens N, Calzada C, Lyasko E, Juillard L, Soulage CO. Modified Lipids and Lipoproteins in Chronic Kidney Disease: A New Class of Uremic Toxins. *Toxins (Basel)* 2016;16:8.
- Barter P. Lipoprotein metabolism and CKD: Overview. *Clin Exp Nephrol* 2014;18:243-6.
- Després JP, Lemieux I, Bergeron J, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1039-49.
- Weinberg JM. Lipotoxicity. *Kidney Int* 2006;70:1560-6.
- Huang J, Zhou C, Li Y, et al. Visceral adiposity index, hypertriglyceridemic waist phenotype and chronic kidney

- disease in a southern Chinese population: a cross sectional study. *Int Urol Nephrol* 2015;47:1387-96.
20. Borazan A, Binici DN. Relationship between insulin resistance and inflammation markers in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2010;32:198-202.
21. Shinohara K, Shoji T, Emoto M, et al. Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1894-900.



Fokal Segmental Glomerüloskleroz Hastalarının Demografik, Klinikopatolojik ve Laboratuvar Özellikleri

Demographic, Clinicopathological and Laboratory Features of Focal Segmental Glomerulosclerosis Patients

© Tuba Elif Özler, © Özge Can Ceylan*, © Egemen Cebeci, © Sami Uzun, © Serhat Karadağ, © Oktay Özkan, © Yağmur Başhan, © Hatice Burcu Dağ, © Zeynep Karaali, © Savaş Öztürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) Türkiye’ de ve dünyada sık görülen glomerülofritlerdendir. Çalışmamızın amacı, merkezimizde erişkin yaş grubunda primer FSGS tanısıyla takip edilmekte olan hastaların tanı anı demografik ve klinik özelliklerini, biyopsi bulgularını ortaya koymaktır.

Yöntemler: Tek merkezli, retrospektif, kesitsel çalışmamıza kliniğimizde takip edilen böbrek biyopsi ile kanıtlanmış primer FSGS tanılı 99 erişkin hasta çalışmamıza dahil edildi. Sekonder FSGS tanılı hastalar dışlandı. Hastalara ait demografik ve klinik özellikleri, biyopsi bulguları incelendi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 99 hastadan 59’u (%59,6) kadındı. Hastaların ortalama tanı yaşı 40,7±13,8 yıldır. Hastaların en sık biyopsi endikasyonu nefrotik sendromdu (%68,7), başvuru tahmini glomerüler filtrasyon hızı 78,9±35,8 mL/dk/1,73 m²’ydi. Serum albümin ortalamaları 3,2±0,9 gr/dL iken, proteinüri ortancaları 3485 (çeyrekler arası Aralık: 1739-7275) mg/gün olarak saptandı. İnterstiyel fibrozis hastaların %63,4’ünde, tübüler atrofi %74,7’sinde saptandı.

Sonuç: Fokal segmental glomerüloskleroz hastalarımızda başvuru şikayetleri ve klinik verileri ülke ve dünya literatürü ile uyumlu bulunmakla birlikte biyopsi anında hastaların yaklaşık yüzde kırkı azalmış böbrek fonksiyonlarıyla karşımıza çıkmaktadır. Yapılan biyopsilerde tübüler atrofi ve interstiyel fibrozisin yüksek oranda görülmesi nedeniyle FSGS düşünülen hastaların biyopsileri daha erken yapılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Biyopsi, fokal segmental glomerüloskleroz, glomerülofrit, Türkiye

Abstract

Aim: Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is one of the common glomerulonephritis in Turkey and the world. The aim of our study was to determine demographic and clinical features and biopsy results of patients who were followed up with primary FSGS in our center.

Methods: Ninety-nine adult patients with FSGS diagnosed via renal biopsy, who were followed up in our outpatient clinic, were included in our single-center, retrospective, cross-sectional study. Patients with secondary FSGS were excluded. Demographic and clinical features and biopsy results were examined retrospectively.

Results: Fifty-nine patients (59.6%) were women. Nephrotic syndrome was the most common biopsy indication (68.7%) and the mean estimated glomerular filtration rate at presentation was 78.9±35.8 mL/min/1.73 m². The mean serum albumin level was 3.2±0.9 g/dL and urine protein level was 3485 mg/day (interquartile range: 1739-7275). Interstitial fibrosis was detected in 63.4% and tubular atrophy in 74.7% of patients.

Conclusion: The complaints and clinical data of our patients with FSGS were similar with the country and world data. Approximately 40% of the patients presented with decreased renal functions at the time of biopsy. Biopsy should be considered earlier in patients suspected of FSGS, as tubular atrophy and interstitial fibrosis rates were high in biopsies.

Keywords: Biopsy, focal segmental glomerulosclerosis, glomerulonephritis, Turkey

Giriş

Primer glomerülopatiler arasında yer alan fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) tüm dünyada ve ülkemizde giderek artan sıklıkta görülmektedir. Ülkemizde primer glomerüler hastalıklar çalışma grubunun yaptığı çok merkezli çalışmada, primer glomerülofrit tanılı hastalar arasında ikinci (%19,4) sıklıkta görüldüğü tespit edilmişti (1). FSGS, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki idiyopatik nefrotik sendromu olan yetişkinler arasında da yaygın bir histopatolojik lezyon olup, tüm olguların %35'ini, Afrikalı Amerikalılar arasında yüzde 50'nin üzerinde bir oranı oluşturmaktadır (2). Başka bir çalışmada ise FSGS insidansı, 1994 ve 2003 yılları arasında, 100.000 kişi-yıl başına 1,4 iken, 2004 ile 2013 yılları arasında, 100.000 kişi-yıl başına 3, 2 olup her beş yılda bir yüzde 41 artış göstermiştir (3).

Primer FSGS, hem çocuk hem de erişkin yaş grubunda erkekleri, kadınlara oranla yaklaşık 1,5 kat daha fazla etkilemektedir. FSGS'ye bağlı SDBH insidansı da erkeklerde 2 kat daha fazladır (4,5).

Fokal segmental glomerüloskleroz primer, sekonder ve genetik FSGS olarak sınıflandırılabilir. Spesifik bir etiyolojiyi tanımlamak için bir değerlendirme yapılmalıdır, çünkü FSGS'nin farklı formları arasında ayırım yapmanın tedavi ve prognoz için önemli etkileri vardır (6). İdiyopatik FSGS tanımı için, sekonder FSGS sebeplerinin dışlanması gerekmektedir (7). FSGS'nin sekonder nedenleri (bisfosfonat, interferon, eroin, esrar gibi), ilaç ve madde kullanımı, obezite varlığı, orak hücreli anemisi, renal displazi, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), parvovirüs B19 enfeksiyonu ve hastanın fizik muayenesi, tıbbi öyküsü, aile öyküsü, böbrek görüntülemesi ve elektron mikroskopisi çalışmaları da dahil olmak üzere böbrek patolojisi ayrıntılı değerlendirilmelidir (8).

Primer FSGS genellikle nefrotik sendrom kliniği ile başvurur (6,9-12). Yapılan çalışmalarda bu oran yaklaşık %70'tir. Başvuruda hematüri yaklaşık %50, hipertansiyon yaklaşık %20, kreatinin yüksekliği %25-50 hastada görülmektedir (6,9,13,14). Sekonder FSGS'de ise primer FSGS'den farklı olarak kreatinin yükselişi daha yavaştır, hastalar çoğunlukla nefrotik olmayan düzeyde proteinüri ile başvururlar. İstisna olarak ilaç ilişkili ve viral enfeksiyon nedenli sekonder FSGS nefrotik sendrom kliniği ile başvurabilmektedir. Serum albümin düzeyi genellikle normal aralıktadır (15-18). Genetik FSGS'de ise oldukça geniş yelpazede klinik başvuru şekli bulunmaktadır. Çocukluk çağında genetik FSGS tanılı hastalar genellikle tam penetrans gösteren otozomal resesif kalıtım göstermekte ve kliniğe nefrotik sendrom hakim iken; erişkin genetik FSGS tanılı hastalarda ise geniş penetrans gösteren otozomal dominant kalıtım sıklıktır. Ayrıca erişkin çağda başlangıç gösteren genetik FSGS tanılı hastalarda proteinüri genellikle 5 gram/gün altında tespit edilmiştir ve

böbrek fonksiyonlarında bozulma yavaştır. Patolojik olarak ayırmda elektron mikroskopik incelemesi de yol gösterici olabilmektedir (19).

Fokal segmental glomerülosklerozun klasik tanımında segmental mezangiyal matriks artışı ile birlikte kapiller tıkanma, skleroz, hyalinoz, köpüksü hücreler ve segmental skarlaşma vardır (20). Histopatolojide ise; skleroz ve hyalin birikimlerle karakterize segmental lezyonlar glomerülün periferinde yer alır. Bowman kapsülü ile glomerüler yumak arasında adezyonlar görülebilir. Elektron mikroskobisi (EM) bulgularında en önemli bulgu podosit ayakları uzantılarında silinmedir (19).

Yöntemler

Tek merkezli, retrospektif çalışmamıza 01.04.2002 ile 01.06.2018 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilen primer FSGS tanılı 99 erişkin hasta dahil edildi. Böbrek biyopsi ile kanıtlanmış FSGS tanısı olan 18 yaş üzeri hastalar çalışmaya dahil edildi. FSGS dışında ek glomerüler hastalığının bulunan, sekonder FSGS sebebi olabilecek vesikoureteral reflü, HIV enfeksiyonu, orak hücre anemisi, soliter böbreğin saptanan, eroin, lityum, pamidronat, kalsinörin inhibitörü gibi sekonder FSGS nedeni olabilecek madde veya ilaç kullanımı olan hastalar dışlandı.

Hastaların dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden alınan bilgilere göre başvuru yaşı, cinsiyeti, mevcut komorbiditeleri (hipertansiyon, Diabetes Mellitus), sigara kullanım durumu, boyu (cm), kilosu (kg), tanı anı renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) blokeri kullanım durumu, pretibial ödem varlığı kayıt altına alındı. Vücut kütle indeksleri = kilo (kg)/boy (m)² formülü ile hesaplandı. Başvuru sistolik ve diyastolik tansiyonları kaydedildi. Ortalama arteriyel basınçları = diyastolik kan basıncı + (sistolik kan basıncı - diyastolik kan basıncı) / 3 formülü ile hesaplandı.

Hastaların serum BUN, kreatinin, glukoz, ürik asit, alanin aminotransferaz, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), trigliserid, kalsiyum, total protein, albümin, sedimentasyon, kompleman 3 (C3), kompleman 4 (C4) düzeyleri hastanemizin biyokimya laboratuvarında Beckman Coulter AU2700 cihazı ile analiz edilmişti. Hastaların hemoglobin (g/dL), hematokrit (%) düzeyleri Sysmex XT5000 cihazı ile mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılmıştı. Hastaların tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) MDRD formülü ile hesaplandı [tGFH (mL/dk/1,73 m²) = 175 × (sCR)^{-1,154} × (Yaş)^{-0,203} × (0,742 eğer kadınsa) × (1,212 eğer Afrikan Amerikan ise)]. Hastaların tam idrar analizleri, spot idrar protein ve kreatinin düzeyi biyokimya laboratuvarında Beckman Coulter AU2700 cihazı ile analiz edilmişti. İdrar analizinde ≥5 eritrosit hematüri, ≥5 lökosit piyüri varlığı olarak kabul edildi.

Böbrek biyopsi bulguları (toplam glomerül sayısı/global sklerotik glomerül sayısı/segmental sklerotik glomerül sayısı/tübüler atrofi/intertisyel fibrosiz varlığı ve şiddeti/intertisyel enflamasyon varlığı ve şiddeti/mezengial proliferasyon varlığı/bazal membran kalınlaşması/vasküler değişikliklerin varlığı/immünofloresan mikroskopide IgG, IgM, IgA, C3 boyanma yoğunluğu) not edildi. Global sklerotik, segmental sklerotik glomerül sayıları toplam glomerül sayısına bölünüp yüz ile çarpılarak görülmeye yüzdeleri hesaplandı. Patolojik değerlendirme tek bir merkez tarafından yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 17.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişken için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler normal dağılım gösterdiğinde ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermediğinde ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verildi. Bağımsız iki grup arasında karşılaştırmalar sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığında independent simple t testi, normal dağılım göstermediğinde ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Bağımsız gruplarda oranların karşılaştırılması ki-kare analizi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Primer FSGS tanısı konulan toplam 109 hasta dosyası ön incelemeye alındı. Altı hasta çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılamaması, dört hasta yeterli verinin bulunmaması nedeni ile, toplam 10 hasta değerlendirme dışı bırakıldı. Çalışma şartlarına uyan toplam 99 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama başvuru yaşı $40,7 \pm 13,8$ yıl olarak tespit edildi. Hastaların başvuru anında %30,8'inin hipertansiyonu mevcuttu ve FSGS tanısı öncesinde hastaların %57'si RAAS blokeri kullanmaktaydı. Çalışmaya alınan hastaların tanı anında demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

FSGS tanısı konulan 99 hastadan 95'inin biyopsi verilerine ulaşıldı. Biyopsi verilerine ulaşamayan dört hastaların biyopsi verileri, hastanın takip dosyasında olduğu kadarı ile kayıt altına alındı. Bu veriler Tablo 2'de sunulmuştur. Sadece bir hastanın biyopsisi girişimsel radyolojide yapılmıştı. Gerisi nefroloji kliniğinde yapılmıştı.

Tanı anı laboratuvar verileri Tablo 3'te verilmiştir. Hastaların hiçbirinde başvuruda C3 ve C4 düşüklüğü yoktu.

Tartışma

Bu çalışmamızda, merkezimizde son on altı yılda yapılan böbrek biyopsisiyle FSGS tanısı konulan ve sekonder sebeplerin dışlandığı 99 hastanın başvuru epidemiyolojik, klinik, laboratuvar ve biyopsi verilerini

	Ortalama \pm SS
Başvuru yaşı (yıl)	40,7 \pm 13,8
Cinsiyet (kadın), n (%)	59 (59,6)
Diyabetes Mellitus tanısı olan, n (%)	13 (14,3)
Hipertansiyon tanısı olan, n (%)	28 (30,8)
Boy (cm)	165 \pm 8
Kilo (kg)	79 \pm 17
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	29,5 \pm 6,1
Sigara kullanımı, n (%)	12 (25)
Biyopsi öncesi RAAS blokajı kullanımı, n (%)	57 (57,6)
Pretibial ödem varlığı, n (%)	62 (60,6)
Ortalama arter basıncı (mm Hg)	101 \pm 13
Sistolik arter kan basıncı (mm Hg)	136 \pm 19
Diyastolik arter kan basıncı (mm Hg)	84 \pm 11

RAAS: Renin anjiyotensin aldosterone sistemi, SS: Standart sapma, n: Sayı

	n (%)
Biyopsi endikasyonu	
Nefrotik sendrom	68 (68,7)
Nefritik sendrom	3 (3)
Mikst nefrotik sendrom	10 (10,1)
Asemptomatik idrar bulguları	18 (18,2)
Toplam glomerül sayısı*, %	15,5 (11-24,7)
Global sklerotik glomerül*, %	12,9 (5-31,4)
Segmental sklerotik glomerül*, %	13,7 (7,1-22,6)
Mezengial proliferasyon varlığı, n (%)	68 (71,5)
Bazal membran kalınlaşması	21 (22,1)
İnterstisyel fibrozis, n (%)	
Hafif düzeyde interstisyel fibrozis	51 (53,6)
Orta düzeyde interstisyel fibrozis	7 (7,3)
Şiddetli interstisyel fibrozis	1 (1)
İnterstisyel fibrozis içermeyen	36 (37,8)
Vasküler değişiklikler varlığı, n (%)	62 (65,2)
Tübüler atrofi varlığı, n (%)	
Hafif düzeyde tübüler atrofi	57 (60)
Orta düzeyde tübüler atrofi	12 (12,6)
Şiddetli tübüler atrofi	2 (2,1)
Tübüler atrofi içermeyen	24 (25,3)
İmmüno globulin G pozitifliği, n (%)	4 (4,2)
İmmüno globulin M pozitifliği, n (%)	46 (48,4)
İmmüno globulin A pozitifliği, n (%)	2 (2,1)
Kompleman 3 pozitifliği, n (%)	53 (55)
C1q pozitifliği, n (%)	7 (7,3)

*: ortanca (ÇAA 25-75), n: Sayı

Tablo 3. Tanı anında hastaların laboratuvar bulguları	
	Ortalama ± SS
Glukoz (mg/dL)	100±29
BUN (mg/dL)*	18 (13-23)
Kreatinin (mg/dL)*	0,9 (0,6-1,3)
tGFH (mL/dk/1.73 m²)	78,9±35,8
Kalsiyum (mg/dL)	8,8±0,8
Ürik asit (mg/dL)	6,3±2,1
Total protein (gr/dL)	6,1±1,3
Albümin (gr/dL)	3,2±0,9
Sedimentasyon (mm/sa)*	43 (19-66)
ALT (IU/L)*	17 (13-23)
HDL-kolesterol (mg/dL)	55±18
LDL-kolesterol (mg/dL)*	148 (114-220)
Trigliserit (mg/dL)*	206 (136-314)
Total kolesterol (mg/dL)	286±116
Hemoglobin (gr/dL)	13,2±2,0
Hematokrit (%)	39±5,5
Tam idrar tetkiki piyüri varlığı, n (%)	7 (7,4)
Tam idrar tetkiki hematüri varlığı, n (%)	20 (21,1)
İdrar proteinüri düzeyi (mg/gün)*	3485 (1739-7275)

BUN: Blood urea nitrogen, tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, HDL-kolesterol: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL-kolesterol: Düşük yoğunluklu lipoprotein, ALT: Alanin aminotransferaz, SS: Standart sapma
*: Ortanca (ÇAA 25-75)

analiz ettik. Verilerimiz genel olarak literatür verileri ile uyumlu olmakla birlikte kimi verilerde farklılık mevcuttu. Hastaların ortalama başvuru yaşı 40,7±13,8 yıld ve yaklaşık %60'ı kadındı. Yine benzer şekilde Asya popülasyonunda yapılan bir çalışmada da kadınlarda daha sık görülmüştü (%60) (21). Ancak, erkeklerde kadınlardan yaklaşık 1,5 kat daha sık gözlemlendiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (22,23). Çalışmamızda ise kadınlarda erkeklerden yaklaşık 1,5 kat yüksek tespit edildi. Cinsiyet ile hastalık arasında ortaya konulmuş net bir fizyopatolojik ilişki olmamakla birlikte, diğer glomerüler hastalıklar gibi FSGS erkeklerde daha sık görülebilir. Bizim çalışmamızda kadınlarda daha sık gözlenmesinin sebebi, kadınların hastaneye başvurularının daha çok olmasından veya bölgesel farklılıklardan olabilir. Yapılan çalışmalarda başvuru yaşı erişkin başlangıçlı hastalarda ortalama kırk yaş civarı saptanmakta olup, merkezimizin sonuçlarına benzerdir (9,24).

Primer FSGS hastaları çoğunlukla vücutta ödeme sebep olan nefrotik sendrom kliniğiyle başvururlar (6,25). Çalışmamızda da hastaların yaklaşık %60'ında başvuru anında pretibial ödem mevcuttu. Hastaların tanı anı %70'inde nefrotik sendrom; %80'ninde nefrotik düzeyde proteinüri mevcuttu. Türk Nefroloji Derneği Primer Glomerüler Hastalıkları Çalışma Grubu veri tabanına 2009-

2012 yılları arasında kayıtlı primer glomerülo nefrit tanılı hastaların analiz edildiği Öztürk ve ark. (1) tarafından yapılan çok merkezli çalışmada da biyopsi ile FSGS tanısı konulan hastaların %61'inde biyopsi endikasyonunun nefrotik sendrom olduğu tespit edilmişti.

Yapılan çalışmalar ışığında; primer FSGS hastalarının başvuru anında yaklaşık yarısında hematürinin tespit edildiğini, %20'sinde hipertansiyon saptandığını söyleyebiliriz (6,9). Çalışmamızda hastaların %20'sine hematüri eşlik ederken; %30'unda hipertansiyon saptanmıştı. Hastaların üçte ikisine biyopsi öncesinde RAAS blokajı yapılmakta idi. Primer FSGS tedavisinde RAAS blokajının etkinliğine dair çalışma olmamakla birlikte, bu ilaçların proteinürüriyi azaltıcı ve proteinürik hastalarda böbrek fonksiyonlarının bozulmasını yavaşlatıcı etkisi diğer hasta gruplarında net bir şekilde ortaya konulmuştur (26,27). Bu yüzden immüno-supresif tedaviden bağımsız olarak bu hastalara RAAS blokajı önerilmektedir.

Primer FSGS hastalarının yaklaşık %25-50'sinde başvuru anında kreatinin yüksekliği saptanabilir (6,9,14). Çalışmamızda da başvuru tGFH ortalaması 78,9±35,8 mL/dk/1,73 m² idi. Ancak yaklaşık hastaların %40'ının tGFH'yi 60 mL/dk/1,73 m²'nin altında idi. Başvuru anındaki bu yüksek kreatinin sebebi şiddetli proteinüri olan hastalarda ortaya çıkan akut tübüler nekroz olabilir. Rydel ve ark. (9) çalışmasında biyopsi anında hastaların %62'sinde böbrek yetmezliği tespit edilmişti. Bunun sebebi başvuru ile biyopsi arasında geçen süre olabilir (16 ay). Benzer şekilde Kore çalışmasında da ortalama kreatinin 1,28±1,0 mg/dL ve tGFH 81,7±33,0 mL/dk/1,73 m² saptanmıştı (21).

Çalışmamızda başvuru anı proteinüri ortancaları 3485 [Çeyrekler arası aralık (ÇAA) 1739-7275] mg/gün, serum albümin ortalaması 3,2±0,9 gr/dL saptanmıştı. Proteinüri ortancalarının nefrotik düzeye yakın çıkmasının sebebi hastaların yaklaşık üçte ikisinin RAAS blokajı kullanımına bağlı olabilir. Kwon ve ark. (21) tarafında, çalışmamıza benzer sayıda FSGS hastalarında yaptıkları çalışmada proteinürilerini 2,90 (1,57-6,32) g/gün, serum albümin 3,3±1,0 g/dL olarak saptanmıştı.

Böbrek biyopsisi materyalinin ışık mikroskopisi, İF mikroskopisi (diğer glomerülopatilerden ayrılması için) ve EM (podosit ayakları çıkıntılarının silinmesi, podosit mikrovillus transformasyonu, tubuloretiküler inklüzyonlar gibi) ile bütün olarak değerlendirilmesi, FSGS'nin tanınması ve kategorize edilmesinde, ikincil sebeplere bağlı oluşabilecek lezyonların tanınmasında, hastanın prognozunu öngörmede oldukça önemlidir. FSGS tanısı konulan hastaların biyopsisinde, ortalama sklerotik lezyon, total glomerül sayısı oranı %12,5'tir. Fokal segmental glomerüloskleroz doğru tanısı için, biyopsi örneği en az sekiz glomerül içermeli ve sadece kortikal glomerül içermemelidir (28-30). Bizim çalışmamızda toplam

glomerül sayısı ortanca değeri 15,5 (ÇAA 11-24,7) idi ve değerlendirme için yeterli görülmekteydi. Değerlendirilen glomerüllerin %13,7'sinde segmental skleroz mevcut idi. Biyopsi anı kreatinin düzeyi ve biyopsi tübüler atrofi/ interstisyel fibrozis hasar düzeyi böbrek fonksiyonlarının progresyonu açısından önem arz etmektedir (9,31). Yaptığımız çalışmada, çalışmaya katılan hastaların %63'ünde interstisyel fibrozis ve %74,7'sinde tübüler atrofi tespit edildi.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli limitasyonları elektron mikroskopi bulgularının olmaması, FSGS'nin histolojik tiplendirmesinin yapılmamış olması, ayrıca hastaların izlem süreci boyunca tedavilere verdikleri klinik ve laboratuvar yanıt ve böbrek sağkalım durumlarının değerlendirilmemiş olmasıdır.

Sonuç

FSGS hastalarında başvuru anında önemli oranda böbrek fonksiyon bozukluğu mevcut olup, biyopsilerde tübüler atrofi ve interstisyel fibrozisin yüksek oranda görülmektedir. Bu nedenle, FSGS düşünülen hasta grubunda biyopsilerin daha erken yapılması düşünülmelidir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.C., S.Ö., T.E.Ö. Dizayn: T.E.Ö., E.C. Veri Toplama veya İşleme: Ö.C.C., Y.B., H.B.D. Analiz veya Yorumlama: E.C., T.E.Ö., S.Ö. Literatür Arama: S.U., S.K., O.Ö., Z.K. Yazan: Ö.C.C., T.E.Ö., S.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması belirtilmedi.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için herhangi bir finansal destek almadıklarını belirtmişlerdir.

Kaynaklar

- Ozturk S, Sumnu A, Seyahi N, ve ark. Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey. *Int Urol Nephrol* 2014;46:2347-55.
- Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997;30:621-31.
- Hommos MS, De Vriese AS, Alexander MP, ve ark. The Incidence of Primary vs Secondary Focal Segmental Glomerulosclerosis. *A Clinicopathologic Study Mayo Clin Proc* 2017; 92:1772-81.
- Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004;44:815-25.
- Crew RJ, Appel GB. Focal segmental glomerulosclerosis. In Greenberg A, ed. *The NKF Primer on Kidney Disease*, 4th ed. Philadelphia, Elsevier 2005; 178-82.
- Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2169-77.
- Deegens JK, Steenbergen EJ, Wetzels JF. Review on diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Neth J Med* 2008;66:3-12.
- Deegens JK, Dijkman HB, Borm GF, ve ark. Podocyte foot process effacement as a diagnostic tool in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2008;74:1568-76.
- Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: Presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995;25:534-42.
- Catran DC, Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1998;32:72-9.
- Pokhariyal S, Gulati S, Prasad N, ve ark. Duration of optimal therapy for idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *J Nephrol* 2003;16:691-6.
- Crook ED, Habeeb D, Gowdy O, Nimmagadda S, Salem M. Effects of steroids in focal segmental glomerulosclerosis in a predominantly African-American population. *Am J Med Sci* 2005;330:19-24.
- Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, ve ark. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006;69:920-6.
- Sethi S, Zand L, Nasr SH, Glassock RJ, Fervenza FC. Focal and segmental glomerulosclerosis: clinical and kidney biopsy correlations. *Clin Kidney J* 2014;7:531-7.
- Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001;59:1498-509.
- Praga M, Hernández E, Morales E, ve ark. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1790-8.
- Praga M, Borstein B, Andres A, ve ark. Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: clinical characteristics and response to angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Kidney Dis* 1991;17:330-8.
- Praga M, Morales E, Herrero JC, ve ark. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis* 1999;33:52-8.
- Schonholzer KW, Waldron M, Magi AB. Intraglomerular foam cells and human focal glomerulosclerosis. *Nephron* 1992;62:130-6.
- D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003;23:117-34.
- Kwon YH, Han SH, Kie JH, ve ark. Clinical features and outcomes of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants in Korean adult patients. *BMC Nephrol* 2014;15:52.

22. Bradeb GL, Mulhern JG, O'Shea MH, ve ark. Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis* 2000;35:878-83.
23. Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004;44:815-25.
24. Chou YH, Lien YC, Hu FC, ve ark. Clinical outcomes and predictors for ESRD and mortality in primary GN. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1401-8.
25. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, Glassock RJ, Fervenza FC. Differentiating Primary, Genetic, and Secondary FSGS in Adults: A Clinicopathologic Approach. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:759-74.
26. Stiles KP, Abbott KC, Welch PG, Yuan CM. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and steroid therapy on proteinuria in FSGS: a retrospective study in a single clinic. *Clin Nephrol* 2001;56:89-95.
27. Korbet SM. Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003;23:219-28.
28. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004;43:368-82.
29. Fuiano G, Comi N, Magri P. Serial morphometric analysis of sclerotic lesions in primary "focal" segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:49-55.
30. Schwartz MM, Korbet SM. Primary focal segmental glomerulosclerosis: pathology, histological variants, and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* 1993;22:874-83.
31. Wehrmann M, Bohle A, Held H, ve ark. Long-term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes. *Clin Nephrol* 1990;33:115-2.



A Comparison of the Seasonal Influenza Vaccination Rates and Related Factors

Mevsimsel Grip Aşılama Oranı ve İlişkili Faktörlerin Karşılaştırılması

Melike Mercan Başpınar, Ezgi Tanımlı, Sıddıka Gedik Depreli, Hilal Kale Aktaş, Recep Aktaş, Okcan Basat

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

Abstract

Aim: This study aimed to evaluate the effect of vaccine recommendations on vaccine uptake, patients' attitudes, influenza vaccination rates, and flu-like illness in the previous year.

Methods: A cross-sectional study was designed with patients (aged ≥ 18 years) who attended family medicine-vaccine clinics at a tertiary hospital between November 2019 and January 2020.

Results: The influenza vaccination rate among 391 patients (mean age: 39.9 ± 13.5 years) was 22.5% (88/391), and the rate of participants who were recommended to receive the vaccine was 25.3% of all with a moderate agreement (Kappa=0.39 $p < 0.001$), although 81.3% of the subjects believed that the vaccine was beneficial and half of the patients (50.5%) positively reacted when their physician recommended. Seventeen point nine of patients who had flu-like illnesses in the previous year (72.6%) had been vaccinated. Experienced side-effect, fear of side effects and injection, and vaccine hesitancy were not barriers to vaccination acceptance. The presence of recommendation [$p < 0.001$; Odds ratio (OR): 5.35; 95% confidence interval (CI): 2.92-9.78], information on timing of vaccination ($p = 0.001$; OR: 4.18; 95% CI: 1.82-9.59), and belief about benefits of vaccine ($p = 0.01$; OR: 5.42; 95% CI: 1.40-21.03) were the predictors of vaccine acceptance.

Conclusion: This study would contribute to a strategy, including (i) doctors' vaccine recommendation, (ii) patient's belief of benefit (iii) vaccination schedule (month) information, to increase the rates of influenza vaccination.

Keywords: Family medicine, influenza, vaccine recommendation, vaccination

Öz

Amaç: Bu çalışma, aşı önerilerinin aşı alımı, hastaların tutumları, grip aşılama oranları ve geçen yıl grip benzeri hastalık üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Yöntemler: Kasım 2019 - Ocak 2020 tarihleri arasında üçüncü basamak bir hastanenin aile hekimliği-aşı kliniklerine başvuran hastalar (≥ 18 yaş) ile kesitsel bir çalışma tasarlanmıştır.

Bulgular: Her ne kadar çalışma popülasyonunun %81,3'ü aşılamanın faydalı olduğuna inansa ve hastaların yarısı (%50,5) doktorları aşı önerdiğinde öneriye uymuş olsa bile, 391 hastanın (ortalama yaş:39,9, standart sapma=13,5) aşı yaptırma oranı %22,5 (88/391), önerilme oranı %25,3 olup birbirleri ile orta derece uyumlu (Kappa=0,39 $p < 0,001$) idi. Geçen yıl grip benzeri hastalık geçirenlerin (%72,6) %17,9'luk kısmı aşılanmıştır. Yan etki deneyimi, yan etki korkusu, enjeksiyon kaygısı ve aşı karşıtlığı aşı olmayı kabul etmeye engel bir durum değildi. Öneri varlığı ($p < 0,001$; Odds oranı (OR): 5,35; %95 güven aralığı (CI): 2,92-9,78), aşılama zaman bilgisi ($p = 0,001$; OR: 4,18; %95 CI: 1,82-9,59) ve aşı fayda inancı ($p = 0,01$; OR: 5,42; %95 CI: 1,40-21,03), aşılama belirleyici faktörlerdi.

Sonuç: Bu çalışma grip aşısı oranlarını arttırmaya yönelik, (i) doktor tavsiyesi, (ii) hastanın fayda inancı ve (iii) aşı zaman (ay) bilgisini içerecek bir strateji oluşumuna katkıda bulunacaktır.

Anahtar Sözcükler: Aile hekimliği, influenza, aşı önerisi, aşılama

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Melike Mercan Başpınar, University of Health Sciences Turkey, Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital, Department of Family Practice, İstanbul, Turkey

E-mail: drmelikemercan@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0003-3183-3438

Received/Geliş Tarihi: 04 February 2020 **Accepted/Kabul Tarihi:** 01 March 2020

The Turkish abstract of this study was accepted as an oral presentation in "9th. International Trakya Family Medicine Congress-March 2020, Edirne, Turkey" 7th March 2020 by Okcan Basat.

©Copyright 2020 by The Medical Bulletin of İstanbul Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı: 2020 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

Introduction

After the discovery of vaccines and antibiotics, we declared heroes against diseases, but recently, we have global discussions about antibiotic drug resistance and vaccine hesitancy as public health problems. From the history of influenza epidemics and pandemics for the past three hundred years, it is apparent that outbreaks occur somewhere in the world in most years (1). Although the most effective and economical method of protecting health is still vaccination, the general acceptance of the H1N1 influenza vaccination has been low worldwide. The potential health risks of the novel influenza A (H1N1) strain, distrust in vaccines, and concerns about vaccine safety are the main reasons reported by the public for not undergoing vaccination (2). Ebola and several other hemorrhagic fevers, including Zika, Nipah, Middle East respiratory syndrome coronavirus, severe acute respiratory syndrome, disease X, and dengue, that could cause serious epidemics have not yet been health threats for Turkey. This list is an indication of changing health challenges, and that non-communicable diseases and environmental threats pose just as great a risk for the future (3).

The Advisory Committee on Immunization Practices - the US Centers for Disease Control and Prevention recommended routine influenza vaccination for all people who do not have contraindications from 2010 and updated the recommendation in 2019 (4). World Health Organisation (WHO) redefined the priority groups in 2012. In our country, based on the WHO recommendations, vaccination is provided free of charge for individuals and healthcare professionals who are identified as priority group. Patient groups with high risk of influenza-related complications are children (<5 years), elderly (≥ 65 years), pregnant women, nursing home residents, patients with chronic diseases (asthma, cerebral palsy, epilepsy, mental retardation, heart failure, HIV/AIDS, cancer, chronic steroid use, rheumatic disease treatment, biological agent use, obesity (BMI >40 kg/m²), chronic kidney disease, chronic liver diseases, etc). There are triple (trivalent) and quadruple (tetraivalent, quadrivalent) inactive vaccines in our country as of the 2018-2019 season. The protective effect of the vaccine begins 1-2 weeks after administration. Therefore, the best time to get vaccinated is just before the months when flu is most common (October and November), but vaccination can be done at any time during the influenza season (5).

There are studies indicating the importance of vaccination recommendations. Many studies have shown that the annual cost of vaccine-preventable diseases in the US is \$9-26 million, while 80% (\$7.1 million) of this amount is spent for the treatment of non-vaccinated people. At the same time, it has been shown that influenza made

up \$16.0 billion (60%) of the cost among adults 50 and older (6,7).

In order to reach the desired target in vaccination, it is essential to know the deficiencies in the vaccination program and create awareness. We hypothesized that there is a strong relationship between the vaccination rate and the presence of recommendations. We aimed (i) to assess the influenza vaccine attitudes, beliefs, the status of last year flu attack, and the effectiveness of the previous vaccination in flu or acute respiratory diseases (ii) to identify predictors of patients' vaccine receipt.

Methods

All data were collected from 391 patients who applied to the family medicine-vaccine clinics at a tertiary hospital between November 2019 and January 2020. Only volunteers (aged >18 years old) were included in this study. The patients were asked the following questions: "Have you ever been offered an influenza vaccination by a health professional at any visit? Did you have a flu-like illness last year? Have you had a influenza vaccine in the previous flu season?" A cross-sectional study was designed by a face-to-face survey, including socio-demographic data, chronic diseases, vaccination status, knowledge, and beliefs about influenza vaccination.

The patients were informed about the survey and verbal consent was obtained from participants at the time of questionnaire distribution. Only volunteers were included in the study. The privacy of the data was completely protected and used only for research purposes. The Local Ethics Committee of Taksim Training and Research Hospital Clinical Research reviewed and approved this study on date 11/12/2019 (approval no:170). All authors read and carried out the principles of the Helsinki Declaration. This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors.

Statistical Analysis

Data were analyzed with the NCSS 10 (2015 Kaysville, USA) program. Descriptive statistics were used to measure the frequency, mean, and standard deviation of variables. The chi-square test results summarized categorical data comparisons. The logistic regression test analyzed clinically significant variables. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 391 patients, including 202 (51.7%) female and 189 (48.3%) male individuals, completed the study for two months. The average age was 39.9 ± 13.5 years. In terms of educational level, 92 participants (49.1%) had completed eight-year basic education, and 199 (50.9%) had a high school and/or university education. More

than half of the participants were working (62.9%). Most participants had not been vaccinated against seasonal influenza (77.5%) in the previous year. Although 25.3% (99/391) of participants reported that they had been recommended to receive the seasonal influenza vaccine, the vaccination rate was 22.5% (88/391) of all. The mean age of the adults vaccinated was 42.3±14.7 years. Table 1 shows the assessment of sociodemographic variables according to vaccination and previous recommendation status.

Thirty-six percent of patients over 65 years of age (9/25 patients) received a flu vaccine, but there was no difference in vaccination rate between the age groups. Twenty-four percent of patients younger than 65 years old (88/366 patients) were offered influenza vaccine, while 44% of patients over 65 years old (11/25 patients) were recommended. There was a significant difference in the presence of recommendation between those aged <65 years group and >65 years (p=0.04), despite vaccination rates were similar. The rate of vaccination and recommendation was higher in employed individuals than in non-workers (housewife, unemployed, retired, etc.) (p=0.01 and p=0.005, respectively). There was no significant difference in gender, marital status, educational background, and presence of any chronic disease

between vaccinated and unvaccinated groups (p>0.05). Participants reported that they were recommended to receive influenza vaccine mostly by physicians (89%), television (7.2%), pharmacists (2.3%), and the internet (1.5%), respectively. Figure 1 shows that the most significant source of the information was physicians in the recommendation and vaccination groups. There was a moderate agreement between recommendation and vaccination (Kappa=0.39 p<0.001). Fifty point five percent of those, who were recommended, were vaccinated. Even though the patients were mostly informed by a physician (92.9% in the recommended group; 92% in vaccinated

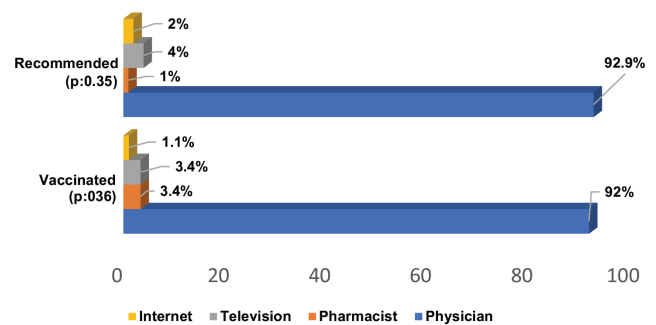


Figure 1. Evaluation of the recommendation and vaccination groups according to the distribution of information sources

Table 1. Evaluation of vaccination uptake and previous recommendation status with sociodemographic variables

Variables	Categories	Vaccination (+) (n=99)	Vaccination (-) (n=292)	Previous recommendation (+) (n=88)	Previous recommendation (-) (n=303)
		n (%)		n (%)	
Age	<65 years	79 (89.8%)	287(94.7%)	88 (88.9%)	278 (95.2%)
	≥65 years	9 (10.2%)	16 (5.3%)	11 (11.1%)	14 (4.8%)
p value	0.16			0.04*	
Gender	Male	49 (55.7%)	163 (53.8%)	48 (48.5%)	141 (48.3%)
	Female	39 (44.3%)	140 (46.2%)	51 (51.5%)	151 (51.7%)
p value	0.12			0.97	
Marital status	Single	13 (14.8%)	54 (17.8%)	20 (20.2%)	47 (16.1%)
	Married	75 (85.2%)	249 (82.2%)	79 (79.8%)	245 (83.9%)
p value	0.61			0.43	
Educational level	Basic education	36 (40.9%)	156 (51.5%)	41 (41.4%)	151 (51.7%)
	High school or university	52 (59.1%)	147 (48.5%)	58 (58.6%)	141 (48.3%)
p value	0.08			0.07	
Employment status	Working	66 (75%)	180 (59.4%)	74 (74.7%)	172 (58.9%)
	Not working	22 (25%)	123 (40.6%)	25 (25.3%)	120 (41.1%)
p value	0.01*			0.005*	
History of chronic disease	Yes	53 (60.2%)	35 (39.8%)	41 (41.4%)	96 (32.9%)
	No	102 (33.7%)	201 (66.3%)	58 (58.6%)	196 (67.1%)
p value	0.29			0.12	

n: Number
*p<0.05 is significant

patients), a significant difference was not indicated between the vaccination (+)(-)/recommendation (+)(-) groups in distribution (physicians, television, pharmacists and the internet) of the information source groups ($p_{\text{Recommendation presence-Knowledge source}}=0.35$; $p_{\text{Vaccination uptake-Knowledge source}}=0.36$).

One hundred and thirty seven participants (35%) had a chronic disease. Sixty-four patients (16.4%) - asthma/chronic obstructive disease (COPD), 44 patients (11.3%) - chronic cardiovascular disease (CVD), 42 patients (10.7%) - Diabetes Mellitus (DM), and 19 patients (4.9%) had immunosuppression (HIV/AIDS, cancer, cancer treatment, chronic steroid use, anti-rheumatic treatment, etc.). In Figure 2, the distribution of the disease groups in the presence of recommendation and vaccination is shown. There was no statistically significant difference between vaccination rate and disease groups ($p_{\text{CVD}}=1.00$; $p_{\text{DM}}=0.68$; $p_{\text{Asthma/COPD}}=0.18$; $p_{\text{Immunosuppression}}=0.26$). At the same time, there was no significant difference in presence of recommendation between participants with a CVD, DM, asthma/COPD or immunosuppression and those without any disease ($p=0.12$), too ($p_{\text{CVD}}=0.22$; $p_{\text{DM}}=0.75$; $p_{\text{Asthma/COPD}}=0.30$; $p_{\text{Immunosuppression}}=0.28$).

Regarding knowledge about the seasonal influenza vaccine, more than half of the participants ($n=206$, 52.7%) knew how often (yearly) they should receive the vaccine, 213 (54.5%) participants knew when (month) the vaccine was administered, and 204 of all (52.2%) knew about free influenza vaccination for those aged ≥ 65 years or having medical conditions which increase the risk of influenza disease complications.

Two hundred and fifty-nine (66.2%) patients knew that influenza vaccination was recommended for all persons aged 6 months and over. Eleven point eight percent thought that only children might be vaccinated for influenza. The participants reported that the influenza vaccine should be given to older adults (13.8%), patients with chronic diseases (5.4%), and tourists (1.3%) who will travel (pilgrimage, umrah, etc.). One hundred and eighty

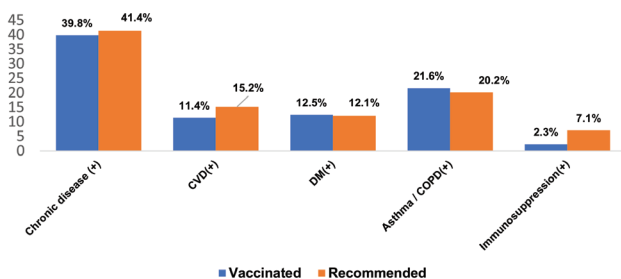


Figure 2. Distribution of the disease percentages in the presence of vaccination and recommendation
 CVD: Chronic cardiovascular disease, DM: Diabetes Mellitus, COPD: Chronic obstructive disease

five participants were concerned about the risk of seasonal influenza infection (47.3%), and 318 (81.3%) said they have believed that the influenza vaccine was useful and protective. Sixty-seven percent of participants ($n=262$) said they intended to receive the vaccine next year.

While the rate of vaccinated adults aged under 65 years who did not experience a flu-like attack last year was 19%, this rate was 33.3% in the vaccinated elderly, as a good but not significant result ($p>0.05$).

Only 15 participants (3.8%) reported that they experienced side effects from the influenza vaccine. Seventeen point six percent of all had a fear of injection, and 63 patients (16.1%) were vaccine hesitant, but there was no significant difference in vaccination status ($p>0.05$).

Figure 3 shows the distributions of variables by the history of a flu-like attack in the past year. 72.6% ($n=284$) of patients reported that they had a flu attack in the past year. Seventeen point nine percent of those had been vaccinated. Although there was no anti-viral drug use or prescription, 48.6% ($n=190$) of participants used antibiotics for a respiratory tract disease last year, and 64.8% of those had a history of flu-like illness. There was a significant difference in antibiotic use between flu-like disease (-) and (+) groups ($p<0.001$). According to the chronic disease types, absence of DM and presence of asthma/COPD in patients with a flu-like (+) history in the past year was a significant finding ($p=0.01$). The number of patients with DM was lower in the flu-like history (+) group (8.5%) than in the flu-like history (-) group (16.8%). In the comparison of the previous flu-like illness status, the percentage of patients, who worried about getting the flu, believed benefits of influenza vaccine, had a mind to receive the vaccine, and knowledge of influenza vaccination period and vaccination time, was significantly higher in last

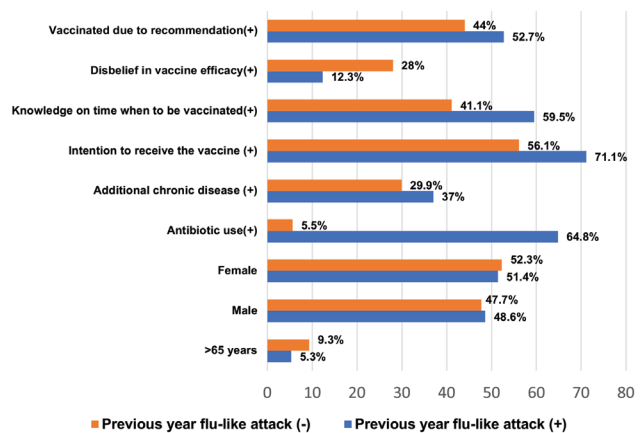


Figure 3. Evaluation of characteristics by the history of a previous year flu-like attack

year history (+) patients ($p=0.05$; $p<0.001$; $p=0.005$; $p=0.001$; $p=0.001$) respectively.

Assessment of Risk Factors by Logistic Regression

As seen in Table 2, the logistic regression analysis showed that the odds of having vaccination are 5.35 times [$p<0.001$; Odds ratio (OR): 5.35; 95% confidence interval (CI): 2.92-9.78] higher for the presence of recommendations, 5.42 times ($p=0.01$; OR: 5.42; 95% CI: 1.40-21.03) higher for having the benefit belief, and 4.18 times ($p=0.001$; OR: 4.18; 95% CI: 1.82-9.59) higher for knowing vaccination time. Our model showed that presence of recommendation, information about timing of vaccination, and belief in the benefits of the vaccine are the predictors of favorable vaccination rates, explaining with 82.6% correctness for model prediction.

Discussion

This study evaluated the status of influenza vaccination and related factors among patients who applied to a family medicine outpatient clinic for vaccination. Although 81.3% of the study population reported that vaccination was beneficial and half of the patients positively reacted when their physician recommended the vaccine, both the influenza immunization and the recommendation rates (22.5%; 25.3% respectively) were not at desirable levels

regardless of the difference in demographic characteristics; age, gender, marital status, and educational background and presence of any chronic disease. Considering that the target for influenza vaccination coverage in European countries is 75%, the result in our study is so far behind the target.

Vaccination coverage rates in adult populations remain below the targets, and outbreaks of vaccine-preventable diseases continue to occur even in countries with well-established vaccination programs (8). Vaccination must go on all the time, not only in childhood. According to the latest data in Europe, the prevalence of vaccine-preventable diseases for influenza was 44.7% for older people and 45.6% for younger adults with specific risk factors (9). In a study including 1401 people in a primary care center, the rate of last season flu vaccination was 11.7%, and the rate of patients who had no information on the influenza vaccine was 62.2% (10). In our research, half of our patients had adequate information about influenza vaccination, and 66.2% of our participants knew that vaccination should be given to everybody.

In another study of patients aged 65 years and over, the influenza immunization rate was 28.1%, and the majority of those with a chronic disease and continuous medication use received the vaccine (11). In our study, the elderly immunization rate was 36%, but the difference between vaccinated younger and older adults was not statistically significant, although there was a significant difference in the presence of recommendation. At the same time, vaccinated adults aged ≥ 65 years had lesser flu-attacks than those aged <65 years. It indicates that physicians must continue to recommend the influenza vaccine on visits.

Based on the published prevalence rates, it has been reported that there were approximately 27 to 33 million people and 428,000 health care providers at the risk for influenza infections (12). It has been shown that influenza vaccination coverage rate in 2006 was 5.9% in adults aged ≥ 65 years, 9.1% in those with DM, and 14.9% in patients with COPD, but another study performed in 2018 showed that influenza vaccination rate was 8.2% among older adults (12-14). In their cross-sectional study including 350 subjects performed in 2019, Guclu et al. (15) found that 20% of the study population were vaccinated with the influenza vaccine. In a study including 100 patients with the diagnosis of COPD, the influenza vaccination rate was found to be 40% (16). In another article, the influenza vaccination rate was 39.9%, and the participants with chronic pulmonary, heart and kidney disease had more tendency to be vaccinated (17). A case-control study investigating the effectiveness of influenza vaccine in people with asthma in Scotland over six seasons

Table 2. Logistic regression analysis of variables related with vaccination uptake

Variables	p value	OR	95% CI		Percentage correct (%)
			Lower	Upper	
Presence of recommendation	<0.001*	5.35	2.92	9.78	82.6%
Employment status (working)	0.07	1.81	0.96	3.43	
Knowledge on free payment (+)	0.34	1.35	0.73	2.50	
Anxiety for catching flu (+)	0.65	1.15	0.63	2.14	
Belief in the benefit of vaccination (+)	0.01*	5.42	1.40	21.03	
Intention to receive the vaccine (+)	0.42	1.38	0.63	3.04	
Knowledge about "what time..." (+)	0.001*	4.18	1.82	9.59	
Knowledge about "how often..." (+)	0.29	1.46	0.72	2.97	
Knowledge about "where..." (+)	0.20	0.57	0.24	1.35	

OR: Odds ratio, CI: Confidence interval
 *: a p value of <0.05 is considered statistically significant

found that influenza vaccine uptake had the potential to reduce influenza-triggered asthma attacks substantially. Vaccination was associated with an overall 55.0% risk reduction (18). In our study, there was no difference between chronic disease types for vaccination rates, and the most common disease risk group was asthma/COPD. In line with the literature, 29.7% of patients with chronic lung disease and 26.2% of patients with diabetes had an influenza immunization.

When we had a look at the flu attack rates and vaccination presence, a comparative study in the elderly from the Netherlands indicated that 18.1% of vaccinated participants and 7.6% of unvaccinated (homeopathy use and nothing use) participants had an influenza-like illness (19). In our study, 72.6% of patients reported that they had a flu-like attack in the past year, and 17.9% of those who had flu-like illnesses had been vaccinated. The number of patients with diabetes was lower in the vaccinated flu-like history (+) group than in the (-) group. It might be a result of the efficacy of vaccination, although it was not statistically significant. There was no difference in the effectiveness of vaccination between patients with other type of diseases.

Sixty-seven percent of participants who were recommended vaccines before had the intention to receive the vaccine next season. In a study investigating influenza vaccine intention behavior in patients recovering from a medically attended acute respiratory infection, it was found that 37% of 837 unvaccinated participants intended to be vaccinated the next season. The authors concluded that the best time to offer influenza vaccine in the next season was a medical visit at the time of an acute respiratory illness, especially one in which the provider suspects influenza, (20). In our study, we obtained a higher vaccine intention rate (71.1%) among patients with a history of flu-like illness (including acute respiratory infection) than in those with a negative history (56.1%).

This study showed that the rate of side effects associated with the previous vaccine in all life was only 3.8% of all. In a study including 300 individuals visiting family medicine centers in Saudi Arabia, 7.7% of subjects reported having experienced side-effects from the influenza vaccine (21). We observed that side-effect experience, fears about side-effect, injection anxiety, and vaccine hesitancy were not a statistically significant barrier to vaccination acceptance in our study sample. It was an unexpected result, while the last socio-cultural trend was growing vaccine hesitancy.

Even doctors can be vaccine-hesitant. In a study conducted in 2014, 14% of French general practitioners were found to have doubts regarding the utility and/or safety of various vaccines (e.g., vaccines against flu and against hepatitis B, and those containing aluminum), and

20% considered that children were vaccinated against too many diseases. Across the world, the development of the Internet has given antivaccine activists new tools to organize and reach wider audiences (22,23). Fortunately, internet was the least common source of information about vaccination in our study population (1.5%), and doctors were the most powerful source of information (89%). Another result that emerged in the study was that since the majority of recommendations come from physicians, a vaccine-hesitant doctor may increase vaccine hesitancy. So, mandatory vaccination of healthcare professionals would be a part of government health policy in the future.

In a study from Saudi Arabia, it was reported that barriers to vaccination included a desire to avoid medication, the fact that vaccination was not obligatory, concerns about the side-effects of the vaccine, the belief that one was at low risk of acquiring influenza, and the idea that influenza was a simple disease with no need for prevention (21). In England, despite previous campaigns and the latest flu plan initiative by the Department of Health and Social Care, Public Health England, and NHS England, which is designed to increase flu vaccine uptake among frontline health professionals, only 61% of healthcare staff in England have received the flu jab this flu season and the Government is considering making the vaccination mandatory (24). Immune healthcare workers would protect themselves and act as a barrier against the spread of infections and maintain healthcare delivery during outbreaks, but their vaccine uptake rates have often been low. In order to achieve adequate immunization rates in healthcare workers, mandatory vaccination policies are occasionally implemented by healthcare authorities, but such policies have raised considerable controversy (25). While the level of influenza vaccination is not satisfactory even among healthcare workers, how can vaccination rates increase in the normal population without implementation of mandatory flu vaccination?

Physician's recommendation has been reported to have a positive effect on vaccination rate (73%) (26). As we observed in our study, the power of recommendation on vaccine uptake was 5.35 times higher in recommendation (+) group than that of the (-) group.

The primary physician who can give information about the benefits of the vaccination and the vaccine time-period information is a family physician. Health policies about primary care centers and family medicine will be beneficial for both vaccination and other disease prevention and protection strategies. Mandatory vaccination is controversial, but the strength of the recommendation is clear.

Study Limitations

Firstly, short and inadequate communication between doctors and patients due to time constraints and performance anxiety might have effects on vaccine recommendations in clinical practice. Secondly, face-to-face surveys may cause a bias on a patient-doctor interview that may cause psychological pressure for the ideal response rather than personal response. Thirdly, we asked patients flu attack history with describing symptoms of acute respiratory infection or flu-like illness but could not check with laboratory tests for influenza. The last limitation was the vaccine name. It was difficult to explain that the influenza vaccine means the flu vaccine as widespread informal use.

Conclusion

This study indicated that half of the patients recommended by a health professional had received the influenza vaccine. As a result, if we can combine a doctor's recommendation with a patient belief of the vaccine's benefit and information about the timing of vaccination (month), we can increase the rates of disease prevention and protection by successful vaccination. The findings of this cross-sectional study can be used to improve influenza vaccination strategies on a national basis.

Authorship Contributions

Concept: M.M.B., O.B. Design: M.M.B., O.B. Data Collection or Processing: M.M.B., O.B., E.T., S.G.D., H.K.A., R.A. Analysis or Interpretation: M.M.B., O.B. Literature Search: M.M.B., O.B., E.T., S.G.D., H.K.A., R.A. Writing: M.M.B., O.B.

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

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

References

- Potter CW. A history of influenza. *Journal of applied microbiology* 2001;91:572-9.
- Blasi F, Aliberti S, Mantero M, et al. Compliance with anti-H1N1 vaccine among healthcare workers and general population. *Clinical Microbiology and Infection* 2012;18:37-41.
- Tokuc B. Which Threats to Global Health Pose a Problem for Turkey's Health? *Balkan medical journal* 2019;36:152.
- Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2019-20 influenza season. *MMWR Recommendations and Reports* 2019;68:1.
- Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobioloji Uzmanlık Derneği Erişkin Bağışıklama Rehberi Çalışma Grubu (EKMUD) - Erişkin Bağışıklama Rehberi-2019. Vol 2019. <https://www.ekmud.org.tr/haber/264-turkiye-ekmud-eriskin-bagisiklama-rehberi>
- McLaughlin JM, McGinnis JJ, Tan L, et al. Estimated human and economic burden of four major adult vaccine-preventable diseases in the United States, 2013. *The journal of primary prevention* 2015;36:259-73.
- Ozawa S, Portnoy A, Getaneh H, et al. Modeling the economic burden of adult vaccine-preventable diseases in the United States. *Health Affairs* 2016;35:2124-32.
- Ozisik L, Tanriover MD, Rigby S, et al. ADVICE for a healthier life: Adult Vaccination Campaign in Europe. *European journal of internal medicine* 2016;33:14-20.
- Prevention ECfD, Control. Seasonal influenza vaccination and antiviral use in Europe-Overview of vaccination recommendations and coverage rates in the EU Member States for the 2013-14 and 2014-15 influenza seasons. Stockholm: ECDC 2016.
- Aksakal FNB, Koçak C, Dikmen AU, et al. Ankara'da Aile Sağlığı Merkezlerine Başvuran 18 Yaş Üstü Kişilerin Erişkin Aşılmasına İlişkin Bilgi, Tutum ve Davranışlarının Araştırılması. *FLORA* 2018;23:124-34.
- Bal H, Börekçi G. Mersin ilindeki bir aile sağlığı merkezine kayıtlı altmış beş yaş ve üstü bireylerin erişkin aşılama durumları ve etkileyen faktörler. *İstanbul Med J* 2016;17:121-30.
- Ciblak MA, Platformu G. Influenza vaccination in Turkey: prevalence of risk groups, current vaccination status, factors influencing vaccine uptake and steps taken to increase vaccination rate. *Vaccine* 2013;31:518-23.
- İlhan B, Bakkaloğlu OK. Vaccination rates in geriatric outpatient clinic in gaziantep Dr. Ersin Arslan training and research hospital. *Haseki Tıp Bülteni* 2019;57:75.
- Biberoğlu K, Biberoğlu S, Özbakkaloğlu M. Haydi büyükler aşıya. *Actual Med* 2006;14:18-26.
- Guclu OA, Demirci H, Ocakoglu G, et al. Relationship of pneumococcal and influenza vaccination frequency with health literacy in the rural population in Turkey. *Vaccine* 2019;37:6617-23.
- Erer OF, Karadeniz G, Gazibaba D, et al. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Aşılama; Gerçekten Yaptırıyor muyuz? *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 2013;27:31-40.
- Coşkun FO, Sargın M. Aile hekimliği polikliniğine başvuran 65 yaş ve üstü kişilerde aşılanma sıklığı ve farkındalığı. *Ankara Medical Journal* 2018;18:1-13.
- Vasileiou E, Sheikh A, Butler CC, et al. Seasonal influenza vaccine effectiveness in people with asthma: a national test-negative design case-control study. *Clinical Infectious Diseases* 2019.
- Hasselaar G, van Nijnatten W, Golden I. A Pilot Study into the Comparative Effectiveness and Safety in the Elderly of a Homeopathic Flu Prophylaxis and the Regular Flu Vaccination in the Netherlands. *Homeopathic Links* 2016;29:120-6.

20. Nowalk MP, Balasubramani G, Zimmerman RK, et al. Influenza Vaccine Intention After a Medically Attended Acute Respiratory Infection. *Health promotion practice* 2019;20:539-52.
21. Sagor KH, AlAteeq MA. Beliefs, attitudes and barriers associated with the uptake of the seasonal influenza vaccine among patients visiting primary healthcare clinics. *Saudi medical journal* 2018;39:690.
22. Ward JK, Peretti-Watel P, Bocquier A, et al. Vaccine hesitancy and coercion: all eyes on France. *Nature immunology* 2019;20:1257-9.
23. Verger P, Collange F, Fressard L, et al. Prevalence and correlates of vaccine hesitancy among general practitioners: a cross-sectional telephone survey in France, April to July 2014. *Eurosurveillance* 2016;21.
24. Ghasper A. Should influenza vaccination be mandatory for healthcare staff? *British Journal of Nursing* 2020;29:120-1.
25. Galanakis E, Jansen A, Lopalco PL, et al. Ethics of mandatory vaccination for healthcare workers. *Eurosurveillance* 2013;18:20627.
26. Egici MT, Taş BG, Özkara fakılı MA, et al. Evaluation of Factors Affecting Adult Immunization. *The Medical Journal Of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital* 2018;58:128-32.



Postoperative Blood Pressure Could Be a Modifiable Risk Factor for Acute Kidney Injury After Coronary Bypass Surgery

Postoperatif Kan Basıncı Koroner Baypas Cerrahisi Sonrası Gelişen Akut Böbrek Hasarının Düzenlenebilir Bir Risk Faktörü Olabilir

Doğan Kahraman, Ozan Emiroğlu*

Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Gaziantep, Turkey

*Doktor Burhan Nalbantoğlu Hospital, Clinic of Cardiovascular Surgery, Lefkoşe, Turkish Republic of Northern Cyprus

Abstract

Aim: Acute kidney injury (AKI) is a common complication associated with coronary surgery. This study aims to define perioperative modifiable risk factors for AKI development.

Methods: We prospectively observed perioperative parameters, laboratory tests, and outcome variables of 319 consecutive patients. The patients were divided into groups according to on-pump or off-pump coronary bypass.

Results: The off-pump patients were older (65.15±9.247 years vs 60.81±9.659; p=0.001) but the frequency of AKI development was similar between the groups (22% vs 19.9%, p=0.659). Preoperative hypertension, advanced age, high body weight, and prolonged cross-clamp time were associated with postoperative AKI, but postoperative high blood pressure and higher ejection fraction were likely to be protective against AKI development. Expected in-hospital survival in a patient developing AKI after off-pump surgery was better than those with on-pump surgery (88.9% and 84.6%, respectively; p<0.001)

Conclusion: Managing postoperative blood pressure according to preoperative level could have the potential to reduce AKI incidence.

Keywords: Off-pump coronary artery bypass, acute kidney injury, blood pressure

Öz

Amaç: Akut böbrek hasarı (ABH) koroner cerrahi sonrası sık görülebilen bir komplikasyondur. Bu çalışma ABH gelişimi ile ilişkili perioperatif değiştirilebilir risk faktörlerini tanımlamayı amaçlamaktadır.

Yöntemler: Ardışık 319 hastanın perioperatif parametrelerini, laboratuvar testleri ve sonuç değişkenlerini prospektif olarak gözlemledik. Gruplar pompalı veya pompasız koroner bypass'a göre ayrıldı.

Bulgular: Pompasız koroner baypas hastaları daha yaşlıydı (65,15±9,247 ve 60,81±9,659; p=0,001), ancak ABH gelişim sıklığı her iki grupta benzerdi (%22 ve %19,9; p=0,659). Preoperatif hipertansiyon, yaş, yüksek vücut ağırlığı ve kros klemp süresi, postoperatif ABH ile ilişkiliydi, ancak postoperatif yüksek kan basıncı ve yüksek ejeksiyon fraksiyonunun ABH gelişimine karşı koruyucu faktörler olarak belirlendi. Postoperatif dönemde ABH gelişen bir hasta grubunda, pompasız ameliyatı sonrası hastane-sağkalımı, pompa ile baypas ameliyatı yapılanlara göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla %88,9 ve %84,6; p<0,001).

Sonuç: Postoperatif kan basıncının preoperatif seviyeye göre yönetilmesi ABH gelişimini azaltma potansiyeline sahiptir.

Anahtar Sözcükler: Pompasız koroner arter baypası, akut böbrek hasarı, kan basıncı

Introduction

Acute kidney injury (AKI) after cardiac surgery is highly prevalent and is responsible for serious complications (1). Its incidence changes from 5% to 40% depending

on various definitions (1-3). Even small increases from baseline in the serum creatinine (sCr) after cardiac surgery have been proposed to be associated with increased postoperative mortality (4,5). It is unlikely that a single etiologic factor would cause perioperative AKI but it is

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Doğan Kahraman, Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Gaziantep, Turkey
Phone: +90 342 360 60 60 E-mail: drdogankahraman@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-8864-7065

Received/Geliş Tarihi: 27 September 2019 **Accepted/Kabul Tarihi:** 08 March 2020

©Copyright 2020 by The Medical Bulletin of Istanbul Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2020 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

rather a consequence of multiple and interactive pathways. The proposed risk factors, (ie. diabetes, age, chronic renal failure) are mostly constitutional and non-modifiable, therefore, have a limited significance in clinical practice (6). The favorable effect of off-pump coronary bypass (OPCAB) on renal injury is still controversial and various studies have compared outcomes between off-pump and on-pump coronary surgery (7). Though mostly retrospective, some reports indicated that AKI might be seen more frequently with on-pump coronary bypass (ONCAB), while others suggested that the difference between the procedures was not significant (6-8). Additionally, the preference of the surgeon between off-pump and on-pump surgery may change with preoperative risk factors such as comfort for distal anastomosis, ejection fraction, adverse outcomes related to cardiopulmonary bypass (CPB), etc.

Perioperative modifiable risk factors were scantily studied prospectively. This study aims to define perioperative hemodynamic parameters associated with AKI and to test the cumulative effect of CPB on mortality outcome related to kidney injury.

Methods

This observational study was approved by the institutional ethics committee of our hospital (Kavaklıdere Umut Hospital) at May 3rd 2012 (no: 2012/5-2). We prospectively analyzed the perioperative data of consecutive patients who underwent isolated coronary bypass grafting (CABG) between April 2012 and February 2013. Patients with end-stage renal disease with or without dialysis, sCr over 2.5 mg/dL, concomitant aorta or valve surgery, and history of previous cardiac surgery were excluded. Informed consent was obtained from each patient and data analysis was conducted according to the declaration of Helsinki. The decision of on-pump or off-pump surgery was based on the preference of the surgeon, and a total of 319 patients were included (123 OPCAB patients and, 196 ONCAB patients). Preoperative demographic variables, laboratory test, hemodynamic parameters, arterial blood gas analysis, volume supplementation during fasting period, blood product use, number of bypass grafts, least urine yielded for 6-, 12- and 24-hr periods, and the results of surgery were recorded in a distinct follow-up chart for gathering data. Intraoperative hemodynamics with postoperative variables that can change the primary outcome of AKI was also followed for analysis.

Assessment of Acute Kidney Injury

AKI diagnosis was assessed according to the Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria (9). The last sCr value measured before surgery was defined as the baseline level. Presence and stages of new-onset AKI were calculated for each patient using baseline and the highest postoperative

sCr level during the hospital stay. Urine volume/kg/hr was also calculated for the AKIN criterion by considering least urine harvest for 6 and 12 consecutive hours within the first 48 hours postoperatively. AKI is defined as an increase in sCr by ≥ 0.3 mg/dL within 48 hours; or an increase in sCr to ≥ 1.5 times baseline, which is known or presumed to have occurred within the preceding seven days; or a urine volume < 0.5 mL/kg/h for 6 hours.

Surgical Techniques

All patients were operated through a median sternotomy. Graft preparation was followed by heparin bolus of 100-150 U/kg for OPCAB and 300 U/kg for ONCAB patients. Aorticaval cannulation, CPB induction and cross-clamping were performed sequentially. The left internal thoracic artery was anastomosed only to the left anterior descending artery (LAD). The order of the anastomosis was the right coronary artery, the left circumflex, and the left anterior descending branch. The rectal temperature was kept between 30 °C and 33 °C. The cross clamp was removed early after finishing distal bypasses and a side clamp was used for proximal anastomoses. CPB was terminated after checking distal anastomoses. Thoracic drains were inserted and the sternum was closed after ensuring bloodless surgical field.

In OPCAB surgery, exposure of target coronary artery and motionless surgical field required deep pericardial stay sutures and/or commercially available stabilizers. LIMA-to-LAD anastomosis was achieved first and this was subsequently followed by revascularization of the right coronary artery and left circumflex artery. Silicone rubber loops were routinely used before performing the relevant coronary anastomosis. Heparin bolus was not reversed, and sternum was closed after checking for bleeding.

Statistical Analysis

Continuous variables with normal distribution were expressed as mean \pm standard deviation and those without normal distribution as median (minimum-maximum). Categorical variables were expressed as number and percentage. To define significance level of differences between the groups, data were examined using the chi-square test or Fisher's exact test for dichotomous data, or Student's t-test and the Mann-Whitney u test for perioperative continuous data whenever appropriate. The repeated measures ANOVA test was used to evaluate the changes in systolic blood pressure (SBP) in 3 different times after stratifying patients according to AKI development. We used Spearman's correlation coefficient to identify which variables were associated with AKI and among these variables with a p value of < 0.20 , we selected covariates in binary logistic regression analysis considering known risk factors or relationships to hemodynamics perioperatively

to determine independent risk factors for AKI. To avoid over-fitting of the model, we allowed a maximum of one variable per each 10 events. Model calibration was assessed using the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test. A two-sided p value of <0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using the SPSS software, version 22.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

Results

Of 341 patients enrolled, 22 were excluded from the analysis, because the patients had end-stage kidney

disease requiring dialysis (n=3), or had a history of cardiac surgery (n=6), or ONCAB with concomitant valve or aorta surgery (n=13). Three hundred nineteen patients (253 male and 66 female) with a mean age of 66.249±9.71 years remained in this study. Except for older age in the OPCAB group (p<0.01), the baseline characteristics of both groups and the laboratory findings were similar as shown in Table 1.

Results of univariate analysis of intraoperative variables are presented in Table 2 in which operative time was longer and number of patients needing transfusion and

Table 1. Preoperative demographics, laboratory tests and hemodynamic parameters of both groups

Preoperative parameters	OPCAB group (n=123)			ONCAB group (n=196)			p
	n (%)	Mean ± SD	Mean (min-max)	n (%)	Mean ± SD	Mean (min-max)	
Age (yr)	-	65.15±9.25	-	-	60.81±9.66	-	0.001
Geriatric (≥65 yr)	54 (43.9)	-	-	59 (30.1)	-	-	0.012
Body weight (kg)	-	80.76±8.93	-	-	80.83±9.13	-	0.948
Gender							
Male	94 (76.4)	-	-	159 (81.8)	-	-	0.313
Female	29 (23.6)	-	-	37 (18.9)	-	-	
Hypertension	67 (54.5)	-	-	112 (57.1)	-	-	0.640
ARB/ACEI use	24 (19.5)	-	-	43 (21.9)	-	-	0.605
Diabetes Mellitus	65 (52.8)	-	-	98 (50)	-	-	0.621
Metformin use	29 (23.6)	-	-	50 (25.5)	-	-	0.697
Cerebrovascular event	3 (2.4)	-	-	0	-	-	0.056
Ejection fraction (%)	-	54.27±8.53	-	-	52.86±9.80	-	0.192
CHF	10 (8.1)	-	-	17 (8.7)	-	-	0.865
Atrial arrhythmia	6 (4.9)	-	-	12 (6.1)	-	-	0.639
Ventricular arrhythmia	4 (3.3)	-	-	3 (1.5)	-	-	0.436
Emergent surgery	7 (5.7)	-	-	6 (3.1)	-	-	0.248
BUN (mg/dL)	-	17.54±4.80	-	-	18.66±8.04	-	0.163
sCr (mg/dL)	-	0.96±0.29	-	-	0.99±0.25	-	0.359
EGFR (mL/min/1.73m ²)	-	79.57±23.32	-	-	78.45±20.41	-	0.317
Urine Alb/Crea ratio	-	24.76±17.34	-	-	27.58±19.65	-	0.188
Spot Urine protein (mg/dL)	-	-	0.14 (0.01-1.17)	-	-	0.12 (0.01-1.53)	0.550
pH	-	7.46±0.58	-	-	7.45±0.45	-	0.496
pO ₂ (mmHg)	-	74.2±23.6	-	-	71.7±20.3	-	0.310
pCO ₂ (mmHg)	-	33.7±6.4	-	-	34.7±4.8	-	0.097
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	-	23.64±4.23	-	-	24.70±3.55	-	0.160
Sodium (mEq/L)	-	141.2±3.8	-	-	141.3±3.7	-	0.858
Potassium (mEq/L)	-	4.21±0.48	-	-	4.21±0.50	-	0.391
Hematocrit (%)	-	40.08±5.19	-	-	40.27±4.46	-	0.733
Total protein (mg/dL)	-	6.93±0.66	-	-	6.99±0.66	-	0.362
Albumin (mg/dL)	-	3.74±0.44	-	-	3.81±0.40	-	0.105
CRP (mg/L)	-	13.12±8.93	-	-	12.16±6.88	-	0.285
Highest systolic BP (mmHg)	-	125.66±19.98	-	-	126.63±18.32	-	0.659
Lowest Systolic BP (mmHg)	-	101.8±14.0	-	-	103.1±14.6	-	0.410
Volume supplement (mL)	-	1124±458	-	-	1088±417	-	0.468

OPCAB: Off-pump coronary bypass, ONCAB: On-pump coronary bypass, ARB/ACEI: Angiotensin receptor blocker/Angiotensin converting enzyme inhibitor, CHF: Congestive heart failure, BUN: Blood-urea-nitrogen, sCr: Serum creatinine, EGFR: Estimated glomerular filtration rate, Alb/Crea: Albumin/Creatinine, PO₂: Partial oxygen pressure, PCO₂: Partial carbon dioxide pressure, HCO₃⁻: Bicarbonate, CRP: C-reactive protein, BP: Blood pressure, SD: Standard deviation, n: Number

the number of grafts used were significantly higher in ONCAB patients ($p<0.05$). Approximately 20% of patients developed AKI within 2 days, and 40% of them kept remaining in stage 1 according to the AKIN criteria until discharge from hospital (Table 3). ONCAB group had more revision, more wound infection, more transfusion, and longer hospital stay.

The evaluation of the perioperative parameters of patients with AKI is presented in Table 4. Advanced age made a significant difference as an important risk factor in the OPCAB group (70.93 ± 7.36 vs 63.36 ± 9.03 , $p=0.001$). Operative time was also longer in the ONCAB group as expected. In the repeated measures ANOVA test performed by stratifying the patients according to the development of AKI; SBP significantly decreased in all patients during the postoperative period. However, in the group developing AKI, the SBP decreased significantly more than in the group without AKI ($p=0.001$, Figure 1).

The following variables were significantly associated with AKI in Spearman correlation analysis: age, body weight, ejection fraction, preoperative and postoperative highest SBP, Diabetes Mellitus, preoperative blood-urea-nitrogen, preoperative and postoperative creatinine, intraoperative O_2 saturation, postoperative C-reactive protein (CRP), postoperative albumin level, and urinary protein level. Besides these variables, operative time, cross-clamp time, and the number of packed blood transfusions were likely to increase the incidence of AKI (7). However, since urine output and creatinine levels were involved in the diagnosis of AKI, we thought creatinine and urine output to be clearly inappropriate for a risk factor to be analyzed by multivariate analysis considering model over-fitting. We added the 17 variables

step by step into binary logistic regression analysis. Binary logistic regression analysis identified older age, higher body weight, preoperative high blood pressure, postoperative high CRP, operative time and cross-clamp time as independent risk factors for AKI (Table 5). However, high ejection fraction and high postoperative systolic BP were likely to be protective against AKI

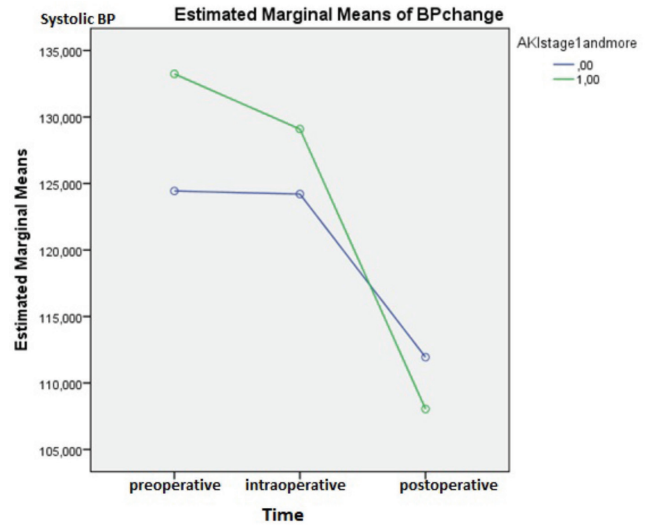


Figure 1. The schematic presentation of perioperative changes in systolic blood pressure after stratifying the patients according to AKI development. The repeated measures ANOVA test shows that both groups show significant decrease postoperatively ($p<0.01$), and also AKI patients have more prominent decrease ($p<0.01$). [Repeated measures ANOVA: Mapuchly's sphericity test; $p=0.001$, Greenhouse-Geisser $p=0.020$ Partial eta squared= 0.013 , p value between the groups <0.001 , p value within the groups <0.001]

AKI: Acute kidney injury, BP: Blood pressure

Intraoperative parameters	OPCAB group (n=123)			ONCAB group (n=196)			p
	n (%)	Mean \pm SD	Mean (min-max)	n (%)	Mean \pm SD	Mean (min-max)	
Systolic BP at induction of anesthesia (mmHg)	-	109.4 \pm 23.7	-	-	108.35 \pm 24.9	-	0.714
Diastolic BP at induction of anesthesia (mmHg)	-	61.7 \pm 14.1	-	-	63.9 \pm 14.7	-	0.190
Heart rate at induction of anesthesia (bpm)	-	72.7 \pm 14.5	-	-	74.3 \pm 15.2	-	0.352
Operation time (min)	-	157.25 \pm 38.9	-	-	204.57 \pm 56.56	-	0.001
Cross-clamp time (min)	-	0	-	-	51.19 \pm 17.67	-	-
Patient needed transfusion	53 (43.1)	-	-	146 (74.5)	-	-	0.001
New arrhythmia	38 (30.9)	-	-	50 (25.5)	-	-	0.295
Lowest systolic BP (mmHg)	-	62.93 \pm 17.95	-	-	58.13 \pm 17.46	-	0.019
Lowest diastolic BP (mmHg)	-	37.88 \pm 11.98	-	-	39.86 \pm 12.52	-	0.162
Lowest O_2 saturation (%)	-	-	96 (86-100)	-	-	96 (84-100)	0.116
Number of graft	-	-	2 (1-3)	-	-	4 (2-5)	0.001

OPCAB: Off-pump coronary bypass, ONCAB: On-pump coronary bypass, BP: Blood pressure, O_2 : Oxygen, SD: Standard deviation, n: Number

development. The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test showed an adequate performance of the predictive model ($X^2=21,155$, $p=0.007$).

We further performed Kaplan-Meier survival analysis by putting a stratum of type of surgery. Overall estimated

survival during hospital stay was 97.2%. However, estimated survival for OPCAB patients who developed AKI was significantly higher than for ONCAB patients with AKI (88.9% and 84.6% respectively, $X^2=36.412$; $p<0.001$) (Figure 2).

Postoperative variables	OPCAB group (n=123)			ONCAB group (n=196)			p
	n (%)	Mean \pm SD	Mean (min-max)	n (%)	Mean \pm SD	Mean (min-max)	
\geq Stage 1 AKI at first 48 hr	27 (22)	-	-	39 (19.9)	-	-	0.659
AKI stages at discharge	-	-	-	-	-	-	0.044
Stage 1	12 (9.8)	-	-	12 (6.1)	-	-	-
Stage 2	2 (1.6)	-	-	0	-	-	-
Stage 3	2 (1.6)	-	-	0	-	-	-
Oliguria	19 (15.4)	-	-	14 (7.1)	-	-	0.018
Anuria	5 (4.1)	-	-	2 (1)	-	-	0.112
Volume suppl/1 st day (mL)	-	3575 \pm 814	-	-	3502 \pm 684	-	0.393
Least urine for 6 hr (mL)	-	-	450 (175-850)	-	-	420 (150-830)	0.801
Least urine for 12 hr (mL)	-	-	1075 (400-2000)	-	-	1050 (530-1900)	0.997
Urine volume /1 st day (mL)	-	2586 \pm 862	-	-	2516 \pm 762	-	0.450
Urine mL/kg/hr within 1 st day	-	1.37 \pm 0.56	-	-	1.34 \pm 0.58	-	0.608
Inotrope infusion (n)	43(35)	-	-	70 (35.7)	-	-	0.891
Vasodilator infusion (n)	70 (56,9)	-	-	92 (46.9)	-	-	0.083
Lowest systolic BP (mmHg)	-	94.14 \pm 19.18	-	-	93.70 \pm 21.23	-	0.854
Highest systolic BP (mmHg)	-	139,0 \pm 27,2	-	-	139.0 \pm 23.3	-	0.977
Hypotensive attack (n)	11(9,1)	-	-	30(15,3)	-	-	0.109
BUN (mg/dL)	-	20.98 \pm 6.94	-	-	22.37 \pm 8.47	-	0.145
sCr (mg/dL)	-	1.07 \pm 0.65	-	-	1.11 \pm 0.48	-	0.514
BUN at discharge (mg/dL)	-	20.71 \pm 7.78	-	-	22.58 \pm 10.34	-	0.087
sCr at discharge (mg/dL)	-	0.96 \pm 0.29	-	-	0.99 \pm 0.25	-	0.359
Total protein (mg/dL)	-	5.26 \pm 0.66	-	-	5.24 \pm 0.61	-	0.789
Albumin (mg/dL)	-	2.65 \pm 0.32	-	-	2.66 \pm 0.37	-	0.674
Hematocrit (%)	-	27.33 \pm 3.60	-	-	27.26 \pm 5.31	-	0.891
CRP (mg/L)	-	15.97 \pm 7.47	-	-	16.34 \pm 6.81	-	0.631
pH	-	7.44 \pm 0.58	-	-	7.43 \pm 0.75	-	0.141
pO ₂ (mmHg)	-	100.3 \pm 43.0	-	-	101.0 \pm 41.1	-	0.874
pCO ₂ (mmHg)	-	36.3 \pm 8.2	-	-	37.9 \pm 6.1	-	0.048
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	-	26.84 \pm 3.44	-	-	27.19 \pm 3.67	-	0.391
Na (mEq/L)	-	140.4 \pm 3.8	-	-	139.9	-	0.328
K (mEq/L)	-	4.04 \pm 0.48	-	-	4.02 \pm 0.44	-	0.685
Total transfusion (pac)	-	-	1 (0-5)	-	-	1 (0-7)	0.001
Revision	6 (4.9)	-	-	20 (10.2)	-	-	0.091
Wound infection	4 (3.3)	-	-	26 (13.3)	-	-	0.030
Readmission	6 (4.9)	-	-	30 (15.3)	-	-	0.004
Exitus	3 (2.4)	-	-	6 (3.1)	-	-	1
Postoperative hospital-stay (day)	-	-	5(4-9)	-	-	8.5 (4-24)	0.001

OPCAB: Off-pump coronary bypass, ONCAB: On-pump coronary bypass, AKI: Acute kidney injury, BUN: Blood-urea-nitrogen, sCr: Serum creatinine, CRP: C-reactive protein, pO₂: Partial oxygen pressure, pCO₂: Partial carbon dioxide pressure, HCO₃⁻: Bicarbonate, Na: Sodium, K: Potassium, SD: Standard deviation, n: Number, BP: blood pressure

Discussion

AKI is an abrupt loss of kidney function characterized by an increase in sCr and regulated by a hyper-inflammatory state (10). Postoperative AKI is associated with increased in-hospital mortality and with significant readmission rate (11-13). Its incidence in patients with isolated CABG varies between 10% and 48.8% and, dialysis in an early postoperative period increases the risk of mortality up to 80% (14-16). Recent studies have focused on the pathogenesis of AKI, but these have provided only a little innovative contribution to our clinical treatment strategy (14-17). Male gender, Diabetes Mellitus, age, hypertension, previous kidney disease, and poor EF are common risk factors (7). These risk factors are substantial and non-modifiable, but their clinical significance is limited.

Moreover, these non-modifiable risk factors might be curtaining the modifiable factors. There are accumulated reports in the literature to prove the association between demographic parameters and AKI development but patients' hemodynamics poses modifiable factors and may affect renal function acutely. However, hemodynamic factors have been rarely studied. We hypothesized some potentially modifiable predictors from previous studies and attenuated the influence of the confounding factors such as demographics and baseline clinical parameters by limiting patient selection criteria (12,14,15,17,18). In clinical practice, the accurate risk prediction of AKI can help us identify high-risk patients for more effective prevention and timely treatment.

The present study revealed that the incidence of AKI after OPCAB and ONCAB surgeries are 22% and 19.9%, respectively. Amongst these patients, 3.5% needed renal replacement therapy, and the mortality rate was 13.6%. The results of this study demonstrated that age, body weight, EF, preoperative hypertension, operative time, cross-clamp time, and postoperative systolic BP were associated with development of AKI. Amongst these, the cross-clamp time was the most powerful independent risk factor ($rr=5.3$), since it indirectly reflects the CPB that is a non-physiologic condition set for ONCAB.

In the isolated CABG cohort, the preoperative highest systolic BP was evaluated to discriminate patients with uncontrolled hypertension and it was found to be a risk factor, whereas postoperative highest BP was protective against AKI. We think that patients with uncontrolled hypertension are more likely to have a decreased arterial elasticity and propensity for atherosclerosis, which would aggravate hypoperfusion during the postoperative period. Concordantly, several previous studies have shown that BP reduction was associated with an increased incidence of AKI in patients with acute decompensated heart failure (19-22). Indeed, our patient cohort was not decompensated heart failure but cross-clamping in ONCAB and localized myocardial ischemia during OPCAB might potentially result in temporarily altered ventricular function (23-26). Frequent use of inotropes and antihypertensive infusion to stabilize BP within optimal levels reflects abrupt changes in hemodynamic parameters together with cardiac functions, though ideal levels of BP may change individually and among different clinics. Maintaining the optimum cardiac output is an important aspect of preventing AKI, especially for vasopressor-dependent patients (24,26). Although mean arterial pressure has played an important role in preventing AKI in previous trials, there is little evidence showing that instant systolic BP actually reflects renal perfusion. Postoperative BP change makes a significant difference in patients with AKI

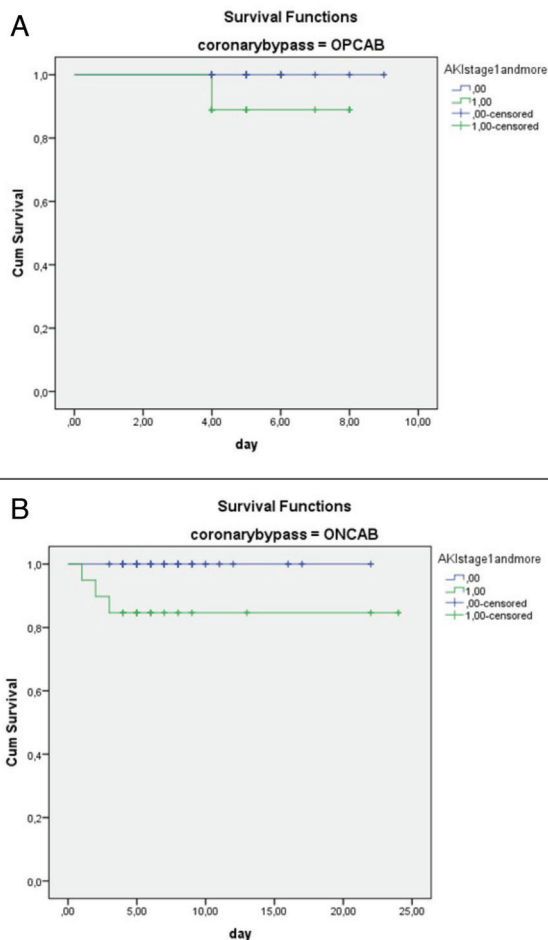


Figure 2. Demonstration of in-hospital survival after putting stratum of surgery types within the Kaplan-Meier analysis. The patients developing \geq Stage 1 AKI postoperatively had better survival rate after having OPCAB (A) than those undergoing ONCAB surgery (B)
 OPCAB: Off-pump coronary bypass, ONCAB: On-pump coronary bypass, AKI: Acute kidney injury

Table 4. The perioperative biochemical and hemodynamic parameters of patients who developed AKI postoperatively

AKI developing patients	OPCAB group (n=27)		ONCAB group (n=39)		p
	Mean ± SD	Mean (min-max)	Mean ± SD	Mean (min-max)	
Age (yr)	70.93±7.36	-	63.36±9.03	-	0.001
Body weight (kg)	85.89±8.04	-	85.05±8.70	-	0.693
Preoperative systolic BP (mmHg)	135.9±24.2	-	131.4±20.1	-	0.410
Preoperative BUN (mg/dL)	-	18 (13-27)	-	19 (12-64)	0.036
Preoperative creatinin (mg/dL)	-	0.9 (0.5-1.5)	-	1.1 (0.7-2.1)	0.139
Preoperative pH	7.46±0.06	-	7.44±0.04	-	0.143
Preoperative Na (mEq/L)	141.7±4.69	-	140.6±4.36	-	0.354
Preoperative K (mEq/L)	4.21±0.33	-	4.32±0.51	-	0.306
Preoperative albümin (mg/dL)	3.8±0.30	-	3.7±0.47	-	0.592
Intraoperative systolic BP (mmHg)	117.1±36.12	-	113.9±27.5	-	0.057
Operation time (min)	-	152 (50-215)	-	208 (92-370)	0.001
Postoperative systolic BP (mmHg)	111.9±15.1	-	113.9±27.5	-	-
Postoperative BUN (mg/dL)	-	25 (19-35)	-	28 (16-57)	0.364
Postoperative creatinin (mg/dL)	-	1.4 (0.9-3.6)	-	1.5 (1-3.8)	0.651
Postoperative pH	7.44±0.57	-	7.47±0.74	-	0.330
Postoperative Na (mEq/L)	140.1±2.89	-	140.2±3.81	-	0.961
Postoperative K (mEq/L)	4.07±0.39	-	4.08±0.45	-	0.908
Postoperative albümin (mg/dL)	2.53±0.26	-	2.62±0.36	-	0.274

OPCAB: Off-pump coronary bypass, ONCAB: On-pump coronary bypass, BUN: Blood-urea-nitrogen, SD: Standard deviation, Na: Sodium, K: Potassium, BP: blood pressure

Table 5. The factors that had a significant correlation with AKI were analyzed for possible predictive effect on the development of postoperative AKI. Eight factors having significant predictive value with regression analysis are demonstrated

	Spearman correlation		Binary logistic regression		
	CC	p	RR	95%CI	p
Age	0.197**	0.000	1.084	1.026-1.145	0.004
EF	-0.099	0.077	0.934	0.883-0.987	0.015
Body weight	0.261**	0.000	1.202	1.129-1.280	0.000
Preoperative highest BP	0.169**	0.003	1.038	1.015-1.061	0.001
Postoperative CRP	0.181**	0.001	1.064	1.009-1.123	0.023
Postoperative highest BP	-0.043	0.440	0.974	0.949-1.000	0.049
Operation time	0.246**	0.000	1.002	1.001-1.003	0.000
X-clamp time	0.080	0.156	5.347	1.245-22.727	0.024

AKI: Acute kidney injury, CC: Correlation coefficient, RR: Relative risk, CI: Confidence interval, EF: Ejection fraction, BP: Blood pressure, CRP: C-reactive protein
Model summary: (-2 Log likelihood=178.724) (Cox&Snell R2=0.357). Hosmer-Lemeshow:X2=21.155 and p=0.007

(Figure 1). Considering the gap in the slope of decrease, there might be 2-way inference. First, as seen in Figure 1, the mean preoperative BP in patients who developed AKI was higher than in those who did not. It can be thought that perioperative normalization of BP in these patients poses a risk for the development of AKI. Or, keeping the BP low in the postoperative period due to fear of excessive bleeding without considering the preoperative BP may be thought to increase the risk of developing AKI.

Some studies suggest that CPB time is an important contributor to postoperative renal dysfunction (27). However, we used the cross-clamp time to compare

the purifying effect of elective on-pump and off-pump coronary surgeries in which cross-clamp time has a significant correlation with CPB time and operative time (27,28). An increase in cross-clamp time prolongs hypoperfusion of renal medulla and may also show remote effects of ischemia-reperfusion injury. Besides, patients who undergo ONCAB often have altered left ventricular systolic functions, and they are more likely to receive potent drugs that may affect renal perfusion and the sCr level. Also, increased body weight (obesity) is associated with postoperative AKI, similar to previously published reports. We know that obesity

increases oxidative stress, endothelial dysfunction, and inflammation (29). Though the mean operative time in both groups was within acceptable limits, it was also related to AKI development as reported in the literature (12,13). The rate of development of AKI in both groups did not differ in the present study. The differences in age, in favor of the OPCAB group possibly covered all the negative effects of cross-clamp, amount of blood transfusion, operative time, and CPB on renal function.

Initially, we compared the in-hospital survey by dividing patients into with or without development of kidney injury. In fact, all mortal cases had an elevated sCr level from the baseline level. This was expected but useless to infer a conclusion. We put a stratum of type of surgery and the result showed that amongst patients developing \geq stage 1 AKI, OPCAB group had significantly better survival than the ONCAB patients. The cumulative effect of cross-clamping overweighted the comfort for more delicate distal anastomosis, therefore, we infer that AKI development after ONCAB is more mortal than after OPCAB.

Most renal dysfunction after cardiac surgery is a temporary and reversible event. Patients with mild AKI are usually responsive to medical management and show spontaneous recovery. In our study, patients with stage 1 AKI showed an increased level of sCr in the first 2 days but frequently returned to the baseline level during hospital stay. A prompt intervention in postoperative management, especially avoiding additional renal insult, managing BP accordingly and optimizing volume status, can prevent further progression of perioperative AKI, and occurrence of worst outcomes, including hospital mortality. Thus, intensive renal preservation during perioperative period appears to provide sufficient renal protection.

Further studies are needed to determine how to optimize cardiac surgical procedures, intraoperative or early postoperative BP and renal blood flow to reduce the risk of AKI. No single pharmacologic agent has demonstrated clear efficacy in the prevention of AKI (30); however, postoperative BP managed near to preoperative baseline systolic BP may show promising results in renoprotection.

Study Limitations

Though preoperative demographics of the patient cohort were similar, age of the patients became an effective criterion on surgeons' preference while deciding off-pump surgery. Since it is also a risk factor for AKI, age should be a confounding factor for inferences from the study population (7). The incidence of AKI development insignificantly differs although the operative time indicating the period of hypoperfusion was longer in the OPCAB group. Therefore, randomization considering constitutional factors may result in more frequent AKI

in the on-pump group. The length of hypotensive period is also an important factor to determine the depth of renal hypoperfusion perioperatively. Although we did not determine the length of hypotension, the time-averaged evaluation of BP would contribute to a more powerful inferences about our proposal.

Conclusion

The rate of postoperative AKI development insignificantly differs between on-pump and off-pump coronary surgeries. Besides constitutional factors, which are usually non-modifiable, postoperative BP management considering preoperative measurements may be clinically useful in concern to preclude kidney injury. However, AKI after ONCAB may result in a significantly higher increase in the risk of mortality than those after OPCAB.

Authorship Contributions

Concept: D.K. Design: D.K. Data Collection or Processing: D.K., O.E. Analysis or Interpretation: D.K. Literature Search: O.E. Writing: D.K.

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. Maitra G1, Ahmed A, Rudra A, Wankhede R, Sengupta S, Das T. Renal dysfunction after off-pump coronary artery bypass surgery- risk factors and preventive strategies. *Indian J Anaesth* 2009;53:401-7.
2. Vives M, Wijesundera D, Marczin N, et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18:637-45.
3. Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: Risk factors, pathophysiology and treatment. *Nature Reviews Nephrology* 2017;13:697-711.
4. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, et al. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998;128:194-203.
5. Brown JR, Kramer RS, Coca SG, et al. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1142-8.
6. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997;95:878-84.
7. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:19-32.
8. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:162-8.

9. Koza Y. Acute kidney injury: current concepts and new insights. *J Inj Violence Res* 2016;8:58-62.
10. Wang Y, Feng F, Liu M, Xue J, Huang H. Resveratrol ameliorates sepsis-induced acute kidney injury in a pediatric rat model via Nrf2 signaling pathway. *Exp Ther Med* 2018;16:3233-40.
11. Brown JR, Parikh CR, Ross CS, et al. Impact of perioperative acute kidney injury as a severity index for thirty-day readmission after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2014;97:111-7.
12. Brown JR, Hisey WM, Marshall EJ, et al. Acute Kidney Injury Severity and Long-Term Readmission and Mortality After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2016;102:1482-9.
13. An R, Pang QY, Liu HL. Association of intra-operative hypotension with acute kidney injury, myocardial injury and mortality in non-cardiac surgery: A meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2019;23:e13394.
14. Amini S, Najafi MN, Karrari SP, et al. Risk Factors and Outcome of Acute Kidney Injury after Isolated CABG Surgery: a Prospective Cohort Study. *Braz J Cardiovasc Surg* 2019;34:70-5.
15. Hertzberg D, Sartipy U, Lund LH, Rydén L, Pickering JW, Holzmann MJ. Heart failure and the risk of acute kidney injury in relation to ejection fraction in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Int J Cardiol* 2019;274:66-70.
16. Felicio ML, Andrade RR, Castiglia YM, Silva MA, Vianna PT, Martins AS. Cystatin C and glomerular filtration rate in the cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009;24:305-11.
17. Wu Q, Yang H, Bo H, et al. Predictive role of estimated glomerular filtration rate prior to surgery in postsurgical acute kidney injury among very elderly patients: a retrospective cohort study. *Ren Fail* 2019;41:866-74.
18. Xu Z, Luo Y, Adekkanattu P, et al. Stratified Mortality Prediction of Patients with Acute Kidney Injury in Critical Care. *Stud Health Technol Inform* 2019;264:462-6.
19. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, et al. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation* 2010;122:2142-51.
20. Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Jozifova M, et al. Low blood pressure during the acute period of ischemic stroke is associated with decreased survival. *J Hypertens* 2015;33:339-45.
21. Badin J, Boulain T, Ehrmann S, et al. Relation between mean arterial pressure and renal function in the early phase of shock: a prospective, explorative cohort study. *Crit Care* 2011;15:R135.
22. Arao Y, Sawamura A, Nakatochi M, et al. Early Blood Pressure Reduction by Intravenous Vasodilators Is Associated with Acute Kidney Injury in Patients with Hypertensive Acute Decompensated Heart. *Circ J* 2019;83:1883-90.
23. Xu S, Zhang J, Xu YL, Wu HB, Xue XD, Wang HS. Relationship between Angiotensin Converting Enzyme, Apelin, and New-Onset Atrial Fibrillation after Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Biomed Res Int* 2017;2017:7951793.
24. Rosner MH, Okusa MK. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Nephrol* 2006;1:19-32.
25. Timurkaynak T. Renin inhibisyonu nedir? Etki mekanizması. *Arch Turk Soc Cardiol* 2009;37(Suppl 7):5-14.
26. Koene RJ, Kealhofer JV, Adabag S, Vakil K, Florea VG. Effect of coronary artery bypass graft surgery on left ventricular systolic function. *J Thorac Dis* 2017;9:262-70.
27. Karim HM, Yunus M, Saikia MK, Kalita JP, Mandal M. Incidence and progression of cardiac surgery-associated acute kidney injury and its relationship with bypass and cross clamp time. *Ann Card Anaesth* 2017;20:22-7.
28. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Lin J, Mao MA, Qian Q. Acute kidney injury in octogenarians after heart valve replacement surgery: a study of two periods over the last decade. *Clin Kidney J* 2017;10:648-54.
29. Scicchitano P, Cortese F, Gesualdo M, De Palo M, Massari F, Giordano P, Ciccone MM. The role of endothelial dysfunction and oxidative stress in cerebrovascular diseases. *Free Radic Res* 2019;53:579-95.
30. Yuan SM. Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: Risk Factors and Novel Biomarkers. *Braz J Cardiovasc Surg* 2019;34:352-60.



Genetic Variations of miRNAs and the Risk of Oral Squamous Cell Carcinoma: A Case-control Study

Oral Skuamoz Hücre Kanseri Riski ve miRNA'ların Genetik Varyasyonları: Olgu-kontrol Çalışması

© Kübra Yılmaz*, © Özge Gümüşay**, © Ayşe Feyda Nursal***, © Nevin Karakuş*, © Serbüent Yiğit****

*Gaziosmanpaşa University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Tokat, Turkey

**Gaziosmanpaşa University, Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology, Tokat, Turkey

***Hitit University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Çorum, Turkey

****Ondokuz Mayıs University, Faculty of Veterinary, Department of Genetics, Samsun, Turkey

Abstract

Aim: In this study, we investigated the association between two miRNA variants and the risk of oral squamous cell carcinoma (OSCC), and explored the interaction between clinical factors in the Turkish population.

Methods: In this case control study, a total of 142 subjects were genotyped by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism to analyze *miR-146aG/C* (rs2910164) and *miR-149C/T* (rs2292832) variants. Associations between OSCC risk and clinicopathological characteristics were analyzed by chi-square test

Results: There was a significant difference in genotype and allele frequencies of *miR-146aG/C* variant between patients and control individuals. *miR-146aG/C* CC genotype and C allele were higher in the patient group compared to the control group ($p=0.000$, $p=0.0001$, respectively). Significant differences were also observed when the patients and the controls were compared according to CC vs GG+GC ($p=0.0002$) and GG vs GC+CC ($p=0.002$). In combined analysis, CC-CT combined genotype increased in patient group compared to controls ($p=0.002$), while GC-CT combined genotype increased in controls compared to patients ($p=0.028$).

Conclusion: Our study provides evidence that *miR-146aG/C* variant may play an important role in susceptibility to OSCC in the Turkish population.

Keywords: Oral squamous cell carcinoma, microRNA, variant

Öz

Amaç: Bu çalışmada, iki miRNA varyantı ve oral skuamoz hücreli kanser (OSHK) riski arasındaki ilişkiyi inceledik ve Türk popülasyonundaki klinik faktörlerle arasındaki etkileşimi araştırdık.

Yöntemler: Bu olgu-kontrol çalışmasında, *miR-146aG/C* (rs2910164) ve *miR-149C/T* (rs2292832) varyantlarını analiz etmek için toplam 142 kişi polimeraz zincir reaksiyonu- sınırlayıcı enzim parça uzunluk polimorfizmi ile genotiplendi. OSHK ve klinikopatolojik özelliklerin ilişkisi χ^2 testi ile analiz edildi.

Bulgular: Hastalar ve kontrol bireyleri arasında *miR-146aG/C* varyant genotip ve alel sıklıklarında önemli fark vardı. *miR-146aG/C* CC genotipi ve C aleli hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p=0,000$, $p=0,0001$, sırasıyla). Hastalar ve kontroller kıyaslandığında CC'ye göre GG+GC ($p=0,0002$) ve GG'ye göre GC+CC ($p=0,002$) önemli farklar saptandı. Kombine analizde, GC/CT kombine genotipi kontrollerde hastalara göre artmışken ($p=0,0028$), CC-CT kombine genotipi hasta grubunda kontrollere göre artmıştı ($p=0,002$).

Sonuç: Çalışmamız *miR-146aG/C* varyantının Türk popülasyonunda OSHK'ye yatkınlıkta önemli rol oynayabileceği kanıtlarını göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Oral skuamoz hücreli kanser, mikroRNA, varyant

Introduction

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most prevalent oral malignancy, accounting for up to 80-90% of all malignant neoplasms of the oral cavity (1). Tobacco use (chewing with or without smoking), alcohol consumption, and human papilloma virus (HPV) infection are among the major risk factors for OSCC, yet, molecular mechanisms involved in OSCC are still unclear, whilst genetic tendency has been studied extensively (2). Recognition of biomarkers for screening high-risk status for increased tendency to cancer is crucial for prevention of this malignancy.

MicroRNAs (miRNAs) are small (ranging often between 18 to 25 nucleotide in size), single stranded, and noncoding RNAs. Particularly, miRNAs can modulate gene expression at the post-transcriptional level by repressing translation of protein coding genes, or cleaving target mRNAs, based on the level of complementarity between the miRNA and its target mRNA (3). These small miRNAs are involved in a numerous physiologic and pathological events including cell cycle, differentiation, growth, and metabolism along with myriad diseases like cancer (3). Studies have reported that microRNAs may be critical elements in oncogenesis, acting as tumor suppressors and/or oncogenes, and influence the etiology of several cancer types (4). Single nucleotide polymorphisms (SNPs) found in miRNA encoding gene (miR-SNPs) have attracted attention due to their potent involvement in cancer. It is already known that miR-SNPs can affect the transcription of the target gene, modify the processing of pri-miRNA or pre-miRNA and have impact on interaction between miRNA and mRNA (5). Studies have shown that miR-146aG/C (rs2910164), and *miR-149C/T* (rs2292832) SNPs play a major role in carcinogenesis owing to their targeting on various vital genes and are involved in diverse types of cancers (6).

Therefore, we performed a study to investigate the association between two common miRNA polymorphisms and the risk of OSCC in a Turkish population.

Methods

Study Population

A cohort of 142 individuals, including 42 patients with OSCC and 100 healthy controls was enrolled in this case control study. Patients were treated at the Department of Medical Oncology, Training and Research Hospital, Gaziosmanpaşa University, Tokat, Turkey. The diagnosis of OSCC was based on pathological features of tissue specimens. Clinical information, including age, gender, smoking, alcohol consumption and tumor-node-metastasis stages, were obtained from patient's medical charts. 100 age- and sex-matched healthy individuals, who did not have any evidence of OSCC or any other

overt oral diseases, constituted the control group. Informed written consent was obtained from all subjects. This study protocol was approved by the Local Ethics Committee (Gaziosmanpaşa University, Medical Faculty, decision no: 17-KAEK-061), in accordance with the ethical standards for human experimentation established by the Declaration of Helsinki.

Genotyping

2 mL of venous blood was obtained from each participant (OSCC patients and healthy controls) and DNA was extracted from all the samples using a commercial kit (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Germany) according to the manufacturer's instructions. Using genomic DNA, miRNAs variants were identified by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) methods as previously described (7,8).

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Statistics, version 20) and OpenEpi software package version 3.01 (www.openepi.com). The sample size was assessed using the Power and Sample size Calculation software. The relationships between variants and the clinical characteristics of patients were analyzed by using the chi-square test or analysis of variance (ANOVA) statistics. Chi-square test and Fisher's exact test were used to compare categorical variables appropriately. Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were used for the assessment of risk factors. All p values were 2-tailed and p values less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

A total of 42 OSCC patients and 100 age and gender matched healthy controls were genotyped for *miR 146aG/C* and *miR-149C/T* variants. Demographic characteristics of the study participants are shown in Table 1. The distribution of *miR 146aG/C* and *miR-149C/T* variants genotypes and allele frequencies in the study and control groups are shown in Table 2.

miR 146aG/C

The frequency of GG, GC, and CC genotype was 31.0% vs 45.2%, 23.8% vs 59%, and 40% vs 1% in OSCC patients and control individuals, respectively. There was a statistically significant difference in genotype and allele frequencies of *miR 146aG/C* variant between the patients and the control subjects. *miR-146G/C* CC genotype and C allele were found to be increased in the patient group compared to the control group (p=0.000 and p=0.0001, respectively). Statistically significant differences were also observed when the patients and the controls were compared according to CC vs GG+GC (p=0.0002, OR:

30.9, CI: 95%: 3.81-251.1) and GG vs GC+CC (p=0.002, OR: 3.21, CI: 95%: 1.49-6.90).

miR 149C/T

The frequency of the CC, CT, and TT genotypes of the *miR-149C/T* variant in the patients was 28.6%, 59.5%, and 11.9% respectively; and in the controls, the frequency was 40%, 51%, and 9%, respectively. The genotype and allele distribution of *miR-149C/T* variant did not show any statistically significant difference between the patients and the controls (p=0.425 and p=0.253, respectively).

Furthermore, we also analyzed whether any differences existed in the clinical and demographic characteristics of patients according to distributions of *miR-146aG/C* and *miR-149C/T* genotypes (Table 3). There was no significant difference between the variants and the clinical characteristics (p>0.05). The associations between *miR-146aG/C/miR-149C/T* and the combined genotypes with OSCC susceptibility were further evaluated by

stratification analysis for OSCC patients (Table 4). In combined analysis, CC-CT genotype increased in patient group compared to controls (p=0.002), while GC/CT combined genotype increased in controls compared to patients (p=0.028),

Discussion

OSCC is an important cause of morbidity and mortality all over the world. Although enormous advances occurred in diagnostic and therapeutic methods, the prognosis of OSCC is still poor, with a 5-year survival rate of nearly 50% (9). There is considerable evidence supporting that miRNA deregulation plays a fundamental role in carcinogenesis. Distorted expression profiles of miRNAs in several cancer types lead to different malignant phenotypes for tumor progression, and this in turn may promote chemoresistance and eventually result in a poor prognosis (10). Hence, miRNAs have been studied in depth to determine new diagnostic and prognostic cancer biomarkers, and to help development of efficient therapeutic targets. MiRNAs are involved in the pathogenesis of oral cancer and are believed to be potential biomarkers in cancer diagnosis, owing to their aberrant expression and single nucleotide polymorphisms (11). Myriad studies have been performed to establish if miRNAs have an impact on susceptibility to OSCC, and the results have been disputable and discrepant.

Table 1. The demographical characteristics of the study subjects

		Patient group (n=42) (%)	Control group (n=100) (%)
Age		63.05±13.250	60.37±8.666
Gender	Female	15 (35.7)	34 (34)
	Male	27 (64.3)	66 (63.3)

Table 2. Genotype and allele frequencies of *miR-146G/C* and *miR-149C/T* variants in groups

<i>miR-146aG/C</i>				
	Patient group	Control group	p	OR, % 95 CI
Genotypes	n=42 (%)	n=100 (%)		
GG	13 (31.0)	59 (59.0)	0.000	-
GC	19 (45.2)	40 (40)		
CC	10 (23.8)	1 (1)		
GG+GC:CC	32 (76.19):10 (23.81)	99 (99):1 (1)	0.002	30.9 (3.81-251.1)
GG:GC+CC	13 (30.95):29 (69.05)	59 (59):41 (41)	0.002	3.21 (1.49-6.90)
Alleles				
G	45 (53.57)	158 (79)	0.0001	3.26 (1.88-5.64)
C	39 (46.43)	42 (21)		
<i>miR-149C/T</i>				
	Patient group	Control group	p	OR, % 95 CI
Genotypes	n=42 (%)	n=100 (%)		
CC	12 (28.6)	40 (40)	0.425	-
CT	25 (59.5)	51 (51)		
TT	5 (11.9)	9 (9)		
CC+CT:TT	37 (88.09) :5 (11.91)	91 (91):9 (9)	0.596	1.36 (0.42-4.35)
CC:CT+TT	12 (28.57):30 (71.43)	40 (40):60 (60)	0.197	1.66 (0.76-3.63)
Alleles				
C	49 (58.33)	131(65.5)	0.253	1.35(0.80-2.28)
T	35(41.66)	69 (34.5)		

OR: Odds ratio; CI: Confidence interval, n: Number
p values were obtained using chi-square tests and Fisher's exact tests. The results that are statistically significant are typed in bold.

Table 3. Clinical features of patients according to miR-146aG/C and miR-149C/T genotypes

Clinical features	miR-146aG/C				miR-149C/T			p
	GG	GC	CC	p	CC	CT	TT	
Genotypes	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)	
Alcohol								
Yes	2 (25.0)	5 (62.5)	1 (12.5)	0.523	4 (50.0)	4 (50.0)	0 (0)	0.233
No	11 (32.4)	14 (41.2)	9 (26.5)		8 (23.5)	21 (61.8)	5 (14.7)	
Smoking								
Yes	1 (20)	3 (60.0)	1 (20.0)	0.861	3 (60.0)	2 (40.0)	0(0)	0.342
No	10 (33.3)	12 (40.0)	8 (26.7)		7 (23.3)	18 (60.0)	5 (16.7)	
Family history								
Yes	2 (28.6)	4 (57.1)	1 (14.3)	0.741	3 (42.9)	4 (57.1)	0 (0)	0.448
No	11 (31.4)	15 (42.9)	9 (25.7)		9 (25.7)	21 (60.0)	5 (14.3)	
Treatment response								
Yes	9 (31.0)	14 (48.3)	6 (20.7)	0.606	8 (27.6)	18 (62.1)	3 (10.3)	0.746
No	4 (33.3)	4 (33.3)	4 (33.3)		4 (33.3)	6 (50)	2 (16.7)	
Living status								
Living	11 (31.4)	14 (40.0)	10 (28.6)	0.606	10 (28.6)	22 (62.9)	3 (8.6)	0.309
Exitus	2 (28.6)	5 (71.4)	0 (0)		2 (28.6)	3 (42.9)	2 (28.6)	
Job								
Farmer	4 (36.4)	6 (54.5)	1 (9.1)	0.316	2 (18.2)	7 (63.6)	2 (18.2)	0.641
Housewife	2 (16.7)	4 (33.3)	6 (50)		2 (16.7)	9 (75.0)	1 (8.3)	
Employee	5 (33.3)	7 (46.7)	3 (20.0)		6 (40.0)	7 (46.7)	2 (13.3)	
Officer	2 (66.7)	1(33.3)	0 (0)		1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0)	
Unemployed	0 (0)	1 (100)	0 (0)		1 (100)	0 (0)	0 (0)	

Table 4. Comparative analysis of combined genotypes of gene variants between groups

miR-146aG/C-miR149C/T	Patient group	Control group	p
	n (%)	n (%)	
GG-CC	5 (11.9)	19 (19.0)	0.305
GC-CC	5 (11.9)	21 (21.0)	0.201
CC-CC	2 (4.8)	0 (0)	0.172
GG-CT	7 (16.7)	35 (35.0)	0.028
GC-CT	11 (26.2)	16 (16.0)	0.158
CC-CT	7 (16.7)	0 (0)	0.002
GG-TT	1 (2.4)	5 (5.0)	0.851
GC-TT	3 (7.1)	3 (3.0)	0.488
CC-TT	1 (2.4)	1 (1.0)	0.999

n: Number
The results that are statistically significant are typed in bold

Human miR-146a is located in the LOC285628 gene on human chromosome 5 (12). miR-146a is induced by the toll-like receptor 4 found in the NF-κB-dependent signaling pathway, resulting in the downregulation of IL-1 receptor-associated kinase 1 and TNF receptor-associated factor 6 (13). The miR-146a variant bears a G/C nucleotide substitution which cause a modification from G:U pair to C:U mismatch in the stem structure of miR-146a precursor. This variant in miR-146a changed

the mature miR-146a expression level that played a role in the regulation of cell differentiation and cancer development (14). Wang et al. (15) conducted a meta-analysis and reported that miR-146aG/C variant enhanced the risk of cancer in dominant model when all studies were considered in the meta-analysis. Stratified analysis showed a significant link between this variant and cancer susceptibility in Asians but not in Caucasian populations. Numerous studies demonstrate the crucial association between miR-146aG/C variant and risk of cancer, such as breast cancer (16), lung cancer (17), bladder cancer (18), and hepatocellular carcinoma (19). Miao et al. (20) and Liu et al. (21) showed that miR-146aG/C did not affect the risk of head and neck cancers. Also, Zhang et al. (22) and Palmieri et al. (23) reported that there was no significant association between miR-146aG/C variant and OSCC in Chinese and Italian populations. Another study showed that these variants may modify the risk of HPV16-associated OSCC, particularly in never smokers (24). Hung et al. (25) found that miR-146aG/C variant was associated with advanced nodal metastasis of OSCC and higher miR-146 expression in tumors. Chen et al. (26) reported that miR-146aG/C variant G/G genotype was associated with decreased risk of OSCC (p<0.05). A meta-analysis of 66 case-control studies found that miR-146aG/C was

a risk factor for head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). This meta-analysis included four studies from a Caucasian population and one study from a Chinese population (27). Also, in stratified analysis, the authors found that the *miR-146aG/C* C allele or the CC genotype was a risk factor for HNSCC. Niu et al. (28) observed that *miR-146aG/C* increased significantly head and neck cancer risk in Caucasian population. The reasons for these conflicting results may be different tumour sites, small sample sizes, and lack of information such as other risk factors or confounders. Our study revealed an association between *miR-146aG/C* variant and the risk of OSCC in our population. *miR-146aG/C* CC genotype and C allele were associated with increased risk of OSCC ($p=0.000$ and $p=0.0001$, respectively) (Table 2). Furthermore, there was a statistically significant difference when the patients and the controls were compared according to CC vs GG+GC and GG vs GC+CC ($p=0.0002$ and $p=0.002$, respectively). These results are compatible with the results of the study by Niu et al. (28)

The single nucleotide polymorphism of *miR-149* gene was first identified by Hu et al. (29) and colleagues. A C/T genetic variant was reported in the *miR-149* gene and was located in the stem region adjacent to the mature *miR-149C/T* sequence. *miR-149C/T* is a proapoptotic miRNA and it represses the expression of Akt1 and E2F1. Silencing of Akt1 and E2F1 can generate apoptosis in human tumour cell lines (30). Recent studies reported that *miR-149C/T* can alter the expression of mature miRNAs or the binding activities to target mRNA, and therefore affect cancer risk via several pathways (30). To date, numerous genetic association studies have been conducted to examine the relationship between the *miR-149C/T* and the risk of several cancers, including colorectal cancer (31), and hepatocellular carcinoma (32). Wei et al. (33) found that the CC genotype of *miR-149C/T* was significantly associated with an increased risk of papillary thyroid cancer compared with TT homozygote. But, Li et al. (34) reported that *miR-149C/T* variant could decrease digestive cancer susceptibility in a meta-analysis study. Tu et al. (35) showed that miR-149 expression was downregulated in HNSCC compared to normal mucosa and this was associated with a poorer patient survival. Additionally, HNSCC patients with the *miR-149C/T* T/T genotype have more advanced tumours and a worse prognosis. In addition, it was found that the CT and TT genotypes of *miR-149C/T* variant were significantly associated with OSCC (30). In the present study, there was no evidence of association between *miR-149C/T* polymorphism and the risk of OSCC.

The association between miRNAs genotypes and clinicopathological parameters of OSCC was also analysed in our study. Genotype distributions of *miR-146aG/C* and

miR-149C/T were not related to clinical features ($p>0.05$). But there was a statistically significant difference in the combined analysis. We found that GG/CT combined genotype was associated with decreased risk of OSCC ($p=0.028$) while CC-CT combined genotype was associated with increased risk of OSCC ($p=0.002$) (Table 4).

Study Limitations

In this study, several limitations need to be addressed. First, a relatively small sample size may limit the statistical power of our study, especially in the stratification analysis. Second, we selected only OSCC patients as our study population and excluded other head and neck cancer patients in order to control some confounding bias.

Conclusion

In this case-control study, we examined associations between two common variants in miRNAs (*miR-146aG/C* and *miR-149C/T*) and OSCC risk. To the best of our knowledge, this is the first study that correlates the genotype and allele frequencies of these variants with OSCC, in a Turkish population. Our results demonstrate that *miR-146aG/C* gene may play an important role in the development of OSCC in a Turkish population. But it is necessary to conduct further well-designed studies based on larger sample size and homogeneous cancer patients to validate our findings.

Authorship Contributions

Concept: S.Y., Ö.G. Design: S.Y., K.Y. Data Collection or Processing: Ö.G., K.Y. Analysis or Interpretation: S.Y., K.Y. Literature Search: A.F.N., N.K. Writing: A.F.N., N.K.

Conflict of Interest: This study was conducted as a master's thesis. The authors confirm that this article's content has no conflicts of interest.

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

References

1. Johnson NW, Jayasekara P, Amarasinghe AA. Squamous cell carcinoma and precursor lesions of the oral cavity: epidemiology and etiology. *Periodontol* 2000 2011;57:19-37.
2. Zeng XT, Luo W, Geng PL, Guo Y, Niu YM, Leng WD. Association between the TP53 codon 72 polymorphism and risk of oral squamous cell carcinoma in Asians: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2014;14:469.
3. Lu J, Getz G, Miska EA, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005;435:834-38.
4. Osada H, Takahashi T. MicroRNAs in biological processes and carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2007;28:2-12.
5. Hu Y, Yu CY, Wang JL, Guan J, Chen HY, Fang JY. MicroRNA sequence polymorphisms and the risk of different types of cancer. *Sci Rep* 2014;4:3648.

6. Farokhizadeh Z, Dehbidi S, Geramizadeh B, et al. Association of MicroRNA Polymorphisms With Hepatocellular Carcinoma in an Iranian Population. *Ann Lab Med* 2019;39:58-66.
7. Zeng Y, Sun QM, Liu NN, et al. Correlation between pre-miR-146a C/G polymorphism and gastric cancer risk in Chinese population. *World J Gastroenterol* 2010;16:3578-83.
8. Chayeb V, Mahjoub S, Zitouni H, et al. Contribution of microRNA-149, microRNA-146a, and microRNA-196a2 SNPs in colorectal cancer risk and clinicopathological features in Tunisia. *Gene* 2018;666:100-7.
9. Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer-surgery. *Oral Oncol* 2009; 45:394-401.
10. Kawahara K, Nakayama H, Nagata M, et al. A low Dicer expression is associated with resistance to 5-FU-based chemoradiotherapy and a shorter overall survival in patients with oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2014;43:350-6.
11. Karatas OF, Oner M, Abay A, Diyapoglu A. MicroRNAs in human tongue squamous cell carcinoma: from pathogenesis to therapeutic implications. *Oral Oncol* 2017;67:124-30.
12. Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, Baltimore D. NF- κ B-dependent induction of microRNA miRNA-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:12481-6.
13. Ma X, Buscaglia LEB, Barker JR, Li Y. MicroRNAs in NF- κ B signaling. *Journal of Molecular Cell Biolog* 2011;3:159-66.
14. Jazdzewski K, Murray EL, Franssila K, Jarzab B, Schoenberg DR, de la Chapelle A. Common SNP in pre-miR-146a decreases mature miR expression and predisposes to papillary thyroid carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:7269-74.
15. Wang J, Bi J, Liu X, Li K, Di J, Wang B. Has-miR-146a polymorphism (rs2910164) and cancer risk: a meta-analysis of 19 case-control studies. *Mol Biol Rep* 2012;39:4571-9.
16. Lian H, Wang L, Zhang J. Increased Risk of Breast Cancer Associated with CC Genotype of Has-miR-146a Rs2910164 Polymorphism in Europeans. *PLoS One* 2012;7:e31615.
17. Yin Z, Cui Z, Ren Y, Xia L, Li H, Zhou B. MiR-146a polymorphism correlates with lung cancer risk in Chinese nonsmoking females. *Oncotarget* 2017;8:2275-83.
18. Wang M, Chu H, Li P, et al. Genetic variants in miRNAs predict bladder cancer risk and recurrence. *Cancer Res* 2012;72:6173-82.
19. Xu T, Zhu Y, Wei QK, et al. A functional polymorphism in the miR-146a gene is associated with the risk for hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2008;29:2126-31.
20. Miao L, Wang L, Zhu L, et al. Association of microRNA polymorphisms with the risk of head and neck squamous cell carcinoma in a Chinese population: a case-control study. *Chin J Cancer* 2016;35:77.
21. Liu Z, Li G, Wei S, et al. Genetic variants in selected pre-microRNA genes and the risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2010;116:4753-60.
22. Zhang E, Xu Z, Duan W, Huang S, Lu L. Association between polymorphisms in pre-miRNA genes and risk of oral squamous cell cancer in a Chinese population. *PLoS One* 2017;12:e0176044.
23. Palmieri A, Carinci F, Martinelli M, et al. Role of the MIR146A polymorphism in the origin and progression of oral squamous cell carcinoma. *Eur J Oral Sci* 2014;122:198-201.
24. Song X, Sturgis EM, Liu J, et al. MicroRNA variants increase the risk of HPV-associated squamous cell carcinoma of the oropharynx in never smokers. *PLoS One* 2013; 8:e56622.
25. Hung PS, Chang KW, Kao SY, Chu TH, Liu CJ, Lin SC. Association between the rs2910164 polymorphism in pre-mir-146a and oral carcinoma progression. *Oral Oncol* 2012;48:404-8.
26. Chen HC, Tseng YK, Chi CC, et al. Genetic variants in microRNA-146a (C>G) and microRNA-1269b (G>C) are associated with the decreased risk of oral premalignant lesions, oral cancer, and pharyngeal cancer. *Arch Oral Biol* 2016;72:21-32.
27. Ma XP, Zhang T, Peng B, Yu L, de Jiang K. Association between microRNA polymorphisms and cancer risk based on the findings of 66 case-control studies. *PLoS One* 2013;8:e79584.
28. Niu YM, Du XY, Lu MY, Xu QL, Luo J, Shen M. Significant association between functional microRNA polymorphisms and head and neck cancer susceptibility: a comprehensive meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:12972.
29. Hu Z, Chen J, Tian T, et al. Genetic variants of miRNA sequences and non-small cell lung cancer survival. *J Clin Invest* 2008;118:2600-8.
30. Sushma PS, Jamil K, Kumar PU, Satyanarayana U, Ramakrishna M, Triveni B. Genetic Variation in MicroRNAs and Risk of Oral Squamous Cell Carcinoma in South Indian Population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:7589-94.
31. Pan XM, Xiao X, Qin HJ, et al. MicroRNA variants and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Genet Mol Res* 2016;15.
32. Jia H, Yu H, Liu Q. Single nucleotide polymorphisms of MIR-149 gene rs2292832 contributes to the risk of hepatocellular carcinoma, but not overall cancer: a meta-analysis. *Minerva medica* 2016;107:259-69.
33. Wei WJ, Lu ZW, Li DS, et al. Association of the miR-149 Rs2292832 polymorphism with papillary thyroid cancer risk and clinicopathologic characteristics in a Chinese population. *Int J Mol Sci* 2014;15: 20968-81.
34. Li L, Liu T, Li Z, Zhang L, Zhang Z. The miR-149 rs2292832 T/C polymorphism may decrease digestive cancer susceptibility: an updated meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:15351-61.
35. Tu HF, Liu CJ, Chang CL, et al. The association between genetic polymorphism and the processing efficiency of miR-149 affects the prognosis of patients with head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2012;7:e51606.



The Relationship of Osteoprotegerin with Cardiovascular Risk Factors in Women with and Without Polycystic Ovary Syndrome

Polikistik Over Sendromu ve Kontrol Grubu Hastalarda Osteoprotegerin ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri Arasındaki İlişki

● Gültekin Adanaş Aydın, ● Hilal Gülsüm Turan Özsoy*

Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Clinic of Gynecology and Obstetrics, Bursa, Turkey

*Bursa Çekirge Public Hospital, Clinic of Radiology, Bursa, Turkey

Abstract

Aim: In this study, we aimed to compare osteoprotegerin (OPG) levels in patients with and without polycystic ovary syndrome (PCOS) and to investigate the correlation between OPG levels and cardiovascular risk factors.

Methods: A total of 49 patients with PCOS and 31 age- and body mass index-matched healthy controls were included in the study. Blood samples were collected and hormonal and metabolic parameters and OPG levels were analyzed. The carotid intima-media thickness (CIMT) was measured for each patient and control through ultrasonography.

Results: The low-density lipoprotein and total cholesterol levels were higher and the Homeostasis Model Assessment-Insulin Index (HOMA-IR) values were higher in patients with PCOS ($p=0.002$, $p=0.037$, and $p=0.028$, respectively). The OPG levels were 4.29 pmol/L and 4.07 pmol/L in the patient and control groups, respectively, indicating no significant difference between the groups. The CIMT was 0.57 in both groups.

Conclusion: Our study results suggest that OPG levels appear to be similar in patients with PCOS and healthy controls. Although OPG has been associated with endothelial dysfunction, atherosclerosis and coronary calcification in previous studies, currently not a useful marker for cardiovascular risk analysis in this patient population.

Keywords: Osteoprotegerin, polycystic ovary syndrome, atherosclerosis

Öz

Amaç: Bu çalışmada amacımız, polikistik over sendromu tanısı olan ve olmayan hastalarda osteoprotegerin (OPG) düzeylerinin karşılaştırılması ve OPG düzeylerinin kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

Yöntemler: Çalışmaya, aynı yaş ve vücut kitle indeksine sahip 49'u polikistik over sendromu ve 31'i kontrol grubunda olmak üzere toplam 80 hasta alındı. Hastalardan alınan kan örneklerinde, hormonal ve metabolik parametreler ile OPG düzeyleri değerlendirildi. Ultrasonografi ile her hastanın karotis arteri intima media kalınlığı ölçüldü.

Bulgular: Biyokimyasal testler incelendiğinde, düşük dansiteli lipoprotein ve kolesterol düzeyleri ile homeostasis model assessment insulin indeks düzeyleri polikistik over grubunda daha yüksek bulundu ($p=0,002$, $p=0,037$, $p=0,028$). OPG düzeyi, polikistik over grubunda 4,29 pmol/L, kontrol grubunda ise 4,07 pmol/L saptandı. Her iki grupta karotis intima media kalınlığı 0,57 mm olarak ölçüldü.

Sonuç: Çalışmada polikistik over grubu ile kontrol grubu arasında OPG düzeyleri ve karotis intima- media kalınlıkları açısından fark bulunmadı. Ayrıca OPG düzeyleri ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında da bir bağlantı saptanmadı.

Anahtar Sözcükler: Osteoprotegerin, polikistik over sendromu, ateroskleroz

Introduction

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is characterized by chronic ovulatory dysfunction, clinical and/or biochemical hyperandrogenism, and polycystic ovary morphology. It is the most common endocrine disorder, affecting 5-8% of women of reproductive age (1). In patients with PCOS, insulin resistance (2), impaired glucose tolerance (3), type 2 Diabetes Mellitus (DM) (3), obesity (2), and dyslipidemia (4), which increase the cardiovascular (CV) risk, are frequently seen. In addition to well-known risk factors, an increase in the new risk factors, such as subclinical atherosclerosis and increased inflammatory response, has been shown (5).

A dramatic increase in CV diseases, particularly atherosclerosis, has been estimated worldwide by 2020 (6). Currently, there is an unmet need for identifying patients at high risk for CV diseases and for developing early diagnostic and therapeutic tools.

Some studies exploring the potential diagnostic biomarkers for CV diseases have been focused on the tumor necrosis factor (TNF) family (7). Receptor activator of nuclear factor kappa-B (RANK), RANK ligand (RANKL), and osteoprotegerin (OPG) are recent biomarkers which have been shown to play a role in vascular remodeling and atherosclerosis (8), and are members of the TNF receptor family. *In vitro* studies have demonstrated that OPG was expressed in arterial smooth muscle cells (9), pulmonary artery smooth muscle cells (10), Weibel-Palade bodies of the endothelial cells (11), and alpha granules of megakaryocytes. RANK-RANKL is responsible for controlling osteoclast resorption and bone destruction, while OPG acts as a decoy receptor and inhibits cellular apoptosis, interacting with TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) (12). OPG is thought to play a role in endothelial cell function, angiogenesis, and vasculogenesis (7). *In vitro* studies have shown that it leads to vascular and endothelial changes seen in atherosclerosis by increasing apoptosis, inflammatory cell chemotaxis, and the release of matrix metalloproteinases (7). Several studies have shown that OPG induced endothelial inflammation (13) and led to proliferation of endothelial smooth muscle cells (14), resulting in subclinical atherosclerosis. In addition, OPG has been associated with endothelial dysfunction, atherosclerosis, and coronary calcification (15-17). Given its effects on endothelial dysfunction, it has been suggested that OPG might have a predictive value in the detection of metabolic syndrome and CV diseases (18).

In the present study, we aimed to compare OPG levels in patients with and without PCOS and to investigate the correlation between OPG levels and CV risk factors.

Methods

This cross-sectional study was carried out between March 2018 and June 2018. Written informed consent was obtained from each participant. The study protocol was approved by the Ethics Committee (2011-KAEK-25 2018/05-25).

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

A total of 49 patients with PCOS and 31 age- and body mass index (BMI)-matched healthy controls (overweight) were included in the study. In the patient group, PCOS was diagnosed based on the following Rotterdam criteria: 1) oligo-ovulation or anovulation, 2) clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism, and 3) polycystic ovaries on ultrasonography (USG) (19). The control group consisted of healthy individuals in whom no clinical, laboratory, and USG signs of PCOS were present. Exclusion criteria were as follows: history of diabetes, hyperprolactinemia, Cushing syndrome, congenital adrenal hyperplasia, thyroid disorders, and hypertension. Patients who received oral contraceptives, anti-androgens, aspirin, statin, and insulin-sensitizing agents within the past six months were also excluded.

Biochemical Analyses and Hormone Assays

Blood specimens were collected for biochemical and hormone analyses in the early follicular phase (between day 2 and day 5 of the menstrual cycle) between 8.00 and 10.00 a.m. after an overnight fast of at least 12 hours.

Follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E₂), total testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA), insulin, and 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) were analyzed. In addition, fasting blood glucose, total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), and triglyceride (TG) were evaluated. Insulin resistance was calculated using the Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) formula (fasting glucose (mg/dL) x fasting insulin (μU/mL)/405). Blood specimens were aliquoted and serum was isolated for OPG analysis and kept at -30 °C until analysis. Serum OPG levels were analyzed using the Biovendor enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The assay detects both monomeric and dimeric forms of OPG, including OPG bound to its ligand.

Anthropometric Measurements

Body weight, height, and BMI were calculated for each participant. Waist circumference was measured at the narrowest part between the lower border of the rib cage and the iliac crest, while hip circumference was measured at the greater trochanter with the subject standing erect.

Carotid Intima-media Thickness Measurement

The carotid intima-media thickness (CIMT) was defined as the average of the three thickness measurements between the intimal and medial-adventitial interfaces and was measured in the supine position with head flexion. CIMT measurements were performed by an experienced radiologist.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS version 18 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive data were expressed in mean \pm standard deviation, number, and frequency (%). The Shapiro-Wilk test was used to test for normality in both PCOS and control groups. Systolic and diastolic blood pressures, 17-OHP, insulin, HOMA-IR, HDL, and TG showed non-normal distribution in both groups, while the remaining variables showed normal distribution in at least one group. The independent samples t-test was used to compare the normally distributed variables between the groups, while the Mann-Whitney U test was used to compare the non-normally distributed variables between the groups. Multiple covariance analysis was performed to evaluate the effect of PCOS and other variables on OPG, and PCOS was included in the model as a covariate to evaluate the effect of PCOS thoroughly and its effects were eliminated. Pearson's correlation coefficient was used to analyze the correlation between OPG and other variables between the groups. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 49 patients with PCOS and 31 healthy controls were included in the study. There was no significant difference in age, BMI, and smoking status between the groups ($p=0.131$, $p=0.755$, and $p=0.981$, respectively). For the anthropometric measurements, the waist and hip circumferences and waist-to-hip ratio were statistically significantly higher in patients with PCOS ($p=0.002$, $p=0.004$, and $p=0.016$, respectively).

For hormone analysis, thyroid-stimulating hormone, prolactin, FSH, and E_2 were statistically significantly lower, while LH, total testosterone, DHEA, 17-OHP, and fasting insulin levels were higher in the PCOS group. For biochemical analysis, LDL and cholesterol levels were higher in the PCOS group ($p=0.002$ and $p=0.037$, respectively). In addition, the HOMA-IR values were statistically significantly higher in the PCOS group, compared to the control group ($p=0.028$). The OPG levels were 4.29 pmol/L and 4.07 pmol/L in the PCOS and control groups, respectively.

Table 1 shows the anthropometric measurements, biochemical and hormone analysis results, CIMT

measurements, and OPG levels in both groups. As there were significant differences in many variables between the PCOS and control groups, the possible effect of OPG was further analyzed. The correlation between the OPG levels and other variables was also investigated (Table 2). There was no significant correlation between the OPG levels and other variables. The multiple covariance analysis also revealed no significant correlation between the groups ($p=0.551$).

Discussion

Polycystic ovary syndrome, which is a complex condition characterized by elevated androgen levels and menstrual irregularities, usually affects women of reproductive age. It is also associated with metabolic disorders such as insulin resistance, dyslipidemia, and obesity. Metabolic dysfunction with advanced age may make PCOS to be a predisposing factor for coronary artery disease.

Although several studies have shown an increase in the CV biomarkers in PCOS patients, it is still unclear whether increased biomarkers have a predictive value for CV diseases. Recently, a number of studies have investigated the role of RANK, RANKL, and OPG in the pathogenesis of CV diseases. In recent studies, a correlation has been shown between OPG levels and subclinical atherosclerosis, CV morbidity and mortality (20,21). Increased OPG levels have been also associated with unstable angina (22), acute myocardial infarction, and sudden coronary events (23). In our study, we also compared the OPG levels between patients with and without PCOS and investigated the correlation between the OPG levels and CV risk factors.

In the literature, there are three studies investigating the correlation between OPG levels and PCOS. Abali et al. (24) examined the relationship of OPG levels with CIMT and brachial artery flow-mediated vasodilation (FMD) in women with PCOS, compared to BMI-matched (<25 kg/m²/normal weight) controls. The CIMT and FMD are useful indicators of subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction. The latter is a helpful predictor of atheromatous disease and coronary artery disease (25) with a higher prognostic value than conventional risk factors. The aforementioned authors found a difference of 0.07 mm in the CIMT measurements of the patient group compared to the control group. In addition, the FMD levels were lower in PCOS patients. These findings are consistent with the literature, suggesting an increased risk of CV diseases. Irrespective of CIMT and FMD levels, the OPG levels were higher in the patient group than in controls. However, they found no significant correlation between OPG levels and CV risk factors.

In another study, Pepene et al. (26) examined the relationship of OPG levels with insulin resistance and FMD levels in overweight patients with PCOS. Different from the study of Abali et al. (24), the authors found lower OPG levels in patients with PCOS than in controls. This can be attributed to the OPG-lowering effect of excess androgens. In addition, an OPG level of >2.65 pmol/L indicated severe endothelial dysfunction. In the aforementioned study, there was no significant difference in CIMT measurements between the groups and the CIMT was not associated with OPG levels. However, there was only a positive correlation between OPG levels and insulin resistance among the CV risk factors.

Furthermore, Escobar-Morreale et al. (27) found lower OPG levels in patients with PCOS compared to healthy controls. It is paradoxical to obtain lower OPG levels in PCOS women, as OPG has been shown to be associated with coronary artery disease and severity of the disease (28,29). As suggested by Escobar-Morreale et al. (27), it should be further examined whether OPG has a protective effect against atherosclerosis. In the aforementioned study, lower OPG levels were explained by the neutralization of the RANKL which is a strong predictor of CV diseases and progression of atherosclerotic lesions to unstable plaques. However, the authors found no significant difference in RANKL levels between PCOS women and controls.

Table 1. Anthropometric measurements, biochemical and hormone analysis results, CIMT measurements, and OPG levels between groups

Variable*	Control group			PCOS			P
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	
Age (year)	31	28.26	4.08	49	26.69	4.69	0.131
Height (cm)	31	158.81	17.22	49	162.06	5.63	0.223
Bodyweight (kg)	31	65.77	15.01	49	75.5	15.85	0.008
BMI (kg/m ²)	31	30.07	30.62	49	28.68	5.41	0.755
Galleway score	31	8.84	4.95	49	17.2	8.13	0.001
Waist circumference (cm)	31	83.16	12.47	49	92.29	11.84	0.002
Hip circumference (cm)	31	103.68	9.87	49	110.8	10.78	0.004
Waist-to-hip ratio	31	0.8	0.06	49	0.83	0.05	0.016
TSH (μU/mL)	31	2.22	1.37	49	1.74	0.78	0.047
PRL (ng/mL)	31	19.58	8.73	49	15.39	7.92	0.029
FSH (mIU/mL)	31	5.82	1.6	49	4.85	1.43	0.006
LH (mIU/mL)	31	4.23	1.44	49	5.87	3.72	0.007
Estradiol (pg/mL)	31	45.24	24.32	49	36.04	12.54	0.029
Total testosterone	30	1.1	0.34	48	1.3	0.39	0.03
DHEA (μg/dL)	31	180.77	76.05	49	230.01	89.25	0.013
Fasting blood glucose (mg/dL)	31	88.77	9.34	49	90.49	9.52	0.431
LDL (mg/dL)	31	87.52	27.36	49	108.37	29.21	0.002
Cholesterol (mg/dL)	31	165.13	30.59	49	180.98	33.7	0.037
CIMT (right mid) (mm)	31	0.57	0.05	49	0.59	0.12	0.373
CIMT (left mean)	31	0.57	0.06	49	0.56	0.08	0.645
CIMT (mean)	31	0.57	0.05	49	0.57	0.08	0.644
OPG (pmol/L)	31	4.07	1.47	49	4.29	1.41	0.505
Systolic TA*	31	110	10.33	49	112.37	9.94	0.431
Diastolic TA*	31	65.16	10.29	49	70.49	9.14	0.017
17-OH prog* (ng/mL)	31	0.45	0.53	49	1.22	0.89	0.001
İnsülin* (μU/mL)	31	8.63	4.45	49	11.45	6.26	0.027
HOMA IR*	31	1.93	1.12	49	2.63	1.64	0.028
HDL*	31	52.55	12.69	49	48.94	11.1	0.232

CIMT: Carotid intima-media thickness, OPG: Osteoprotegerin, PCOS: Polycystic ovary syndrome, SD: Standard deviation, BMI: Body mass index, TSH: Thyroid-stimulating hormone, PRL: Prolactin, FSH: Follicle-stimulating hormone, LH: Luteinizing hormone, DHEA: Dehydroepiandrosterone sulfate, LDL: Low-density lipoprotein

*Normally distributed variables

Considering the relationship between OPG levels and FMD, it is still under question whether OPG produces response to endothelial injury or it has an effect in the pathogenesis of endothelial dysfunction. In humans, OPG appears to have a dichotomous role: in healthy individuals, it is in a fine balance with proatherogenic and antiatherogenic effects; however, in case of persistent positive induction by various risk factors, the proatherogenic pathway becomes predominant (11). In addition, OPG is an anti-apoptotic factor in endothelial cells and it leads to proliferation of the endothelial cells in micro-vessels (30). It has been shown that, in the presence of TNF, OPG increases the release of intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and E-selectin (30). It also increases fibrosis in the vascular smooth muscles (31) and inhibits vascular calcification (32). Observational studies have demonstrated that OPG levels are positively associated with CV diseases but animal studies have also shown the protective role of OPG against CV diseases (33). Based on these findings, it still remains to be elucidated whether OPG is a pathogenic factor or an ineffective marker for CV diseases.

In the present study, our study groups had age and BMI similar to the study of Pepene et al. (26). We found higher OPG levels in women with PCOS than in controls; however, it did not reach statistical significance. In addition, LDL, total cholesterol, insulin, and HOMA-IR values, and diastolic blood pressure were significantly higher in patients with PCOS, although there was no relationship between the OPG levels and these risk factors. We also found similar CIMT measurements, an indicator of subclinical atherosclerosis, between the two groups and found no relationship between OPG levels and CIMT measurements.

In the literature, there is a controversy regarding the relationship between OPG levels and CV risk factors. Some authors have suggested that OPG was lower in patients with obesity than in healthy controls (34), while the others have shown no relationship between OPG levels and BMI (35,36). In addition, increased OPG levels have been associated with elevated LDL and total cholesterol levels (36,37), while some others have shown no relationship (36). Furthermore, some authors have shown a relationship between increased blood pressure and OPG levels, although the others have found no relationship (36-39).

Table 2. Correlation between osteoprotegerin levels and other variables

	Control group			PCOS group		
	OPG (pmol/L)			OPG (pmol/L)		
	r	P	n	r	P	n
Age, year	-0.043	0.819	31	-0.076	0.605	49
BMI, kg/m ²	-0.193	0.298	31	-0.253	0.079	49
Galleway score	-0.148	0.426	31	0.000	0.998	49
Waist-to-hip ratio	0.067	0.721	31	-0.011	0.942	49
SBP (mmHg)	-0.130	0.486	31	-0.117	0.423	49
DBP (mmHg)	-0.107	0.568	31	-0.034	0.819	49
TSH (μU/mL)	0.095	0.609	31	0.144	0.322	49
PRL (ng/mL)	0.099	0.594	31	0.204	0.159	49
FSH (mIU/mL)	-0.230	0.213	31	0.186	0.201	49
LH (mIU/mL)	-0.147	0.430	31	0.109	0.456	49
Estradiol (pg/mL)	-0.046	0.804	31	-0.051	0.729	49
Total testosterone	-0.043	0.822	30	0.043	0.774	48
DHEA (μg/dL)	0.200	0.281	31	0.170	0.242	49
17-OHP (ng/mL)	0.411	0.022	31	0.150	0.303	49
HOMA-IR	0.287	0.117	31	-0.229	0.114	49
HDL (mg/dL)	0.044	0.813	31	0.108	0.459	49
LDL (mg/dL)	-0.021	0.909	31	0.010	0.944	49
TG (mg/dL)	0.226	0.222	31	0.004	0.978	49
CIMT, mean (mm)	0.101	0.590	31	-0.002	0.990	49

OPG: Osteoprotegerin, PCOS: Polycystic ovary syndrome, SD: Standard deviation, BMI: Body mass index, SBP: Systolic blood pressure, DBP: Diastolic blood pressure, TSH: Thyroid-stimulating hormone, PRL: Prolactin, FSH: Follicle-stimulating hormone, LH: Luteinizing hormone, DHEA: Dehydroepiandrosterone sulfate, 17-OHP: 17-hydroxyprogesterone, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment-Insulin Index, HDL: High-density lipoprotein, LDL: Low-density lipoprotein, TG: Triglyceride, CIMT: Carotid intima-media thickness, n: Number
*r: Pearson correlation coefficient

It is well-known that PCOS shares similar characteristics with metabolic disorders such as obesity, hyperlipidemia, insulin resistance, and increased inflammation. In a study, Bernardi et al. (40) reported increased OPG expression due to increased inflammatory response in patients with metabolic syndrome than in healthy individuals. However, there are studies showing no significant relationship between metabolic syndrome and OPG level (38).

CV diseases have a long subclinical phase and, therefore, certain markers are used for early diagnosis and early identification of high-risk patients. Previous studies mostly included younger women with PCOS and long-term follow-up is needed to identify CV diseases in this patient population.

Study Limitations

The cross-sectional design of our study is the main limitation. Another limitation is that we were unable to evaluate osteoporosis in our study population; however, the role of OPG in bone turnover is well-known. Nonetheless, we included younger patients and BMI-matched controls and those with low-risk for osteoporosis in our study. Finally, although we measured fasting blood glucose and insulin levels, we did not measure HbA1c levels, and thus no prediabetic patient was found and excluded from the study.

Conclusion

Our study results showed that there was no significant difference in OPG levels between patients with PCOS and healthy controls. We also found no significant relationship between OPG levels and CV risk factors. These findings suggest that OPG is, currently, not a useful marker for CV risk analysis in this patient population. Further large-scale and long-term studies including different phenotypes of PCOS are needed for better understanding of the role of OPG in CV diseases.

Acknowledgments

The authors gratefully thank to Hacer Ebru Açıkgöz, Şeyda Yalçınbayır and all Bursa Çekirge State Hospital, Biochemistry Laboratory participants for their assistance and support.

Authorship Contributions

Concept: G.A.A., H.G.T.Ö. Design: G.A.A., H.G.T.Ö. Data Collection or Processing: G.A.A., H.G.T.Ö. Analysis or Interpretation: G.A.A., H.G.T.Ö. Literature Search: G.A.A., H.G.T.Ö. Writing: G.A.A.

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interests.

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

References

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-9.
2. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocrine Reviews* 2012;33:981-1030.
3. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 2010;16:347-63.
4. Randevara HS, Tan BK, Weickert MO, et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocrine Reviews* 2012;33:812-41.
5. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertility and Sterility* 2011;95:1048-58.
6. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:e38-60.
7. Rochette L, Meloux A, Rigal E, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. The Role of Osteoprotegerin and Its Ligands in Vascular Function. *Int J Mol Sci* 2019;6;20:705.
8. Kiechl S, Werner P, Knoflach M, Furtner M, Willeit J, Schett G. The osteoprotegerin/RANK/RANKL system: a bone key to vascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006;4:801-11.
9. Schoppet M, Kavurma M, Hofbauer LC, Shanahan CM. Crystallizing nanoparticles derived from vascular smooth muscle cells contain the calcification inhibitor osteoprotegerin. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2011;407:103-7.
10. Lawrie A, Waterman E, Southwood M, et al. Evidence of a role for osteoprotegerin in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Pathology* 2008;172:256-65.
11. Zannettino ACW, Holding CA, Diamond P, et al. Osteoprotegerin (OPG) is localized to the Weibel-Palade bodies of human vascular endothelial cells and is physically associated with vonWillebrand factor. *Journal of Cellular Physiology* 2005;204:714-23.
12. Venuraju SM, Yerramasu A, Corder R, Lahiri A. Osteoprotegerin as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular mortality and morbidity. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55:2049-61.
13. Mangan SH, Van Campenhout A, Rush C, Golledge J. Osteoprotegerin upregulates endothelial cell adhesion molecule response to tumor necrosis factor-alpha associated with induction of angiotensin-2. *Cardiovasc Res* 2007;76:494-505.
14. Candido R, Toffoli B, Corallini F, et al. Human full-length osteoprotegerin induces the proliferation of rodent vascular

- smooth muscle cells both in vitro and in vivo. *J Vasc Res* 2010;47:252-61.
15. Shin JY, Shin YG, Chung CH. Elevated serum osteoprotegerin levels are associated with vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1664-6.
 16. Xiang GD, Sun HL, Zhao LS. Changes of osteoprotegerin before and after insulin therapy in type 1 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007;76:199-206.
 17. Zagura M, Serg M, Kampus P, et al. Association of osteoprotegerin with aortic stiffness in patients with symptomatic peripheral artery disease and in healthy subjects. *American Journal of Hypertension* 2010;23:586-91.
 18. Barbu CG, Arsene AL, Florea S, et al. Cardiovascular risk assessment in osteoporotic patients using osteoprotegerin as a reliable predictive biochemical marker. *Mol Med Rep* 2017;16:6059-67.
 19. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-7.
 20. Lieb W, Gona P, Larson MG, et al. Biomarkers of the osteoprotegerin pathway: clinical correlates, subclinical disease, incident CVD and mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1849-54.
 21. Jono S, Ikari Y, Shioi A, et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with presence and severity of coronary artery disease. *Circulation* 2002;106:1192-4.
 22. Sandberg WJ, Yndestad A, Oie E, et al. Enhanced T-cell expression of RANK ligand in acute coronary syndrome: possible role in plaque destabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:857-63.
 23. Semb AG, Ueland T, Aukrust P, et al. Osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and risk for coronary events: a nested case-control approach in the prospective EPIC-Norfolk population study 1993-2003. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:975-80.
 24. Abali R, Tasdemir N, Alpsoy S, et al. No relationship between osteoprotegerin concentrations and endothelial dysfunction in non-obese women with and without polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291:1075-80.
 25. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation* 2002;105:1567-72.
 26. Pepene CE, Ilie IR, Marian I, Duncea I. Circulating osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor kB ligand in polycystic ovary syndrome: relationships to insulin resistance and endothelial dysfunction. *European Journal of Endocrinology* 2011;164:61-8.
 27. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ, Martínez-García MA, et al. Serum osteoprotegerin concentrations are decreased in women with the polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2008;159:225-32.
 28. Jono S, Ikari Y, Shioi A, et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation* 2002;106:1192-4.
 29. Avignon A, Sultan A, Piot C, et al. Osteoprotegerin: a novel independent marker for silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:2934-9.
 30. McGonigle JS, Giachelli CM, Scatena M. Osteoprotegerin and RANKL differentially regulate angiogenesis and endothelial cell function. *Angiogenesis* 2009;12:35-46.
 31. Baud'huin M, Duplomb L, Teletchea S, et al. Osteoprotegerin: multiple partners for multiple functions. *Cytokine and Growth Factor Reviews* 2013;24:401-9.
 32. Wright HL, McCarthy HS, Middleton J, Marshall MJ. RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine* 2009;2:56-64.
 33. Morony S, Tintut Y, Zhang et al Z. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in *ldlr(-/-)* mice. *Circulation* 2008;117:411-20.
 34. Holecki M, Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, et al. The influence of weight loss on serum osteoprotegerin concentration in obese perimenopausal women. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:1925-9.
 35. Gannage-Yared MH, Yaghi C, Habre B, et al. Osteoprotegerin in relation to body weight, lipid parameters insulin sensitivity, adipocytokines, and C-reactive protein in obese and non-obese young individuals: results from both cross-sectional and interventional study. *Eur J Endocrinol* 2008;158:353-9.
 36. Victor RG, Haley RW, Willett DWL, et al. The Dallas Heart Study: A population-based probability sample for the multidisciplinary study of ethnic differences in cardiovascular health. *J Am Cardiol* 2004:1473-80.
 37. Oh ES, Rhee EJ, Oh KW, Lee WY, Baek KH, Yoon KH. Circulating osteoprotegerin levels are associated with age, waist-to-hip ratio, serum-total cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy Korean women. *Metabolism* 2005;54: 49-54.
 38. Gannage-Yared MH, Fares F, Semaan M, Khalife S, Jambart S. Circulation osteoprotegerin is correlated with lipid profile, insulin sensitivity adiponectin and sex steroids in an ageing male population. *Clin Endocrinol* 2006;64:652-8.
 39. Browner WS, Lul LY, Cumming SR. Association of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:631-7.
 40. Bernardi S, Fabris B, Thomas M, et al. Osteoprotegerin increases in metabolic syndrome and promotes adipose tissue proinflammatory changes. *Mol Cell Endocrinol* 2014;394:13-20.



Factors Affecting Outcomes of Salvage Micro Testicular Sperm Extraction Following a Failed Testicular Sperm Extraction

Başarısız Testiküler Sperm Ekstraksiyonu Sonrası Yapılan Kurtarma Mikro Testicular Sperm Extraction Sonuçlarını Etkileyen Unsurlar

Alkan Çubuk, Muhsin Balaban*, Orkunt Özkaptan*

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Training and Research Hospital, Clinic of Urology, İstanbul, Turkey

*Beylikdüzü Medica International Hospital, Clinic of Urology, İstanbul, Turkey

Abstract

Aim: To investigate the likelihood of sperm retrieval in repeated micro-testicular sperm extraction (micro-TESE) in non-obstructive azoospermia (NOA) patients.

Methods: Data of 310 patients, who underwent a micro-TESE procedure at a center experienced in *in vitro* fertilization between January 2015 and July 2019, was evaluated retrospectively. Seventy-three patients who had a previous failed sperm retrieval procedure (33 micro-TESE, and 40 TESE) were included in the study. The patients were divided into two groups (group 1: successful, group 2: failure) according to sperm retrieval in salvage micro-TESE. The groups were compared in terms of demographic characteristics and hormonal and histological features.

Results: The mean age of the patients was 36.71±8.1 (25-45) years and duration of infertility was 59.45±21.4 (22-247) months. The sperm retrieval rate in patients who underwent salvage micro-TESE was 36.99% (27/73). Sperm retrieval rates were 8/43, 8/16 and 11/14 for patients diagnosed with Sertoli Cell-only syndrome (SCOS), maturation arrest and hypospermatogenesis. The rate of patients with SCOS was significantly higher in the failure group ($p<0.01$).

Conclusion: Salvage micro-TESE provides an important opportunity in patients with NOA with a history of unsuccessful micro-TESE. Sertoli cell-only syndrome seems to have a negative effect on the success of the procedure.

Keywords: Azoospermia, sertoli cell-only syndrome, spermatozoa, sperm retrieval

Öz

Amaç: Daha önce başarısız testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) öyküsüne sahip non-obstrüktif azospermi (NOA) hastalarında kurtarma mikro-TESE işleminin sperm bulma olasılığını etkileyen faktörleri analiz etmektir.

Yöntemler: Ocak 2015 ve Temmuz 2019 tarihleri arasında *in vitro* fertilizasyon konusunda deneyimli bir merkezde TESE uygulanan 310 hastanın verileri incelendi. Daha önce başarısız mikro-TESE öyküsü olan 73 hasta (33 mikro-TESE, 40 TESE) çalışmaya dahil edildi. Kurtarma mikro-TESE işleminde sperm bulunan hastalar "başarılı"; bulunamayanlar ise "başarısız" olarak sınıflandırıldı. Gruplar demografik veriler, hormonal durum ve histolojik bulgular açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı ve infertilite süresi sırasıyla 36,71±8,1 (25-45) yıl ve 59,45±21,4 (22-247) ay idi. Kurtarma mikro-TESE sonrasında sperm elde etme oranı %36,99 (27/73) idi. Sperm elde etme oranları Sertoli Cell-only Syndrome (SCOS), maturasyon arresti and hipospermatogenesis için sırasıyla 8/43, 8/16 ve 11/14 idi. Gruplar arasında yaş, infertilite süresi, kurtarma mikro TESE öncesi hormon parametreleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Başarısız grupta anlamlı olarak SCOS oranı daha yüksek idi ($p<0,01$).

Sonuç: Kurtarma mikro-TESE daha önce başarısız TESE öyküsü olan hastalarda önemli bir uygulama olarak düşünülmelidir. İlk işlemde SCOS saptanan hastalarda kurtarma mikro-TESE işleminde sperm bulma olasılığı belirgin olarak azalmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Azospermi, sertoli cell-only sendromu, spermatozoa, sperm eldesi

Introduction

A conventional testicular sperm extraction (TESE) technique or testicular sperm aspiration (TESA) can be used for testicular sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia (NOA) with success rates of 10 to 50% and 10 to 20%, respectively (1). Micro-TESE procedure may allow better visualization of larger tubules with increased opacity. Micro-TESE procedure is presented as a safe procedure with minimal complications together with yields of higher sperm retrieval rates as compared to conventional TESE and TESA (2).

The number of patients, who request second or third micro-TESE procedure following an unsuccessful TESE procedure and do not wish to use donor sperms, increases gradually. Data on the outcome of patients in this specific group is limited (3,4). Previous studies reported that repeated TESE procedures should be performed with caution due to the increased risk of testicular damage associated with the operations (5,6). However, current studies reported that sperm retrieval could be safely repeated several times if required (7).

This study aimed to investigate the likelihood of sperm retrieval in repeated micro-TESE in NOA patients who had undergone an unsuccessful sperm recovery attempt previously. In addition, factors including testicular histopathology, follicle-stimulating hormone (FSH) level, patient age, duration of infertility, testosterone level and results of genetic evaluation, which may be related to successful sperm retrieval were evaluated.

Methods

Study Design

The study was approved by the Institutional Ethics Committee (approval no: 366/2019). Data of 310 patients who underwent micro-TESE procedure between January 2015 and July 2019 in a center specialized in *in vitro* fertilization was evaluated retrospectively. Seventy-three patients who had a failed sperm retrieval procedure previously (33 micro TESE, and 40 TESE) were included in the study. The patients were divided into two groups (group 1: successful, group 2: failure) according to sperm retrieval rates in salvage micro-TESE. The groups were compared in terms of demographic characteristics and hormonal and histological features.

Pre-operative Assessment

Pre-operative clinical work-up included physical examination, testicular ultrasound, hormonal assessment (luteinizing hormone LH, FSH, and testosterone levels), and genetic analysis (karyotype and Y chromosome micro-deletion). Salvage micro-TESE procedure was performed at least six months after the previous sperm retrieval

procedure. A period of 3 to 6 months since the primary surgery has been reported to be associated with higher sperm retrieval rates (8). Patients who were detected to have an azoospermia factor (AZF) a or b micro-deletion pre-operatively were not operated on because the sperm retrieval rate in these patients has been reported to be zero (9).

Micro-TESE Technique

All patients underwent a micro-TESE procedure under general anaesthesia in the day oocyte retrieval was performed to their partner (10). A floor-standing operating microscope (Leica M500; Leica Microsystems Pty Ltd, Gladesville, NSW, Australia) was used throughout the procedures. Sperm extraction was performed at x20 or x40 magnification. A transversal incision of the tunica albuginea was made either equatorially or in the cranial part of the testis. The fragments were washed in human tubal fluid medium to remove the blood, and given to the biologist for microscopic examination. Afterwards, the testicular tissue surfaces were irrigated with Ringer solution containing 80 mg gentamicin/100 mL for antisepsis. Hemostasis was then performed pressing the testicular tissue gently for 2 min, using gauze wet with an antiseptic solution, which then followed by very limited and careful bipolar micro coagulation. After administering 1.5 mg betamethasone into the tunica vaginalis to prevent pain and tunica vaginalis adhesions, the tunica vaginalis was repaired by a continuous Vicryl 5/0 or 4/0. The contralateral testis was exposed with the same technique in cases where spermatozoa were not found.

All salvage micro-TESE procedures were performed by an experienced andrologist who is an expert in microsurgery and performs more than 80 micro-TESE procedures annually. Post-operative complications were followed up for at least six weeks after surgery.

Statistical Analysis

Statistical analysis was conducted using the IBM SPSS software (v. 22.0). Continuous variables, such as patient age, duration of infertility, results of genetic evaluation, and histopathological features, were presented as mean \pm standard deviation (SD). Categorical variables were presented as numbers and percentages. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Table 1 presents preoperative characteristics of the patients. The mean age of the patients and infertility duration were 36.62 ± 7.5 (25-45) years and 60.1 ± 30.3 (22-247) months, respectively. The sperm retrieval rate in patients, who had a history of unsuccessful micro-TESE procedure and underwent a salvage micro-TESE,

was 24.42% (8/33). However, the sperm retrieval rate was 47.5% (19/40) in patients who had undergone an unsuccessful TESE previously and then underwent salvage micro-TESE. This difference was statistically significant (p=0.03). There was no statistically significant difference between the groups in terms of mean age, infertility duration, mean FSH levels and inability to find sperm on salvage micro-TESE.

Y chromosome microdeletion was detected in five patients, and Klinefelter’s syndrome was found in eight patients. Sperm was found in one of the patients with Klinefelter’s syndrome (12.5%). Four patients had Y chromosome AZF c microdeletion and sperm was found in one (25%).

Table 2 presents the histological features of the previous TESE and micro-TESE results which are Sertoli cell-only syndrome (SCOS) in 58.9% (n=43), maturation arrest (MA) in 21.9% (n=16) and hypospermatogenesis in 19.10% (n=14) of the patients. The sperm retrieval rate was 18.6% (8/43) in SCOS, 50% (8/16) in MA and 78.57% (11/14) in hypospermatogenesis histopathology of the previous microTESE (Table 1). The sperm detection rate was significantly higher in patients without SCOS (p<0.01). No major complications occurred. Mild abdominal pain was observed most commonly in the early postoperative period and resolved with a pain killer (paracetamol).

Discussion

The sperm retrieval rate in NOA patients who underwent the first micro-TESE procedure in our unit between 2015 and 2019 was 47.42% (147/310). This rate is comparable with the literature (2,9,10). Kalsi et

al. (4) reported a sperm retrieval rate of 46.5% in NOA patients who underwent unsuccessful multiple biopsy TESE or TESA. In another study, the sperm retrieval rate after unsuccessful TESE procedure was reported to be 45.7% (11). In the present study, the sperm retrieval rate was 36.99% in the salvage micro-TESE group. This rate is lower than the rate reported by Kalsi et al. (10) (46.5%) and Tsujimura et al. (11) (45.7%). These lower rates may be explained by the technique used for sperm retrieval in the first TESE procedure. In our study, most of the patients underwent a microTESE as the first procedure (45.2%) instead of TESA or multiple biopsy TESE. In subgroup analysis of patients who previously underwent a TESE procedure, the sperm retrieval rate was found to be 47.61% after salvage micro-TESE. Bernie et al. (12) suggested that the success rate of micro-TESE was 17% higher than the conventional TESE, and furthermore, the conventional TESE procedure was two times more successful for sperm retrieval as compared with TESA for NOA patients in the first attempt. These findings may explain the lower sperm retrieval rates after the salvage micro-TESE procedures in our study.

Previous studies reported that the success rate of sperm retrieval during the random testis biopsy decreased in patients with increased FSH levels (13,14). FSH exerted its function by binding to Sertoli cell receptor, and an increased level of FSH would tend to indicate a global failure of spermatogenesis. However, Bromage et al. (15) found no association between FSH levels and advanced stages of spermatogenesis. Therefore, the FSH level may not be a good predictor for the determination of isolated areas of mature spermatogenesis within the testis. Other

Table 1. Pre-operative characteristics of the salvage micro-TESE patients

	Successful (n=27) (37.84%)	Unsuccessful (n=46) (62.16%)	p
Mean Age (years) ± SD	36.71±8.1	36.50±5.57	0.95
Mean duration of infertility (months) ± SD	59.45±21.4	61.4±23.5	0.68
Mean FSH (IU/L) ± SD	18.01±5.4	20.01±9.07	0.492
Mean testosterone level (nmol/L) ± SD	37.07±23.81	21±17.46	0.393
Hormone therapy, n (%)	2 (25)	8 (75)	0.17

TESE: Testicular sperm extraction, SD: Standard deviation, FSH: Follicle-stimulating hormone, n: Number

Table 2. Histologic analysis of the salvage micro-TESE patients

		Successful (n=27) (37.84%)	Unsuccessful (n=46) (62.16%)	p
Histology, n (%)	Sertoli Cell-only, 43 (58.9)*	8 (18.6)	35 (81.4)	p<0.01
	Hypospermatogenesis, 14 (19.1)	11 (78.5)	3 (21.5)	
	Maturation arrest, 16 (21.9)	8 (50)	8 (50)	

TESE: Testicular sperm extraction, n: Number
*Sertoli cell-only syndrome was compared to those with and without

studies demonstrated that the correlation between the ability to retrieve sperm and the FSH level was weak (2, 16). Similar to the literature, we did not find any association between sperm retrieval and FSH level in sperm retrieved and not retrieved groups.

Testicular biopsies or conventional TESE procedures give some clues about the predominant histology of the testis but do not represent the histology of the whole testicular tissue. A previous study has suggested that pre-operative histopathology is the most important factor in predicting sperm retrieval rates in men on repeat biopsy (10).

However, a testicular biopsy can cause fibrosis, haematoma, inflammatory changes, or atrophy (6). Therefore, an isolated testicular biopsy is not recommended before the surgery. A success rate of 40% in sperm retrieval in patients with SCOS was only achieved via salvage micro-TESE with concurrent testicular biopsy. This study concluded that in a significant number of patients, sperm would have been found irrespective of the histopathological diagnosis of SCOS. Furthermore, hypospermatogenesis was associated with a higher success rate (75%) as compared with patients with MA; there only 36% success rate could be achieved (4).

The sperm retrieval rate in our study population with hypospermatogenesis and MA was comparable to that in the study by Kalsi et al. (10) whereas the sperm retrieval rate was lower in patients with SCOS in our study. Our sperm retrieval rate was 18.6% whereas Kalsi et al. (10) achieved a sperm retrieval rate of 40%. In our series, an important part of previous sperm retrieval interventions was micro-TESE; however, in the study by Kalsi et al. (10), all previous sperm retrieval interventions were TESE or TESA instead of microTESE. Therefore, we think that in the cohort of Kalsi et al. (10), the first sperm retrieval approach was less successful. The sperm retrieval rate was higher in SCOS cases during the salvage microTESE procedure owing to the more precise surgery under the microscope with better visualization and more detailed seminiferous tubules structure.

Schlegel stated that in complete azoospermia factor AZFa, AZFb deletions and absence of AZFa-c, the seminal phenotype of the patient is azoospermia and, as a result, the sperm retrieval rate with TESE was very low in such patients (17). In the present study, there were four patients with AZFc deletions and sperm was obtained from one of them.

Karyotype analyses have been an important predictor of the success of micro-TESE. Sperm retrieval rate in Klinefelter's syndrome was reported to be between 41% and 72% (18,19). This rate was found to be 30% in the

first micro-TESE procedure in our patients with Klinefelter's syndrome. In our series, eight patients with Klinefelter's syndrome underwent salvage microTESE procedures, and in one, sperm retrieval was successful (14%).

In a study by Shiraishi and Matsuyama (20), 48 men with NOA who had a negative sperm retrieval with micro-TESE were divided into two groups. Twenty-eight patients received daily injections of hCG for 4-5 months before a second micro-TESE procedure, whereas twenty patients did not receive any hormonal therapy. Sperm was obtained successfully in the second micro-TESE from six patients who had received hormonal therapy (21%), whereas no sperm was retrieved from patients who did not receive treatment. In our study, the sperm retrieval rate was 24.42% (8/33) after salvage micro-TESE in patients who had undergone microTESE procedure previously. Only two of the patients with positive sperm retrieval were under hormonal treatment.

There was no significant complication after the salvage micro-TESE procedure. However, half of the patients experienced mild abdominal pain after the procedure which was managed with paracetamol. It might be thought that the risk of hypogonadism may increase after repeated micro-TESE; however, no patient required hormone replacement therapy during follow-up.

Concordant with our study, it has been reported that testosterone level return to 80-93% of the pre-operative value in a period of 12 months, approximately (10). However, the Klinefelter's status and the histology of the patient seem to affect the return of the testosterone level, partially. Therefore, we recommend a post-operative hormone evaluation for all patients who have undergone a micro-TESE procedure. Our protocol includes measurements of LH, FSH and testosterone levels at 6-9 months following micro-dissection sperm retrieval.

Study Limitations

Some limitations regarding this study should be noted. First of all, the primary endpoint of this study was the sperm retrieval rate instead of pregnancy or delivery rates. The retrospective nature of the study is another limitation. Furthermore, most of the patients underwent the first micro-TESE or TESE procedure in different centers whereas they applied to our unit mostly for salvage microTESE. Small sample size is a further limitation of this study.

Conclusion

Salvage micro-TESE provides an important opportunity for patients with NOA with a history of unsuccessful micro-TESE. Sperm retrieval rate in salvage micro-TESE was higher in patients who had undergone conventional TESE instead of micro-TESE. Our study shows that sperm can be found despite high FSH levels. Furthermore, in

histopathological findings of NOA patients, SCOS seems to have a negative effect.

Authorship Contributions

Concept: M.B., O.Ö., A.Ç. Design: M.B., O.Ö., A.Ç. Data Collection or Processing: M.B., O.Ö., A.Ç. Analysis or Interpretation: M.B., O.Ö., A.Ç. Literature Search: M.B., O.Ö., A.Ç. Writing: M.B., O.Ö., A.Ç.

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

- Gil-Salom M, Romero J, Minguez Y, Molero MD, Remohi J, Pellicer A. Testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection: a chance of fertility in nonobstructive azoospermia. *J Urol* 1998;160:2063-7.
- Schlegel PN. Nonobstructive azoospermia: a revolutionary surgical approach and results. *Sem Reprod Med* 2009;27:165-70.
- Kızılay F, Semerci B, Şimşir A, Kalemci S, Altay B. Analysis of factors affecting repeat microdissection testicular sperm extraction outcomes in infertile men. *Turk J Urol* 2019;45:51-56.
- Kalsi JS, Shah P, Thum Y, Muneer A, Ralph DJ, Minhas S. Salvage micro-dissection testicular sperm extraction; outcome in men with non-obstructive azoospermia with previous failed sperm retrievals. *BJU Int* 2015;116:460-5.
- Ron-El R, Strauss S, Friedler S, Strassburger D, Komarovskiy D, Raziell A. Serial sonography and colour flow Doppler imaging following testicular and epididymal sperm extraction. *Hum Reprod* 1998;13:3390-3.
- Schlegel PN, Su LM. Physiological consequences of testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 1997;12:1688-92.
- Vernaev V, Verheyen G, Goossens A, Van SA, Devroey P, Tournaye H. How successful is repeat testicular sperm extraction in patients with azoospermia? *Hum Reprod* 2006;21:1551-4.
- Amer M, Haggag SE, Moustafa T, Abd El-Naser T, Zohdy W. Testicular sperm extraction: impact of testicular histology on outcome, number of biopsies to be performed and optimal time for repetition. *Hum Reprod* 1999;14:3030-4.
- Choi DK, Gong IH, Hwang JH, Oh JJ, Hong JY. Detection of Y Chromosome Microdeletion is Valuable in the Treatment of Patients With Nonobstructive Azoospermia and Oligoasthenoteratozoospermia: Sperm Retrieval Rate and Birth Rate. *Korean J Urol* 2013;54:1111-6.
- Kalsi J, Thum MY, Muneer A, Abdullah H, Minhas S. In the era of micro-dissection sperm retrieval (m-TESE) is an isolated testicular biopsy necessary in the management of men with non-obstructive azoospermia? *BJU Int* 2012;109:418-24.
- Tsujimura A, Miyagawa Y, Takao T, Takada S, Koga M, Takeyama M, et al. Salvage microdissection testicular sperm extraction after failed conventional testicular sperm extraction in patients with nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2006;175:1446-9.
- Bernie AM, Mata DA, Ramasamy R, Schlegel PN. Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2015;104:1099-103.
- Shiraishi K, Ishikawa T, Watanabe N, Iwamoto T, Matsuyama H. Salvage hormonal therapy after failed microdissection testicular sperm extraction: A multi-institutional prospective study. *Int J Urol* 2016;23:496-500.
- Tournaye H, Verheyen G, Nagy P, et al. Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? *Hum Reprod* 1997;12:80-6.
- Bromage SJ, Falconer DA, Lieberman BA, et al. Sperm retrieval rates in subgroups of primary azoospermic males. *Eur Urol* 2007;51:534-9.
- Ramasamy R, Lin K, Gosden LV, et al. High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2009;92:590-3.
- Schlegel PN. Nonobstructive azoospermia: a revolutionary surgical approach and results. *Semin Reprod Med* 2009;27:165-70.
- Friedler S, Raziell A, Strassburger D, et al. Outcome of ICSI using fresh and cryopreserved-thawed testicular spermatozoa in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:2616-20.
- Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, et al. Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6263-7.
- Shiraishi K, Matsuyama H. Gonadotropin actions on spermatogenesis and hormonal therapies for spermatogenic disorders [Review]. *Endocr J* 2017;64:123-31.



The Conversion Time of Cysts to Inactive form After Percutaneous Treatment of Hepatic Hydatid Disease and Predisposing Factors in This Process

Karaciğer Kist Hidatik Hastalığının Perkütan Tedavisi Sonrasında, Kistin İnaktif Formuna Dönüşüm Süresi ve Bu Süreci Etkileyen Faktörler

© Bekir Turgut, © Fatih Öncü

University of Health Sciences Turkey, Konya Training and Research Hospital, Clinic of Invasive Radiology, Konya, Turkey

Abstract

Aim: This study aimed to evaluate the duration of cyst inactivation after percutaneous treatment of hepatic hydatid disease and the factors that may affect this process.

Methods: Ultrasound follow-up records were evaluated, and the criteria for cyst inactivation were determined. Cyst type, cyst size, and location were listed after scanning pre-treatment ultrasound reports. Percutaneous treatment technique, aspirated cyst content, complications, and duration of catheterization were listed. The time elapsed from percutaneous treatment to cyst inactivation was defined as inactivation time. Ultrasound follow-up period, cyst size at the last follow-up, and inactivation time were recorded.

Results: A total of 116 patients were included in the study. The mean follow-up period after treatment was 1003.95±293.23 days. The mean inactivation time was 420.99±221.18 days. The size of the inactivated cysts decreased significantly compared to the pre-treatment cyst size ($p=0.001$). There was a positive correlation between cyst size and duration of catheterization ($p=0.0001$). The inactivation time decreased with increased duration of catheterization ($p=0.001$). There was a significant decrease in the inactivation time in patients who presented with complications ($p=0.008$).

Conclusion: Patients who develop complications after percutaneous treatment and patients with longer catheterization exhibit shorter cyst inactivation time.

Keywords: Hepatic, hydatid disease, hydatid cyst, cystic echinococcosis

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı karaciğer kist hidatik hastalığının perkütan tedavi sonrasında kist inaktivasyon süresini ve bu süreci etkileyebilecek faktörleri değerlendirmektir.

Yöntemler: Takip ultrasonografi raporları değerlendirildi ve kist inaktivasyon kriterleri belirlendi. Tedavi öncesinde yapılmış olan ultrasonografi raporları taranarak kist tipi, kist boyutu ve lokalizasyonu listelendi. Uygulanan perkütan tedavi türü, kist içeriğinden gelen aspirat özelliği, komplikasyonlar, kateterizasyon süresi listelendi. Perkütan tedavi uygulama zamanından inaktif forma dönüşüncüye kadar geçen süre, inaktivasyon süresi olarak tanımlandı. Ultrasonografi takip süresi, kistin son kontroldeki boyutu, inaktivasyon süresi kayıt edildi.

Bulgular: Toplamda 116 hasta verileri çalışmaya dahil edildi. Tedavi sonrası ortalama takip süresi 1003,95±293,23 gün olmuştur. Ortalama inaktivasyon süresi 420,99±221,18 gün oldu. Tedavi öncesi kist boyutuna kıyasla inaktive olmuş kistlerde boyut anlamlı olarak azalmaktadır ($p=0,001$). Kist boyutu ile kateterizasyon süresi arasında pozitif bir korelasyon gözlemlendi ($p=0,0001$). Kateterizasyon süresi arttıkça inaktivasyon süresi azaldı ($p=0,001$). Komplikasyon gelişen hasta grubunda inaktivasyon süresinde anlamlı olarak azalma oldu ($p=0,008$).

Sonuç: Perkütan tedavi sonrasında komplikasyon gelişen veya kateterizasyonun daha uzun süre olduğu hastalarda kist inaktivasyon süresi kısalmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Karaciğer, hidatik hastalık, hidatik kist, kistik ekinokokuz

Introduction

Humans are an accidental intermediate host for cystic echinococcosis (CE), also known as hydatid disease (1). It is known to be endemic all over the world, especially in rural areas (2). The liver is the most commonly affected organ by the parasite (3). Three therapeutic modalities exist to treat hepatic CE: chemotherapy, surgery, and percutaneous drainage (4).

Percutaneous methods have been preferred in the treatment of hepatic hydatid disease in recent years as they are minimally invasive with low mortality and high technical success rate (5-7). Especially in the last two decades, different methods such as puncture, aspiration, injection, and re-aspiration (PAIR), standard catheterization technique with hypertonic saline and ethanol (PAIDS), and modified catheterization (MoCAT) have been successfully used in the treatment of hepatic hydatid cysts (8-11).

CE cysts are classified as active (CE1, CE2), transitional (CE3a and CE3b), and inactive (CE4, CE5) according to the World Health Organization Informal Working Group on Echinococcosis (WHO-IWGE) ultrasound (US) classification (12). It is recommended to categorize hydatid cysts according to the CE classification along with a follow-up period of 5 years with US after percutaneous treatment (13). Percutaneous treatment aims to convert active and transitional liver cysts to inactive form (14).

Available studies have mostly examined the success of medical, surgical, and percutaneous treatment methods. However, follow-up of the cysts after percutaneous treatment, follow-up period, inactivation time, and predisposing factors affecting this inactivation time were neglected. This study aimed to evaluate the inactivation time of hepatic hydatid cyst after percutaneous treatment and the factors that may affect this process.

Methods

Ethical

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. This work was approved by the local ethics committee, Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, Medicine and Non-medical Devices Ethics Committee (decision year and no: 2020/2270).

Study Plan and Patients

The study was planned retrospectively in the interventional radiology unit of the institution. Hospital records of 177 patients with hepatic hydatid cysts, who underwent percutaneous treatment between January

2016 and December 2018, were retrospectively screened. Follow-up US was done before and after treatment by an interventional radiologist. The US reports were recorded on the system as soon as they were made. Post-treatment 1st, 3rd, 6th, 9th, 12th, 24th, 36th, 48th and 60th months follow-up records of patients, who underwent percutaneous treatment according to the diagnosis and follow-up standards of the WHO-IWGE US classification, were evaluated. In these reports, the number of cysts, type of cysts, membrane degeneration of the cyst and solidification features of the cyst were indicated. Cysts with no identified change in size and content and purulent cystic appearance with intact inner membrane were considered signs of unsuccessful treatment. The development of new daughter vesicles was accepted as recurrence. Decreased cyst size, along with the absence of daughter vesicles or pure cystic appearance, was defined as desirable criteria for cyst inactivation. On the contrary, complete obliteration of the cyst cavity and complete solid cyst content with no fluid component were defined as inactivation criteria alone (Figure 1). Decreased cyst size with shrunken, collapsed, solidified inner membrane, and more than 50% solidification of cyst content was accepted as inactivation (Figure 2) (8-17).

Thirty-six patients, who did not regularly show up or those who did not attend US follow-up visits, were excluded. Another 25 patients, who were scheduled for US follow-up in a different institution, whose reports did

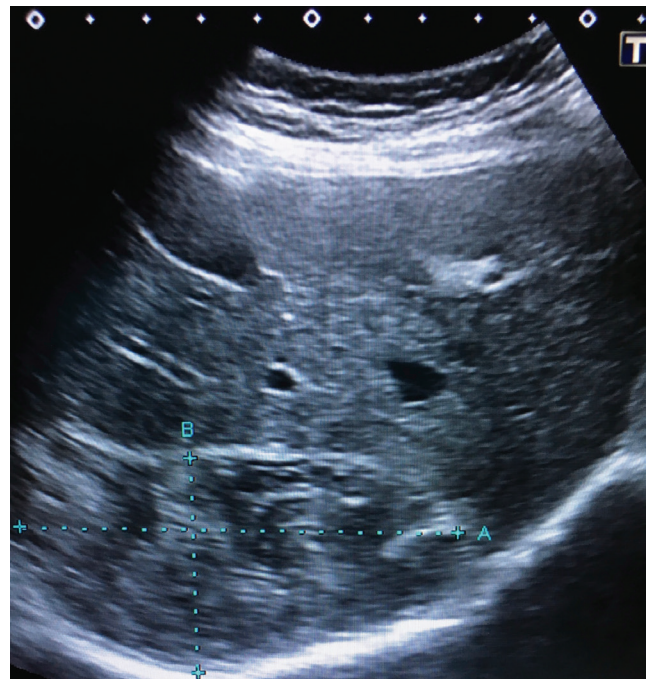


Figure 1. The cyst, which was 20x12.6 cm in size before the treatment, decreased to 8.7x4.5 cm at 3-year follow up with a solid cystic content form without any fluid component

not comply with our US evaluation format, were excluded from the study. A total of 61 patients were excluded from the study. Medical records and US scans of the remaining 116 patients were analyzed retrospectively using the hospital data processing and communication system.

Age and gender were recorded. Recorded US reports made before and after treatment by the interventional radiologist were examined. Cyst type, cyst size, and location were listed by the interventional radiology specialist after scanning the pre-treatment US reports. Treatment type, aspirated cyst content, complications, and duration of catheterization were listed using the records of percutaneous treatment and patient reports. Inactivation time was defined as the time elapsed from the time of percutaneous treatment to conversion to the inactive form. Follow-up period, cyst size at the last follow-up, and inactivation time were recorded using US follow-up reports.

Statistical Analysis

Statistical analysis was done using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22.0



Figure 2. Decreased cyst appearance with more than 50% solidification of cyst content at 1-year follow-up in a patient treated using the standard catheterization technique with 12 days of catheterization

(SPSS Inc, Chicago, IL). Descriptive statistics are presented as median (25-75%), frequency distributions, and percentages. Visual (histogram and probability graphs) and analytical (Kolmogorov-Smirnov test) methods were used to assess the conformity of the quantitative data to the normal distribution.

The independent samples t-test was used to assess the correlation between gender and location variables and inactivation time. Simple linear regression was used to evaluate the effects of complications, aspirated cyst content, treatment technique, and cyst type on inactivation time. The one-sample t-test was used to evaluate the significance of the difference between pre-treatment cyst size and inactivated cyst size. Correlation analysis was done to evaluate the correlation between cyst size, inactivation time, and duration of catheterization. The one-way ANOVA test was used to evaluate the effect of variables of cyst type, treatment technique, and aspirated cyst content on inactivation time. Pearson's chi-squared test was used to evaluate the relationship between different treatment techniques, variable cyst types, and complications such as CBF and abscess. The level of statistical significance was accepted as $p < 0.05$.

Evaluation Before Percutaneous Treatment

All patients were evaluated with US by the interventional radiologist prior to treatment. Albendazole was administered orally at a dose of 10 mg/kg/day for prophylaxis to reduce the risk of secondary dissemination 10 days before percutaneous treatment. The same dose was continued for 15 days after treatment.

Percutaneous Treatment and Follow-up Procedures

All percutaneous treatment procedures were performed by two interventional radiologists with at least 3 years of experience. Treatment procedures were carried out under aseptic conditions with US or fluoroscopic guidance.

The PAIR procedure was used for the treatment of CE1 and CE3 cysts ≤ 5 cm. The PAIDS procedure was used for the treatment of CE1 and CE3 cysts > 5 cm. The MoCAT procedure was used for the treatment of CE2 cysts and cysts with purulent contents. Thirty percent hypertonic saline was used as a scolicidal agent, while 95% ethyl alcohol was used as a sclerosing agent. The PAIDS and MoCAT procedures were initiated by following the same PAIR protocols and stages. Catheters of different thicknesses were inserted. A 6-8 F thick catheter (Bioteq, Taipei, Taiwan) was inserted into the cystic cavity in the PAIDS technique, while a 10-14 F catheter (Bioteq, Taipei, Taiwan) was used in the MoCAT technique. A collection bag was then attached to the tip of the catheter for

	CE1	CE2	CE3	p
Age, mean (\pm SD)	45.68 (19.06)	32.86 (21.36)	39.84 (21.52)	0.379
Gender, n (%)				
Male	24 (26.7)	3 (42.9)	8 (42.1)	0.086
Female	66 (73.3)	4 (57.1)	11 (57.9)	
Localization, n (%)				
Left	21 (23.3)	0 (0.0)	6 (31.6)	0.912
Right	69 (76.7)	7 (100)	13 (68.4)	
Pretreatment cyst size, (cm) mean (\pm SD)	8.65 (3.78)	7.36 (3.30)	10.22 (5.47)	0.086
Treatment, n (%)				
PAIDS	53 (58.9)	3 (42.9)	11 (57.9)	0.598
MoCAT	12 (13.3)	3 (42.9)	4 (21.1)	
PAIR	25 (27.8)	1 (14.3)	4 (21.1)	
Aspirate, n (%)				
Hydatid sand	83 (92.2)	6 (85.7)	11 (57.9)	0.138
Yellow-colored	4 (4.4)	0 (0.0)	1 (5.3)	
Purulent liquid	3 (3.3)	1 (14.3)	7 (36.8)	
Duration of catheterization, (day) mean \pm SD	6.03 (14.87)	3.33 (2.73)	9.20 (13.06)	0.001
Complication, n (%)				
None	83 (92.2)	7 (100)	18 (94.7)	0.721
Yes	7 (7.8)	0 (0.0)	1 (5.3)	
Follow-up period, (day) mean (\pmSD)	1031.16 (286.77)	865.71 (245.96)	926.05 (324.12)	0.203
Cyst final size, (cm) mean (\pm SD)	4.91 (2.11)	4.94 (2.58)	5.83 (2.80)	0.125
Cyst inactivation time, (day) mean (\pm SD)	409.50 (212.65)	349.29 (156.46)	501.84 (266.93)	0.173
Total, n (%)	90 (77.6)	7 (6)	19 (16.4)	-

CE: Cystic echinococcus, MoCAT: Modified catheterization technique, PAIR: Puncture, aspiration, injection, respiration, PAIDS: with catheter drainage and injection of sclerosing agents, SD: Standard deviation, n: Number

free drainage. Ethanol sclerotherapy and aspiration were performed after 24 hours if no fistulas were observed. Additionally, in the MoCAT technique, the catheter was rotated around its axis inside the cyst and the cyst was irrigated daily with physiological saline until the aspirated fluid and cyst contents became clear. These procedures were repeated until all cysts, daughter vesicles, and septations were cleared. In both procedures, the catheter was removed once the output was less than 10 cc and clear.

After the treatment, the patients were taken to the observation units. Patients, who underwent the PAIR procedure, were discharged after 6 hours if no complications occurred. Patients, who underwent catheterization, were discharged 1 day after the catheters were removed. At the 1st, 3rd, 6th, 9th, 12th, 24th, 36th, 48th and 60th months, US follow-ups were performed.

Results

A total of 116 patients (35 males, 81 females) were included in the study. The mean age of the patients

was 43.94 \pm 19.74 years. The PAIDS technique was the most preferred procedure with 57.8% (Table 1). The follow-up period in the interventional radiology unit was between 270 and 1340 days. The mean follow-up period after treatment was 1003.95 \pm 293.23 days. The mean inactivation time was 420.99 \pm 221.18 days. The mean pre-treatment cyst size was 8.82 \pm 4.10 cm. The mean final cyst size in inactivated cysts was 5.06 \pm 2.26 cm. A significant decrease was observed in cyst size in which inactivation was achieved compared to the pre-treatment cyst size (p=0.001). The effect of age, lesion location, and treatment technique on cyst inactivation time was not statistically significant (p=0.379, p=0.356, p=0.912 and p=0.598, respectively).

The most common aspirate after cyst puncture was hydatid sand. The mean inactivation time was 412.35 \pm 205.56 days in patients with hydatid and aspirate, 506.00 \pm 326.92 days in patients with a yellow-colored aspirate, and 460.90 \pm 308.89 days in patients with the purulent aspirate (p=0.370). The mean inactivation time was 482.42 \pm 268.26 days in male patients and

394.44±193.32 days in female patients. Inactivation time was significantly shorter in female patients ($p=0.049$).

The overall mean inactivation time was 420.99±221.18 days. Among the CE1, CE2, and CE3 cysts, the shortest inactivation time was 349.28±156.45 in the CE2 cyst group. However, the effect of different cyst types on inactivation time was not statistically significant ($p=0.173$).

The mean duration of catheterization was 6.39±14.09 days in the PAIDS and MoCAT procedures. The mean duration was 1.94±1.25 days in the PAIDS procedure and 22.11±24.33 days in the MoCAT procedure. The longest catheterization duration in the CE3 cyst group was 9.20±3.06 days. There was a significant difference in the duration of catheterization among the CE1, 2, 3 cyst groups ($p=0.001$). A positive correlation was observed between cyst size and duration of catheterization (Pearson correlation coefficient $p=0.333$, $p=0.0001$) with longer catheterization resulting in shorter inactivation time ($p=0.001$).

Post-treatment complications were observed in eight (6.9%) patients. Three (2.6%) patients developed an abscess while five (4.3%) patients developed a cysto-biliary fistula (CBF). Complications occurred in one (3.3%) of 30 patients undergoing the PAIR procedure, in six (31.6%) of 19 patients undergoing the MoCAT procedure, and in one (1.5%) of 67 patients undergoing catheterization. The incidence of CBF and abscess was significantly higher in patients requiring MoCAT procedure ($p=0.001$). The mean inactivation time was 435.78±216.60 days in patients who did not develop complications. The mean inactivation time was 133.33±145.11 days in patients developing abscess and 274.00±214.51 days in patients developing CBF. There was a significant decrease in the inactivation time among patients who developed complications ($p=0.008$).

Two patients received additional percutaneous treatment. Increased cyst size was noted in the first patient at the 3-month follow-up and in the second patient at the 6-month follow-up. It was considered as recurrence or unsuccessful treatment, and additional percutaneous treatment was performed. No dissemination was observed in other hepatic segments in any patient.

Discussion

In this study, the long-term outcomes of percutaneous treatment of hydatid cysts were evaluated. The duration of cyst inactivation, which was aimed at the treatment, and predisposing factors affecting this process were assessed. A significant decrease was observed in the size of the cysts in which inactivation was achieved compared to the pre-treatment cyst size. A positive correlation was noted between cyst size and duration of catheterization. Shorter inactivation time was observed in patients who

developed complications and had longer catheterization. It was proved that the cyst inactivation time was shorter in patients who underwent additional catheter treatment and longer primary catheterization due to the development of complications.

The risk of the CBF is high in cysts measured larger than 8 cm prior to hepatic hydatid treatment ($p=0.007$) (18). Similarly, some studies reported a higher incidence of CBF in cysts larger than 8.5 cm (19). Polat et al. (20) published long-term results of patients undergoing percutaneous treatment of hepatic hydatid cysts with a mean follow-up of 54±5.4 months. They reported a progressive and statistically significant decrease in cyst size and an alteration in cyst appearance during the inactivation process. The initial cyst size was 7.5±2.9 cm, while the cyst diameter decreased to 3.2±1.5 cm in the last follow-up period ($p<0.001$). None of these three studies evaluated the effects of other variables such as duration of catheterization, except for size, on inactivation time. This study reported patient records with a mean follow-up period of 1003.95±293.23 days. The mean pre-treatment cyst size was 8.82±4.10 cm, and the cyst size decreased to 5.06±2.26 cm in the cysts achieving inactivation. In this study, the cyst size decreased significantly during the inactivation process, which was consistent with other studies ($p=0.001$). Besides, as a complement to the above-mentioned studies, the correlation between cyst size and duration of catheterization was also evaluated. The relationship of inactivation time with cyst size and duration of catheterization was demonstrated. There was a positive correlation between the cyst size and the duration of the catheterization in percutaneous treatment procedures (PAIDS and MoCAT) with catheters ($p=0.0001$). Both the largest mean cyst size and the longest mean catheterization were observed in the CE3 cyst group ($p=0.001$). Inactivation time was shorter in these larger cysts with longer duration of catheterization. There was a negative correlation between the duration of catheterization and the inactivation time, while a positive correlation was observed with cyst size.

In conclusion: Complications are more common in larger cysts. Additional catheter treatment and longer catheterization are required in cases who present with complications. The amount of aspirated cystic fluid contents and fragmented membranes increases with longer catheterization. This situation may lead to rapid inactivation and reduced inactivation time.

Complications such as abscess or CBF may be observed secondary to percutaneous treatment (21). Percutaneous catheter drainage and medical treatment can be used in the treatment of abscesses (22). The communication between

the cyst and the biliary system due to cyst decompression (CBF development) is a complication easily manageable by endoscopy (23). Turan et al. (24) conducted a study comparing two percutaneous methods and found that the complication rate of the Trocar technique was 6.1%, while that of the Seldinger technique was 17.9%. The Seldinger technique has a higher rate of complications. A detailed evaluation reveals that no local recurrence occurs, and all cysts are inactivated with the Seldinger technique. This occurrence suggests that complications may contribute to the inactivation process. However, they overlooked these significant findings and did not evaluate the effect of complications on the inactivation process. The present study demonstrated that inactivation time was significantly lower in patients who developed an abscess and CBF compared to those who did not ($p=0.008$). Complications and associated additional percutaneous procedures play a significant role in the inactivation process. Accumulation of different cystic fluids, such as abscesses or bile, may also affect cyst inactivation. In addition, removal of cyst fluid content and other membranous structures during the treatment of these complications may accelerate inactivation.

Study Limitations

This study has some limitations. First, all patient follow-ups were performed using US. It is known that US is reliable for detecting pathognomonic symptoms of CE (25). US is a simultaneously applied method. Therefore, it is not an imaging tool suitable for data recording and storage. We could not re-evaluate the follow-up US scans retrospectively. However, the study was not negatively affected as our report format, and assessment standard were set according to the diagnosis and follow-up standards of the World Health Organization (WHO) CE classification. Second, the majority of the US follow-up reports of patients, performed in other institutions, did not comply with the diagnosis and follow-up standards of the WHO CE classification. These patients were excluded from the study to avoid any inconsistency. In this regard, the number of patients excluded from this study was higher than expected. However, the remaining patient group was sufficient for the significance of statistical analyses.

Conclusion

Decreased cyst size during the US follow-up period after percutaneous treatment of hydatid cysts is indicative of inactivation. Additionally, catheterization is longer in larger cysts, which contributes to decreased inactivation time. Subsequent complications, such as abscesses and cyst-biliary fistula, reduce the duration of inactivation.

Inactivation time is shorter in cases undergoing longer catheterization for the extraction of the fluid content and

membranous structures of the cyst in the percutaneous treatment of hepatic hydatid cysts.

Authorship Contributions

Concept: B.T. Design: B.T., F.Ö. Data Collection or Processing: B.T., F.Ö. Analysis or Interpretation: B.T., F.Ö. Literature Search: B.T., F.Ö. Writing: B.T.

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

- Erol M, Yiğit Ö, Toksöz M, et al. Akciğer semptomları ile bulgu veren kist hidatikli olgularımızın değerlendirilmesi. *Med Bull Haseki* 2015;53:147-52.
- Özer B, Kocakuşak A, Benek S, et al. Karaciğer kist hidatiğinde parsiyel kistektomi ve tüp drenaj tekniğinin diğer cerrahi metodlarla karşılaştırılması. *Med Bull Haseki* 2014;52:287-90.
- Pedrosa I, Saiz A, Arrazola J, Ferreira J, Pedrosa CS. Hydatid disease: radiologic and pathologic features and complications. *RadioGraphics* 2000;20:795-817.
- Smego RA Jr, Sebanego P. Treatment options for hepatic cystic echinococcosis. *Int J Infect Dis* 2005;9:69-76.
- Giorgio A, de Stefano G, Esposito V, et al. Longterm results of percutaneous treatment of hydatid liver cysts: a single center 17 years experience. *Infection* 2008;36:256-61.
- Akhan O, Yıldız AE, Akinci D, Yıldız BD, Ciftci T. Is the adjuvant albendazole treatment really needed with PAIR in the management of liver hydatid cysts? A prospective, randomized trial with short-term follow-up results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37:1568-74.
- Kabaalioglu A, Ceken K, Alimoglu E, Apaydin A. Percutaneous imaging-guided treatment of hydatid liver cysts: Do long-term results make it a first choice? *European Journal of Radiology* 2006;59:65-73.
- Schipper HG, Lameris JS, van Delden OM, et al. Percutaneous evacuation (PEVAC) of multivesicular echinococcal cysts with or without cystobiliary fistulas which contain non-drainable material: first results of a modified PAIR method. *Gut* 2002;50:718-23.
- Gabal AM, Khawaja FI, Mohammad GA. Modified PAIR technique for percutaneous treatment of high risk hydatid cysts. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28:200-8.
- Akhan O, Salik AE, Ciftci T, Akinci D, Islim F, Akpınar B. Comparison of long-term results of percutaneous treatment techniques for hepatic cystic echinococcosis types 2 and 3b. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208:878-84.
- Popa AC, Akhan O, Petruşescu MS, et al. New options in the management of cystic echinococcosis - a single centre experience using minimally invasive techniques. *Chirurgia (Bucur)* 2018;113:486-96.

12. WHO Informal Working Group. International classification of US images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta Trop* 2003;85:253-61.
13. Wen H, Vuitton L, Tuxun T, et al. Echinococcosis: Advances in the 21st Century. *Clin Microbiol Rev* 2019;32:pii:e00075-18.
14. Akhan O, Gumus B, Akinci D, Karcaaltincaba M, Ozmen M. Diagnosis and percutaneous treatment of soft tissue hydatid cysts. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:419-25.
15. Turgut AT, Akhan O, Bhatt S, Dogra VS. Sonographic spectrum of hydatid disease. *Ultrasound Q* 2008;24:17-29.
16. Pendse HA, Nawale AJ, Deshpande SS, Merchant SA. Radiologic features of hydatid disease: the importance of sonography. *J Ultrasound Med* 2015;34:895-905.
17. Brunetti E, Tamarozzi F, Macpherson C, et al. Ultrasound and cystic echinococcosis. *Ultrasound Int Open* 2018;4:70-8.
18. Akkapulu N, Aytac HO, Arer IM, Kus M, Yabanoglu H. Incidence and risk factors of biliary fistulation from hepatic hydatid cyst in clinically asymptomatic patients. *Trop Doct* 2018;48:20-4.
19. Demircan O, Baymus M, Seydaoglu G, Akinoglu A, Sakman G. Occult cystobiliary communication presenting as postoperative biliary leakage after hydatid liver surgery: are there significant preoperative clinical predictors? *Can J Surg* 2006;49:177-84.
20. Polat KY, Balik AA, Oren D. Percutaneous drainage of hydatid cyst of the liver: long-term results. *HPB (Oxford)* 2002;4:163-6.
21. Ambregna S, Koch S, Sulz MC, et al. A European survey of perendoscopic treatment of biliary complications in patients with alveolar echinococcosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017;15:79-88.
22. Barosa R, Pinto J, Caldeira A, Pereira E. Modern role of clinical ultrasound in liver abscess and echinococcosis. *J Med Ultrason* 2017;44:239-45.
23. Villán González A, Pérez Pariente JM, Barreiro Alonso E. Obstructive jaundice secondary to a hepatic hydatid cyst. *Rev Esp Enferm Dig* 2018;110:741-2.
24. Turan HG, Özdemir M, Acu R, et al. Comparison of seldinger and trocar techniques in the percutaneous treatment of hydatid cysts. *World J Radiol* 2017; 9:405-12.
25. Macpherson CN, Bartholomot B, Frider B. Application of ultrasound in diagnosis, treatment, epidemiology, public health and control of *Echinococcus granulosus* and *E. multilocularis*. *Parasitology* 2003;127:21-35.



Bethesda III Olan Tiroit Nodüllerinde Hemitiroidektomi ya da Total Tiroidektomi Tercih Ederken Nelere Dikkat Edilmeli?

What Should Be Considered in Bethesda III Thyroid Nodules When Preferring Hemithyroidectomy or Total Thyroidectomy

✉ Fazilet Altın, ✉ Mürüvvet Paksoy

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Çalışmamızdaki amacımız preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonuçları Bethesda III olan ve cerrahi uygulanmış hastaların dosyalarını retrospektif olarak inceleyerek hastaların cerrahi kararlarını verirken göz önünde bulundurulmuş kriterleri değerlendirmek, malignansiyi tahmin edici kriterlerin olup olmadığını araştırmaktır.

Yöntemler: Kliniğimizde 2014-2019 yılları arasında, preoperatif İİAB Bethesda III olan tiroit nodülü nedeniyle opere edilen hastalar retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 90 hastanın 18'i (%20) erkek ve 72'si (%80) kadın ve hastaların yaş ortalaması 48,39±12,96 (18-84) yıl idi. Ortalama nodül çapı 23,67±11,49 (6-55) mm olarak bulundu. Yapılan İİAB sonuçları ise 80 (%88,89) hastada Önemli belirsiz atipi ve 10 (%11,11) hastada önemli belirsiz foliküler atipi olarak rapor edildi. Hastaların postoperatif patoloji sonuçlarında en sık görülen benign patoloji 26 (%42,22) hastada nodüler hiperplazi ve en sık görülen malign patoloji 33 (%36,67) hastada papiller tiroit karsinomdu. Lobeistmektomi sonrası postoperatif patoloji sonucu malign çıkan 26 (%35,61) hastanın 19 (%26,02)'una tamamlayıcı tiroidektomi yapıldı, yedi (%9,59) hasta da takibe alındı. Malignite belirleyici risk faktörleri için oluşturulan lojistik regresyon analizinde mikrokalsifikasyon, kenar düzensizliği en anlamlı faktörler olarak saptandı (p=0,009 p<0,001 p<0,001).

Sonuç: Tiroit nodüllerinde kullanılan Bethesda III grubu birçok cerrah için ikilem oluşturmaya devam etmektedir. Bu hastalarda lobeistmektomi/lobektomi ya da total tiroidektomi kararı verilirken hastanın aile anamnezi, USG bulguları (mikrokalsifikasyon, kenar düzensizliği, diğer lobdaki nodüllerin natürü ve sayısı), hasta ve cerrah tercihinin göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Lobeistmektomi/lobektomi, total tiroidektomi, Bethesda III, tiroit nodülü

Abstract

Aim: The aim of study was to retrospectively examine the files of patients operated on for Bethesda category III thyroid nodules, to evaluate the criteria that were taken into consideration for surgical decisions, and predictive factors for malignancy.

Methods: Patients, who underwent surgery for Bethesda category III thyroid nodules based on preoperative fine-needle aspiration biopsy (FNAB) results between 2014 and 2019 in our clinic, were analyzed retrospectively.

Results: Of the 90 patients included in the study, 18 (20%) were male and 72 (80%) were female, and the mean age was 48.39±12.96 years (18-84). The mean nodule diameter was 23.67±11.49 mm (6-55). The results of FNAB were atypia of undetermined significance in 80 (88.89%) and follicular lesion of undetermined significance in 10 (11.11%) patients. The most common benign postoperative pathology was nodular hyperplasia in 26 (42.22%) and the most common malignant pathology was papillary thyroid carcinoma in 33 (36.67%) patients. Complementary thyroidectomy was performed in 19 (26.02%) of 26 (35.61%) patients after lobeistmectomy and seven (9.59%) were followed up. In the logistic regression analysis of determinants/risk factors for malignancy, microcalcification and edge irregularity were found to be the most significant factors (p=0.009, p<0.001 and p<0.001, respectively).

Conclusion: The Bethesda classification used in thyroid nodules continues to pose a dilemma for many surgeons. In patients with Bethesda III nodules, family history, ultrasonography findings (microcalcification, edge irregularity, the nature and number of nodules in the other lobe), and patient and surgeon preference should be taken into consideration when making a decision for surgery.

Keywords: Lobeisthmusectomy/lobectomy, total thyroidectomy, Bethesda III, thyroid nodule

Giriş

Tiroit malignansileri en sık görülen endokrin malignansi olup tüm tümörlerin %12'ini oluşturmaktadır (1). Oldukça yavaş ilerleyen patolojiler olduğu için bu tip kanserlerin 10 yıllık sağkalımları %90'ları bulmaktadır (1). Tiroit hastalıklarının %68'inde ilk başvuru nedeni nodül olup yetişkin kadınlarda daha sık görülmektedir (2). Bu nodüllerin çoğu benign olmasına rağmen malignansi olasılığı akılda tutulmalıdır. Tiroit nodüllerine medikal ya da cerrahi tedavilerden hangisinin uygulanacağına karar vermek için dikkatli değerlendirilmesi gereklidir.

Tiroit ultrasonografisi (USG) ve USG eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) tiroit nodüllerini değerlendirmekte en önemli iki yöntemdir. USG özellikle 1 cm altında palpe edilemeyen nodülleri bile tesbit edebilirken bize nodül yerleşimi, lokalizasyonu ve malignansi şüpheli nodüller hakkında bilgi verebilir. USG'de halo işaretinin kaybolması, solid ve hipoekoik nodül, heterojen eko yapısı, irregüler kenarlar, mikrokalsifikasyon varlığı, bez dışına yayılım ve artmış vaskülarizasyon malignansi şüphesi oluşturan bulgulardır (3). Bu bulguların olduğu nodüllerden İİAB yapılması benign ve malign ayırımında en önemli yöntemdir. İİAB'nin doğruluk oranı %95'ten fazla olup yapılan çalışmalarda sensitivitesi %83, spesifitesi %92 olarak saptanmıştır (4-6).

İİAB tiroit nodüllerinin takip edilmesi ya da cerrahiye karar verilmesinde önemli rol oynamaktadır. Sonuçların ortak bir dile sahip olması için "American Society Association" tarafından 2009 yılında bir klasifikasyon oluşturulmuştur (7). Bu klasifikasyon 2017 yılında tekrar revize edilmiştir (8). Bethesda denilen tiroit sitopatolojilerini raporlama sisteminde nondiagnostik yetersiz materyal, benign, önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon (AUS/FLUS), foliküler neoplazm şüphesi, malignansi şüpheli ve malign olmak üzere altı grubu mevcuttur.

Bethesda III (AUS/FLUS) %15-30 sıklığında rastlanılmakta ve bunların %5-15'inin malignansi riski taşıdığı bilinmektedir (8). Erkek hastalarda ve nodül boyutu 4 cm üzerindeki nodüllerde bu riskin arttığı belirtilse de bu hasta grubunun klinik takipte mi kalacağı yoksa cerrahiye mi gideceği konusunda tartışmalar mevcuttur. Birçok cerrah için Bethesda III kategorisi ikilem oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızdaki amacımız preoperatif İİAB sonuçları Bethesda III olan ve cerrahi uygulanmış hastaların dosyalarını retrospektif olarak incelemek, hastaların cerrahi kararlarını verirken göz önünde bulundurulacak kriterleri değerlendirmek, preoperatif İİAB ve postoperatif patoloji sonuçlarını karşılaştırmak, malignansiyi tahmin edici kriterlerin olup olmadığını araştırmaktır.

Yöntemler

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde 2014-2019 yılları arasında, tiroit nodülü nedeniyle opere edilen hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların anamnez ve muayene bulguları gözden geçirildi. Bu hastaların içinden preoperatif İİAB sonuçları Bethesda III olan hastalar seçilerek çalışmaya dahil edildi. Ameliyat öncesi değerlendirmede yapılan USG ve İİAB bulguları not edildi. Tedavide hastalara sitolojik inceleme ve USG bulguları beraber değerlendirilerek lobektomi/lobeistektomi ya da total tiroidektomi uygulandı. Lobektomi/lobeistektomi sonrasında malign patoloji çıkanlara yapılan konsültasyon sonucu tamamlayıcı tiroidektomi yapıldı veya hastalar takibe alındı. Yaş, cinsiyet, nodülün olduğu taraf, nodüllerin USG bulguları, ameliyat öncesi İİAB sonucu ve postoperatif cerrahi patoloji sonuçları not edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında Student t testi, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Gruplarda oranlar ki-kare analizi ile karşılaştırıldı. Belirleyici faktörler Lojistik Regresyon analizi ile incelendi. Alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Etik

Kurumsal izin, hastanemiz etik kurulundan (2019/118) alınmıştır. Çalışma retrospektif bir çalışma olduğu için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen etik ilkelere uygun olarak yürütülmüştür.

Bulgular

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde 2014-2019 yılları arasında tiroit nodülü nedeniyle opere edilen 479 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların 150'sine dosyalarına ulaşamama ve yetersiz bulgu olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Dosya bilgilerine ulaşılan 329 hastadan 239 hastanın preoperatif İİAB sonuçları Bethesda I, II, IV ve V olması nedeniyle çalışmadan çıkarılarak, İİAB sonuçları Bethesda III olan 90 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların özeti şematik olarak Şekil 1'de gösterilmiştir.

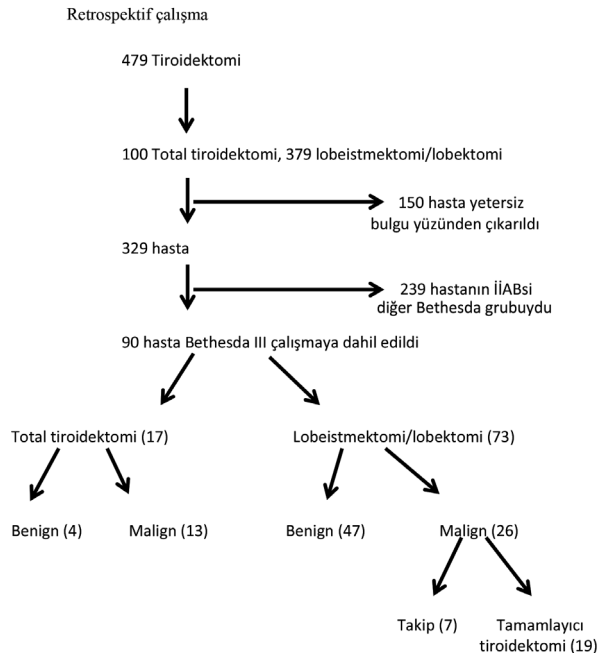
Çalışmaya dahil edilen 90 hastanın 18'i (%20) erkek ve 72'si (%80) kadın ve hastaların yaş ortalaması $48,39 \pm 12,96$ (18-84) yıl idi. Hastaların tiroit fonksiyon testleri değerlendirildiğinde ise 76 (%84,4) hastanın ötiroid,

yedi (%7,78) hastanın hipotiroit ve yedi (%7,78) hastanın hipertiroit olduğu görüldü. Hastaların hepsinin tedavisi düzenlenerek ameliyat esnasında ö tiroit olmaları sağlandı.

Hastaların USG bulguları değerlendirilerek nodül özellikleri ayrı ayrı not edildi. Ortalama nodül çapı $23,67 \pm 11,49$ (6-55) mm olarak bulundu. Hastaların USG bulgularına bakıldığında nodüller 40 (%44,45) hastada bilateral ve 50 (%55,55) hastada unilateral yerleşimli idi. İİAB yapılan nodüller dikkate alındığında nodül yerleşimleri 37 (%41,11) hastada sağ lob yerleşimli, 53 (%58,89) hastada sol lob yerleşimli idi. Yapılan İİAB sonuçları ise 80 (%88,89) hastada AUS ve 10 (%11,11) hastada FLUS olarak rapor edildi. Hastaların tiroit USG bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Preoperatif İİAB sonucu Bethesda III yedi (%7,78) hastanın USG bulgularının şüpheli olmaması nedeniyle takibine karar verilmiş ve bu hastalara 3 ay sonra İİAB tekrarı yapılmıştır. Tekrarlanan İİAB sonuçlarında bir hastanın FLUS olan sonucu AUS olarak, bir hastanın AUS olan sonucu 3 ay sonra FLUS olarak, üç hastanın AUS sonucu yine AUS olarak, bir hastanın AUS sonucu Bethesda IV ve bir hastanın tekrar sonucu da Bethesda V olarak rapor edilmiştir. Hiçbir hastanın sonucu daha düşük bir Bethesda grubu olarak rapor edilmemiştir. Hastalara uygulanan cerrahi girişimler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Postoperatif cerrahi spesimenlerde tümör odak sayısı 26 (%66,66) hastada 1, sekiz (%20,51) hastada 2, üç (%7,69) hastada 3, bir (%2,56) hastada 4 ve bir (%2,56) hastada 5 olarak görülmüştür. Tümör odaklarının dağılımı Tablo 3'te özetlenmiştir.



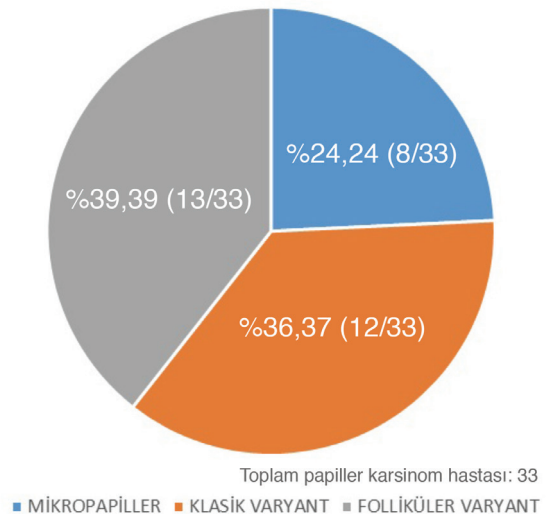
Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların belirlenme şeması

Sitoloji sonucu AUS/FLUS gelen hastaların USG bulguları beraberinde değerlendirilerek uygulanacak cerrahiye karar verildi. Cerrahi kararı verilirken şüpheli USG bulguları, çok büyük nodül, hastanın aile anamnezi, klinik muayenede malignasi şüphesi, hasta ve cerrah tercihi de dikkate alındı. USG bulgularında düzensiz sınır, hipoekojenite ve mikrokalsifikasyon varlığı şüpheli bulgular olarak değerlendirildi. Buna göre uygulanan cerrahi ve postoperatif histopatolojik incelemelere göre benign malign sonuçları Tablo 4'te gösterilmiştir. Hastaların postoperatif patoloji sonuçlarında en sık görülen benign patoloji 26 (%42,22) hastada nodüler hiperplazi ve en sık görülen malign patoloji 33 (%36,67) hastada papiller tiroit karsinom idi.

Lobeistektomi sonrası postoperatif patoloji sonucu malign çıkan 26 (%35,61) hastanın 19'una (%26,02) tamamlayıcı tiroidektomi yapıldı, yedi (%9,59) hasta da takibe alındı. Tamamlayıcı tiroidektomi sonrası hastaların postoperatif patoloji sonuçları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Histolojik olarak papiller karsinom hastalarımızın sekizi (%24,25) papiller mikrokarsinom, 12'si (%36,36) klasik varyant ve 13'ü (%39,39) ise folliküler varyanta sahipti. Papiller karsinom hastalarımızın histolojik olarak bulguları Şekil 2'de özetlenmiştir.

Benign ve malign hastaların kalsifikasyon, kenar düzensizliği ve yapılan operasyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,009$ $p<0,001$ $p<0,001$). Malign olan grubun mikrokalsifikasyon, kenar düzensizliği oranları benign hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti. Malignite belirleyici risk faktörleri için oluşturulan Lojistik Regresyon Analizi modelinde mikrokalsifikasyon, kenar düzensizliği en anlamlı faktörler olarak saptandı. Bu bulgular Tablo 6'da özetlenmiştir.



Şekil 2. Papiller tiroit karsinom çıkan hastaların histolojik alt tipleri

Tartışma

Benign tiroit hastalıklarının en sık başvuru nedeni nodüldür. Nodüllerin benign malign ayırımının doğru olarak yapılması gereksiz cerrahi ve cerrahiden doğacak mortalite ve morbiditeyi azaltacaktır. İİAB tiroit nodüllerinin benign malign ayırımındaki ilk basamak tanılabilir metot olup, tanılabilir değeri %50 ile %90 arasında değişmektedir (9,10). Tiroit nodüllerinde ortak bir dil olması ve cerrahi ya da takip kararının verilebilmesi için "Tiroit Sitopatoloji Raporlaması için Bethesda Sistemi (TSRBS)" tanımlanmıştır (11). Bu sisteme göre nondiagnostik/yetersiz materyal, benign, önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon (AUS/FLUS), foliküler neoplazm şüphesi, malignansi şüpheli ve malign olmak üzere altı grubu mevcuttur. TSRBS ye göre Bethesda III kategorisi için tahmin edilen malignansi

riski %5-15 olarak rapor edilmesine rağmen, çeşitli çalışmalarda bu oran değişmektedir (8,11,12). Yapılan çalışmalarda malignansi oranını Bongiovanni ve ark. (13) %14,4, Ryu ve ark. (14) %29, Çakır ve ark. (15) %27,7 ve Vanderlaan ve ark. (16) %45,7 olarak bulmuşlardır. Bizim kliniğimizdeki çalışmada biz bu oranı %43,33 olarak bulduk. Bu farklılığa katkıda bulunan bir faktör, raporlarda AUS'un yorumlanmasındaki heterojenlik olabilir. Bethesda Sistemi'nde tek tip raporlama kılavuzlarının yaygınlaştırılması, AUS dahil olmak üzere çeşitli tanı kategorilerinin daha tek tip uygulanmasını teşvik etmeli ve bu da gelecekteki çalışmalarda buna göre daha anlamlı takip verilerinin elde edilmesini sağlamalıdır.

TSRBS ye göre Bethesda III kategorisi için eğer hastanın risk faktörleri ve şüpheli USG bulguları yok

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların tiroit USG özellikleri

		Toplam		Benign		Malign		p
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	18	20,0	8	15,7	10	25,6	0,242
	Kadın	72	80,0	43	84,3	29	74,4	-
Yaş	<40	23	25,6	13	25,5	10	25,6	0,987
	40 yaş ve üzeri	67	74,4	38	74,5	29	74,4	-
Preop nodül boyutu		23,6±11,4 (6-55)		25,1±12,5 (7-55)		21,6±9,7 (6-40)		0,261
Nodül yerleşimi	Sağ	37	41,1	21	41,2	16	41,0	0,989
	Sol	53	58,9	30	58,8	23	59,0	-
İİAB (AUS/FLUS)	AUS	80	88,9	45	88,2	35	89,7	1,000
	FLUS	10	11,1	6	11,8	4	10,3	-
Nodül dansitesi	İzoekoik	30	33,3	18	35,3	12	30,8	0,050
	Hipoekoik	36	40,0	15	29,4	21	53,8	-
	İzohipoekoik	20	22,2	14	27,5	6	15,4	-
	Hiperekoik	4	4,4	4	7,8	0	0,0	-
Heterojenite (eko yapısı)	Homojen	50	55,6	28	54,9	22	56,4	0,887
	Heterojen	40	44,4	23	45,1	17	43,6	-
Kalsifikasyon	Yok	38	42,2	25	49,0	13	33,3	0,009
	Mikrokalsifikasyon	31	34,4	11	21,6	20	51,3	-
	Makro/Kaba kalsifikasyon	18	20,0	14	27,5	4	10,3	-
	Periferik kalsifikasyon	3	3,3	1	2,0	2	5,1	-
Nodül natürü	Kistik	4	4,4	2	3,9	2	5,1	0,934
	Solid	47	52,2	26	51,0	21	53,8	-
	Kistik solid	39	43,3	23	45,1	16	41,0	-
Kenar düzensizliği	Yok	33	36,7	27	52,9	6	15,4	<0,001
	Var	57	63,3	24	47,1	33	84,6	-
Periferik halo	Yok	55	61,1	31	60,8	24	61,5	1,000
	Var	35	38,9	20	39,2	15	38,5	-

AUS: Önemi belirsiz atipi lezyon, FLUS: Önemi belirsiz foliküler lezyon, USG: Ultrasonografi, n: Sayı, İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında Student t test, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Gruplarda oranlar ki-kare analizi ile karşılaştırıldı

ise İİAB'nin tekrarı önerilmektedir (11). Bu hastalarda önerilen İİAB'nin tekrarına göre tedavi ya da takibine karar verilmesinin gereksiz mortalite ve morbiditenin azaltılacağı düşünülmektedir (17). Erkek hasta, nodül boyutunun 4 cm'den fazla olması, kalsifikasyon, kenar düzensizliği ya da solid nodül gibi malignansiyi işaret eden USG bulgularının olması, aile hikayesinin pozitif olması, hasta ya da cerrah

	AUS (n=80)	FLUS (n=10)	Toplam (n=90)
Yapılan cerrahi			
Lobektomi/lobeistmektomi	67 (%74,44)	6 (%6,67)	73 (%81,11)
Total tiroidektomi	13 (%14,45)	4 (%4,44)	17 (%18,89)
Postoperatif cerrahi sonucu			
Benign	45 (%50)	6 (%6,67)	51 (%56,67)
Malign	35 (%38,89)	4 (%4,44)	39 (%43,33)

AUS: Önemi belirsiz atipi lezyon, FLUS: Önemi belirsiz foliküler lezyon, USG: Ultrasonografi, n: Sayı

Malign (n=39)	Odak sayısı	Lokalizasyon
26 (%66,66)	1	11'inde (%) sağ lob yerleşimli 14'ünde (%) sol lob yerleşimli
8 (%20,51)	2	1'inde (%) iki odak sağ lob yerleşimli 7'sinde (%) bir odak sağ lob bir odak sol lob yerleşimli
3 (%7,69)	3	1'inde (%) üç odak sağ lob yerleşimli 1'inde (%) üç odak sol lob yerleşimli 1'inde (%) iki odak sağ bir odak sol lob yerleşimli
1 (%2,56)	4	iki odak sağ iki odak sol lob yerleşimli
1 (%2,56)	5	iki odak sağ iki odak sok ve bir odak isthmus yerleşimli

n: Sayı

tercihine göre İİAB tekrarı olmadan da cerrahiye karar verilebilir (18). Yapılan çalışmalarda AUS/FLUS sonucu olan hastaların ancak %20'sinin sonuçlarının tekrar AUS/FLUS olarak rapor edildiği bildirilmiştir (7). Biz de çalışmamızda İİAB sonucu Bethesda III gelen yedi (%7,78) hastanın risk faktörleri ve şüpheli USG bulguları olmaması nedeniyle takibine karar verilmiş ve 3 ay sonra yapılan USG sonuçlarına göre İİAB'leri tekrarlanmıştır. Tekrarlanan İİAB sonuçlarında bir hastanın FLUS olan sonucu AUS olarak, bir hastanın AUS olan sonucu FLUS olarak, üç hastanın AUS sonucu yine AUS olarak, bir hastanın AUS sonucu Bethesda IV ve bir hastanın tekrar sonucu da Bethesda V olarak rapor edilmiştir. Çalışmamızda beş (%71,42) hastanın sonucu tekrar İİAB'inde yeniden AUS/FLUS olarak rapor edilmiştir. Hiçbir hastanın (%0) sonucu daha düşük bir grup olarak rapor edilmemiştir. İİAB tekrarı yapılmayan 83 (%92,22) hastamızda ise ameliyat kararı nodülün büyüklüğü, şüpheli USG bulguları ve hastanın kendi isteğine dayanılarak verilmiştir.

Malign tiroit kanserlerinin en sık görüleni papiller tiroit karsinom genellikle 40-50 yaşlarında daha sıktır (19). Bizim çalışmamızda da papiller karsinom tanısı alan hastaların yaş ortalaması 49,18±12,90 (18-80) yıl olarak bulundu. Tiroit kanserleri kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir ve bu oran neredeyse 3/1'dir (19). Bazı çalışmalarda ise yaş ilerledikçe tiroit nodüllerinin malignansi riskinin arttığını savunulmuştur (20). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda patoloji sonucu malignansi çıkan hastaların 10 (%25,64)'u erkek, 29'u (%74,36) kadın hasta olup kadın erkek oranı 3/1 olarak bulunmuştur. Fakat yapılan regresyon analizinde yaşla birlikte malignansi riskinde artış görülmemiştir (p>0,05).

Benign tiroit hastalıklarında en sık görülen patoloji nodüler hiperplazi iken en sık görülen malign tiroit hastalığı ise papiller karsinomdur, histolojik olarak en sık folliküler varyant papiller karsinomaya rastlanmaktadır (14,21,22).

Postoperatif cerrahi patoloji sonucu	Uygulanan cerrahi girişim (n=90)		Toplam (n=90)
Benign	Total tiroidektomi (n=17) (%18,89)	Lobeistmektomi/lobektomi (n=73) (%81,11)	51 (n=51) (%56,66)
Nodüler hiperplazi	4 (%4,44)	34 (%37,77)	26 (% 42,22)
Foliküler adenoma	-	4 (%4,44)	4 (%4,44)
Hurthle cell adenoma	-	3 (%3,33)	3 (%3,33)
Kronik lenfositik tiroitit	-	6 (%6,67)	6 (%6,67)
Malign	Total tiroidektomi (n=17) (%18,89)	Lobeistmektomi/lobektomi (n=73) (%81,11)	39 (n=39) (%43,33)
Papiller tiroit karsinom	12 (%13,33)	21 (%23,34)	33 (%36,67)
Foliküler tiroit karsinom	1 (%1,11)	2 (%2,22)	3 (%3,33)
Hurthle hücreli karsinom	-	1 (%1,11)	1 (%1,11)
Yüksek dereceli B lenfoma	-	1 (%1,11)	1 (%1,11)
Kötü diferansiye karsinom	-	1 (%1,11)	1 (%1,11)

n: Sayı

2017’de Bethesda sistemindeki revizyondan sonra papiller karsinomun histolojik varyantları çeşitlendirilmiştir (8). Bizim çalışmamızda retrospektif olarak 2014-2019 arası dosyalar değerlendirmeye alındığı için histolojik tiplendirme 2009 yılı sistemine göre yapılmıştır. Kliniğimizde Bethesda III tanısı ile ameliyat edilen hastalarımızın postoperatif histopatolojik incelemesinde, literatürle uyumlu olarak en sık benign lezyon 38 (%42,22) hastada nodüler hiperplazi iken, en sık rastlanan malign lezyon ise 33 (%36,67) hastada papiller tiroit karsinom olarak bulundu. Histolojik olarak papiller karsinom hastalarımızın sekizi (%24,25) papiller mikrokarsinom, 12’si (%36,36) klasik varyant ve 13’si (%39,39) ise folliküler varyanta sahipti. Bizim çalışmamızda da foliküler varyant daha fazla görülmüştür (Şekil 2).

Tablo 5. Tamamlayıcı tiroidektomi materyallerinin postoperatif cerrahi patoloji sonuçları	
Cerrahi patoloji	(n=19) (%21,11)
Benign (n=14)	
Nodüler hiperplazi	11 (%57,89)
Kronik lenfositik tiroidit	3 (%15,78)
Malign (n=5)	
Papiller karsinom	4 (%75)
Hurthle hücreli karsinom	1 (%25)
n: Sayı	

Yapılan bazı çalışmalarda malignansi riskinin nodül büyüklüğü ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (22,23). Bizim çalışmamızda da regresyon analizi ile yaptığımız değerlendirmede nodül boyutu 3 cm üzerinde ise malignansi riskinin arttığını gözlemledik ($p=0,049$). Fakat nodül büyüklüğünün tek başına malignansi belirteci olarak görülmeyeceği de akılda tutulmalıdır. Sippel ve ark. (22) yaptıkları bir çalışmada tiroitte bulunan nodül sayısının dört ve üstü olduğunda malignansi riskinin arttığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da preoperatif İİAB’si Bethesda III olan hastaların 17’sine (%18,89) multipl nodül varlığı nedeniyle primer cerrahi olarak total tiroidektomi uygulanmış ve bu hastaların 13 (%33,33) tanesinin patoloji sonucu malign olarak gelmiştir. Hastaların beş (%12,82) tanesinde bir tümör odağı bulunurken, üç (%7,69) tanesinde iki tümör odağı, iki (%5,13) tanesinde üç tümör odağı, bir (%2,56) tanesinde dört tümör odağı ve bir (%2,56) tanesinde de beş tümör odağı bulunmuştur (Tablo 3).

USG tiroit nodüllerinde rutin olarak yapılan ve fizik muayene ile tespit edilemeyen tiroit nodüllerini ve lenf nodlarını saptamada kullanılan bir tetkiktir. Yapılan bazı çalışmalarda, tiroit nodülünün USG özelliklerini değerlendirip maligniteyi tahmin etmek için kullanılabileceği belirtilmiştir (24,25). USG’de halo işaretinin kaybolması, solid ve hipoeoik nodül, heterojen

Tablo 6. Malignite belirleyici faktörler Lojistik Regresyon analizi				
Giriş metodu	p	OR	%95 GA	
Preop nodül boyut (ref: <30 mm) \geq 30 mm	0,049	4,529	1,010	20,313
Nodülnatürü (ref: kistik)	0,979	-	-	-
Solid	0,845	0,799	0,084	7,623
Kistik solid	0,891	0,847	0,079	9,038
Nodüldansitesi (ref: izoeoik)	0,900	-	-	-
Hipoekoik	0,638	1,356	0,381	4,824
İzohipoekoik	0,735	0,767	0,165	3,573
Hiperekoik	0,999	0,000	0,000	-
Heterojenite eko yapısı (ref: homojen) heterojen	0,186	2,453	0,649	9,277
Kalsifikasyon (ref: yok)	0,039	-	-	-
Mikrokalsifikasyon	0,027	4,566	1,186	17,577
Makro/Kaba kalsifikasyon	0,370	0,480	0,096	2,393
Periferik kalsifikasyon	0,066	20,713	0,818	524,377
Kenar düzensizliği	0,001	12,624	2,752	57,919
Periferik halo	0,545	1,420	0,456	4,423
İİAB (ref: AUS) FLUS	0,536	0,602	0,121	3,004
Nodül yerleşimi (ref: sağ) sol	0,857	0,902	0,294	2,769
Yaş (ref: <40 yaş) \geq 40 yaş	0,492	1,649	0,396	6,871
İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi, AUS: Önemi belirsiz atipi lezyon, FLUS: Önemi belirsiz foliküler lezyon, ref: Referans, preop: Preoperatif, OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı				
Belirleyici faktörler Lojistik Regresyon Analizi ile incelendi				

eko yapısı, irregüler kenarlar, mikrokalsifikasyon varlığı, bez dışına yayılım ve artmış vaskülarizasyon malignansi şüphesi oluşturan bulgulardır (3,26). Ryu ve ark. (14) yaptıkları çalışmada hastalarda iki şüpheli malign USG bulgusu olduğunda malignite şansının %66,7 oranında arttığını belirtmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada malign hastaların %31'inde mikrokalsifikasyon görülürken, benign hastaların da %11'inde mikrokalsifikasyon olduğu gösterilmiştir (3). Papini ve ark. (26) yaptıkları çalışmada kenar düzensizliğini ve mikrokalsifikasyon bulgusunu malignansi ile ilişkili bulmuşlardır. Bizim hastalarımızın 31'inde (%34,44) mikrokalsifikasyon saptadık. Bu hastaların 11'inin (%12,22) patoloji sonucu benign, 20 (%22,22)'nin sonucu ise malign olarak gelmiştir. Biz de çalışmamızda primer nodülün USG bulgularını kaydederek lojistik regresyon analizi yaptık. USG bulgularından mikrokalsifikasyon ve kenar düzensizliğinin malignite ile ilişkili olduğunu bulduk ($p<0,005$).

Hemitiroidektomi sonrasında patoloji sonuçları malign çıkan hastalarda tamamlayıcı tiroidektomi endikasyonları arasında hastanın düzenli takibinde yaşanacak zorluklar, rekürrens riskinin olması veya insidental tümör olasılığı sayılabilir (15). Ryu ve ark. (14) AUS nedeniyle hemitiroidektomi yapılan hastaların %11,7 sinde tamamlayıcı tiroidektomi gerektiğini belirtmiştir. Bizim çalışmamızda ise AUS/FLUS nedeniyle lobeistmektomi/lobektomi yapılan hastaların 26 (%35,61) tanesinde postoperatif patoloji sonucu malign olarak gelmiştir. Bu hastaların USG, histopatolojik sonuçları ve aile anamnezleri değerlendirildiğinde 19 (%73,07) hastaya tamamlayıcı tiroidektomi yapılmış, yedi (%26,93) hasta klinik takibe alınmıştır. Yapılan çeşitli çalışmalarda tamamlayıcı tiroidektomi sonrası kontralateral malignansi riski %18-48 arasında bulunmuştur (15,27-29). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda tamamlayıcı tiroidektomi yapılan hastaların beş tanesinde malignansi saptanmış olup, kontralateral malignansi riskini %26,32 olarak bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda İİAB sonucu AUS/FLUS olan tiroit nodülü hastalarına hipoparatiroidizm, vokal kord paralizisi, postoperatif dönemde levotiroksin replasman ihtiyacı gibi komorbidite nedenlerinden dolayı hemitiroidektominin tercih edilmesi önerilmektedir (30,31). Diğer bir öneri ise intraoperatif frozen çalışmasıdır, fakat yapılan çalışmalarda bunun benign ve malign ayırım başarısının %64 olduğu, %36 hastada hiçbir sonuç vermediği, intraoperatif klinik değerlendirmenin önemli olduğu gösterilmiştir (32). Kliniğimizde intraoperatif frozen tekniğini rutin kullanmamakla birlikte intraoperatif olarak diğer lobda şüpheli nodül varlığında frozen göndermekteyiz. Preoperatif İİAB sonucu Bethesda III çıkan hastalarımızın 73'üne

(%81,11) primer cerrahi olarak lobektomi/lobeistmektomi uyguladık. Total tiroidektomi uyguladığımız 17 (%18,89) hastanın cerrahi kararını verirken USG bulguları ve diğer lobdaki multiple nodül varlığı dikkate alındı. Lobektomi/lobeistmektomi uygulanan hastaların 26'si (%35,61) malign olarak bulunurken, total tiroidektomi hastalarında bu oran 13 (%48,15) idi.

Sonuç

Tiroit nodüllerinde kullanılan Bethesda sisteminin III grubu birçok cerrah için ikilem oluşturmaya devam etmektedir. İİAB sonucu Bethesda III çıkan hastalarda hemitiroidektomi ya da total tiroidektomi kararı verilirken hastanın aile anamnezi, USG bulguları (mikrokalsifikasyon, kenar düzensizliği, diğer lobdaki nodüllerin natürü ve sayısı), hasta ve cerrah tercihinin göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz. AUS/FLUS hastalarında izlenecek algoritmanın oluşturulması için daha geniş serilerde yapılan çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: F.A. Dizayn: F.A., M.P. Veri Toplama veya İşleme: F.A., M.P. Analiz veya Yorumlama: F.A., M.P. Literatür Arama: F.A., M.P. Yazan: F.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması belirtilmedi.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir finansal destek almadıklarını bildirmiştir.

Kaynaklar

1. Eken H, Kurnaz E, Balci MG, Arslan MK. Tiroit İnce İğne Aspirasyon Biyopsi Sonucu Önemi Belirsiz Atipi Olan Olguların Ameliyat Materyalleri Sonuçları ile Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi. Med J Bakirkoy 2019;15:240-3.
2. Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. Arq Bras Endocrinol Metabol 2013;57:240-64.
3. Jena A, Patnayak R, Prakash J, Sachan A, Suresh V, Lakshmi AY. Malignancy in solitary thyroid nodule: A clinicoradiopathological evaluation. Indian J Endocrinol Metab 2015;19:498-503.
4. Gharib H. Current evaluation of thyroid nodules. Trends Endocrinol Metab 1994;5:365-9.
5. Hamberger B, Gharib H, Melton LJ III, Goellner JR, Zinsmeister AR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: impact on thyroid practice and cost of care. Am J Med 1982;73:381-4.
6. Block MA, Miller JM, Kini SR. The potential impact of needle biopsy on surgery for thyroid nodules. World J Surg 1980;4:737-41.
7. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Thyroid 2009;19:1159-65.

8. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2017;27:1341-6.
9. Baloch ZW, Sack MJ, Yu GH, Livolsi VA, Gupta PK. Fine-needle aspiration of thyroid: an institutional experience. *Thyroid* 1998;8:565-9.
10. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid: a 12-year experience with 11,000 biopsies. *Clin Lab Med* 1993;13:699-709.
11. Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, et al. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal* 2008;5:6.
12. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2010;16:468-75.
13. Bongiovanni M, Crippa S, Baloch Z, et al. Comparison of 5-tiered and 6-tiered diagnostic systems for the reporting of thyroid cytopathology: a multi-institutional study. *Cancer Cytopathol* 2012;120:117-25.
14. Ryu YJ, Jung YS, Yoon HC, et al. Atypia of undetermined significance on thyroid fine needle aspiration: surgical outcome and risk factors for malignancy. *Ann Surg Treat Res* 2014;86:109-14.
15. Çakır B, Bilginer MC, Özdemir D, et al. Hemithyroidectomy Seems to be a Reasonable Initial Surgical Approach in Bethesda Category III. *Turk J Endocrinol Metab* 2018;22:57-63.
16. Vanderlaan PA, Marqusee E, Krane JF. Clinical outcome for atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspirations: should repeated fna be the preferred initial approach? *Am J Clin Pathol* 2011;135:770-5.
17. Chehade JM, Silverberg AB, Kim J, Case C, Mooradian AD. Role of repeated fine-needle aspiration of thyroid nodules with benign cytologic features. *Endocr Pract* 2001;7:237-43.
18. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
19. Tai P, Mould RF, Prysazhnyuk AY, Gristchenko VG, Obodovsky IA. Descriptive epidemiology of thyroid carcinoma. *Current Oncology* 2003;10:54-65.
20. Tyler DS, Winchester DJ, Caraway NP, Hickey RC, Evans DB. Indeterminate fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: identification of subgroups at high risk for invasive carcinoma. *Surgery* 1994;116:1054-60.
21. Rago T, Di Coscio G, Basolo F, et al. Combined clinical, thyroid ultrasound and cytological features help to predict thyroid malignancy in follicular and Hupsilonrthle cell thyroid lesions: results from a series of 505 consecutive patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:13-20.
22. Sippel RS, Elaraj DM, Khanafshar E, Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Does the presence of additional thyroid nodules on ultrasound alter the risk of malignancy in patients with a follicular neoplasm of the thyroid? *Surgery* 2007;142:851-7.
23. Duran CS, Saraydaroglu O, Ersoy C, et al. Tumor size predictive for malignancy in indeterminate follicular thyroid lesions. *Endocrinologist* 2006;16:313-6.
24. Levine RA. Value of Doppler ultrasonography in management of patients with follicular thyroid biopsy specimens. *Endocr Pract* 2006;12:270-4.
25. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3411-7.
26. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: Predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-6.
27. Ibrahim B, Forest VI, Hier M, Mlynarek AM, Caglar D, Payne RJ. Completion thyroidectomy: predicting bilateral disease. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;44:23.
28. Pacini F, Elisei R, Capezzone M, Miccoli P, Molinaro E, Basolo F, Agate L, Bottici V, Raffaelli M, Pinchera A. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. *Thyroid* 2001;11:877-81.
29. Kim ES, Kim TY, Koh JM, Kim YI, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. Completion thyroidectomy in patients with thyroid cancer who initially underwent unilateral operation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:145-8.
30. Donatini G, Castagnet M, Desurmont T, Rudolph N, Othman D, Kraimps JL. Partial thyroidectomy for papillary thyroid microcarcinoma: is completion total thyroidectomy indicated? *World J Surg* 2016;40:510-5.
31. Osmólski A, Frenkiel Z, Osmólski R. Complications in surgical treatment of thyroid diseases. *Otolaryngol Pol* 2006;60:165-70.
32. Posillico SE, Wilhelm SM, McHenry CR. The utility of frozen section examination for determining the extent of thyroidectomy in patients with a thyroid nodule and "atypia/follicular lesion of undetermined significance." *Am J Surg* 2015;209:552-6.



Antimalaryal Tedavi Alan Hastada Gelişen Akut Böbrek Hasarı: Olgu Sunumu

Acute Kidney Injury in a Patient Receiving Antimalarial Therapy: A Case Report

Heval Can Bilek, Aydın Devenci, Esra Tanyel

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Samsun, Türkiye

Öz

Ülkemizde yerli sıtma bulaşının sona ermiş olduğu kabul edilmektedir ve halen sadece yurtdışı kaynaklı sıtma olguları görülmektedir. Bu yazıda, antimalaryal tedavi başlanması sonrası akut böbrek hasarı gelişen *Plasmodium falciparum* sıtmalı bir olgu irdelenmiştir. Ateş, üşüme ve titreme şikayetleri nedeni ile başvuran 38 yaşında Türk erkek hasta acil serviste değerlendirildi. Bilinen kronik hastalığı olmayan hastanın mevcut şikayetlerinin dört gündür devam ettiği ve Gine'den 10 gün önce döndüğü öğrenildi. Seyahat öyküsü ve klinik bulguları nedeni ile sıtma ön tanısı ile değerlendirilen Giemsa boyalı ince kan yaymalarında multipl halka şeklinde *P. falciparum* trofozoidleri görüldü. Aynı gece İl Sağlık Müdürlüğü'nden sağlanan Artemeter + Lumefantrin üreticinin önerdiği doz pozolojisine göre başlandı. Klinik takibin üçüncü gününde, klinik, vital ve periferik yayma bulgularında düzelme devam ederken, hastanın laboratuvar tetkiklerinde akut böbrek hasarı bulgusu olan kreatinin değerinde akut bir artış olduğu görüldü. Uygun intravenöz hidrasyon ile hastanın kreatinin değerleri altıncı gün normal sınırlara geriledi. Sıtmada akut böbrek hasarının sadece tedavi öncesinde değil aynı zamanda hastaların antimalaryal tedavi aldıkları dönemde de gelişebileceği akıld tutularak, tedavi alan hastaların uygun hidrasyonu ve ilaç kullanıldığı dönemde böbrek fonksiyonlarının yakından takibi de önemlidir.

Anahtar Sözcükler: *Plasmodium falciparum*, antimalaryal, akut böbrek hasarı

Abstract

In this article, we present a case of *Plasmodium falciparum* malaria in a male patient who developed acute kidney injury during antimalarial treatment. A 38-years-old Turkish male patient was admitted to the emergency department with the complaints of fever and chills. The patient stated that he had no chronic illness, his complaints had started four days ago, and he had returned from Guinea 10 days ago. Multiple ring-shaped *P. falciparum* trophozoites were observed in Giemsa-stained thin blood smears, which were evaluated with a preliminary diagnosis of malaria due to travel history and clinical findings. Artemeter + Lumefantrine supplied by the provincial health directorate on the same night was administered according to the manufacturer's recommended dose posology. On the third day of clinical follow-up, clinical, vital and peripheric smear findings continued to improve, while laboratory tests showed an acute increase in creatinine values, which is a signs of acute kidney injury. The patient's creatinine values returned to normal on the sixth day with appropriate intravenous hydration. Keeping in mind that acute kidney injury can develop not only prior to treatment but also during the treatment period when patients receive antimalarial treatment, therefore, proper hydration and close monitoring of kidney functions during treatment are also important.

Keywords: *Plasmodium falciparum*, antimalarials, acute kidney injury

Giriş

Sıtma, plazmodyum (*Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malaria*, *P. ovale* ve *P. knowlesi*) cinsi protozoan parazitlerinin neden olduğu bir hastalıktır ve endemik bölgelerde dişi anofel sivrisinekleri tarafından bulaştırılır. Birçok gelişmekte olan tropikal ülkede önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1,2). 2017'de,

dünya genelinde 219 milyon sıtma olgusunun olduğu, sıtmadan kaynaklı yaklaşık 435.000 ölümün gerçekleştiği ve olguların %92'sinin Afrika ülkelerinden olduğu bildirilmiştir (3). Ülkemizde yerli sıtma bulaşının sona ermiş olduğu kabul edilmektedir ve halen sadece yurtdışı kaynaklı sıtma olguları görülmektedir. Türkiye'de, 2017 yılında 2014 ve 2018 yılında 193 yurtdışı kaynaklı sıtma

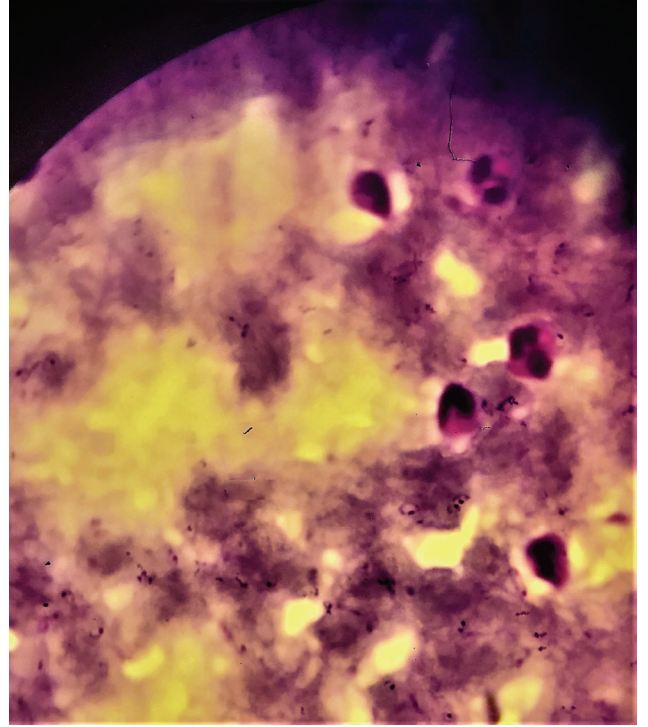
olgusu bildirilmiştir (4). Akut böbrek hasarı, serebral sıtma, şiddetli anemi, asidoz, sarılık, akut solunum sıkıntısı sendromu, akciğer ödemi ve yaygın intravasküler koagülasyon gibi hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlar çoğunlukla *P. falciparum*'a bağlı sıtma ile ortaya çıkar (5). *P. falciparum* kaynaklı sıtma enfeksiyonları özellikle sıtma ile ilk kez karşılaşmış bağışık olmayan kişilerde ve hastalığın endemik olduğu alanlarda, akut böbrek hasarının önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Sıtmada akut böbrek hasarı görülme sıklığı %1-4 arasındadır ancak sıtmanın endemik olduğu bölgeleri ziyaret eden ve endemik olmayan bölgelerden gelen bağışık olmayan yetişkinler arasında %60 kadar yüksek oranlarda olabilir (2,5,6). Bu yazıda, antimalaryal tedavi başlanması sonrası akut böbrek hasarı gelişen *P. falciparum* sıtmalı bir olgu irdelenmiştir.

Olgu

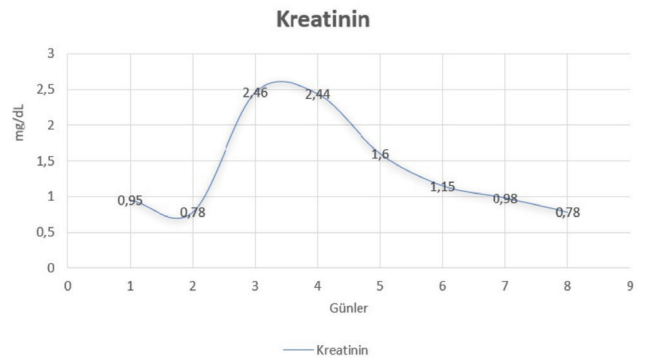
Ateş, üşüme ve titreme şikayetleri nedeni ile başvuran 38 yaşında Türk erkek hasta acil serviste değerlendirildi. Bilinen kronik hastalığı olmayan hastanın mevcut şikayetlerinin dört gündür devam ettiği, daha önce 4,5 ay iş nedeni ile bulunduğu Gine'den 10 gün önce döndüğü öğrenildi. Hastanın bilinci açık, koopere ve oryante idi. İlk değerlendirilmesinde ateşi 38 °C, kan basıncı 100/60 mmHg olarak ölçüldü. Fizik muayenesinde deride ve skleralarda ikterik görünüm ile karaciğerin kot altından 2-3 cm ele gelmesi dışında patolojik bulgu tespit edilmedi. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde: Beyaz kan hücre sayısı: $7,2 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobin: 10,9 gr/dL, trombosit: $19 \times 10^3/\mu\text{L}$, aspartat aminotransferaz: 61 U/L, alanin aminotransferaz: 44 U/L, direkt bilirubin: 4,2 mg/dL, total bilirubin: 4,62 mg/dL, kreatinin: 0,95 mg/dL, kan üre azotu: 21,5 mg/dL olarak saptandı. Seyahat öyküsü ve klinik bulguları nedeni ile sıtma ön tanısı ile değerlendirilen Giemsa boyalı ince kan yaymalarında multipl halka şeklinde *P. falciparum* trofozoidleri görüldü (Şekil 1).

Periferik kan yaymaları acil laboratuvar şartlarında hazırlandığından, yayma kalitesi düşük olan preparatlardan parazit yük tayini yapılamadı. Hiperbilirubinemi (>3 mg/dL) nedeni ile komplikasyonlu *P. falciparum* sıtması olarak kabul edilen hastaya parenteral Artesunat planlandı. Ancak parenteral ilaç formu temin edilemediğinden, aynı gece İl Sağlık Müdürlüğü'nden sağlanan Artemeter + Lumefantrin üreticinin önerdiği doz pozolojisine göre (tek bir başlangıç dozu olarak dört tablet, sekiz saat sonra tekrar dört tablet ve sonraki iki gün boyunca sabah ve akşam dört tablet, toplam 24 tablet) başlandı. Hastanın klinik takibinin ikinci gününde ateş şikayetinin devam etmesine rağmen, periferik kan yaymalarında parazit

yükünün azaldığı görüldü. Hastanın tedavisinin ikinci günü yapılan kontrol laboratuvar tetkiklerinde total bilirubinin önceden direkt bilirubin hakimiyetindeki yüksekliğinin indirekt bilirubin artışına paralel olarak daha da arttığı tespit edildi. Klinik takibin üçüncü gününde, klinik, vital ve periferik yayma bulgularında düzelme devam ederken, hastanın laboratuvar tetkiklerinde akut böbrek hasarı bulgusu olan kreatinin değerinde akut bir artış olduğu görüldü. Periferik yüklenme bulgusu olmayan, normotansif olan ve kan elektrolitleri (sodyum: 142 mEq/L, potasyum: 3,65 mEq/L, klor: 109 mEq/L) normal olan hasta akut gelişen böbrek hasarı nedeni ile nefroloji bölümüne konsülte edildi (Şekil 2).



Şekil 1. İlk başvuruda değerlendirilen Giemsa boyalı ince kan yayması



Şekil 2. Akut böbrek hasarı takibinde izlenen kreatinin değerleri

İlgili bölüm tarafından üriner sistem patolojileri açısından renal ultrason çekilmesi ve nefrotoksik ajanlardan kaçınılması önerildi. Renal ultrasonda her iki böbrek boyutunun normal ve parenkimal ekolarında grade 1 artış olduğu, parenkimal kalınlık ve toplayıcı sistemin doğal olduğu saptandı. Artemeter + Lumefantrin için önerilen böbrek doz ayarlaması olmadığından normal doz ve sürede uygulanmaya devam edilerek tedavi süresi tamamlandı. Başlangıç tedavisi olarak intravenöz antimalaryal ajan temin edilemediğinden, tedavinin etkinliğinin sağlanması amacı ile Artemeter + Lumefantrin tedavisinin tamamlanması sonrası, oral doksisisiklin 2x100 mg bir hafta devam etmesi planlanarak başlandı.

Uygun intravenöz hidrasyon ile hastanın kreatinin değerleri altıncı gün normal sınırlara geriledi. Ayrıca hastanın başvurduğu dönemdeki tam kan parametreleri ile kolestatik hepatit ile ilgili serum aminotransferaz ve bilirubin düzeyleri de birinci hafta sonunda normal laboratuvar değer aralıklarına geldi. Hastanın klinik, laboratuvar ve periferik yayma bulgularında tam düzelme olması üzerine yatışının dokuzuncu gününde taburcu edildi (Tablo 1).

Tartışma

Açıklanamayan ateşi olan ve son birkaç yıl içinde endemik bir bölgeden dönen hastalar arasında, sıtma ayırıcı tanıda yer almalıdır. Bu tür olguların değerlendirilmesi her zaman kapsamlı bir seyahat öyküsü almayı içermelidir. Sıtmanın tanınmaması ve sıtma tedavisindeki gecikmeler morbidite ve mortaliteyi arttırır (7). *P. falciparum* sıtmasının klinik seyri, ağır sıtmanın yüksek mortalite oranına katkıda bulunan akut böbrek hasarı ile komplike olabilir (8). Serum kreatinin düzeyinin 48 saat içinde $\geq 0,3$ mg/dL artışı, serum kreatinin düzeyinin yedi gün içinde bilinen veya

tahmin edilen bazal değere göre $\geq 1,5$ kat artışı veya son altı saat için idrar volümünün <0.5 mL/kg/saat olması akut böbrek hasarı olarak tanımlanır (9). Akut böbrek hasarının sıtmada patogenezi hala açıkça anlaşılmamıştır. Enfekte eritrositlerin sekestrasyonu, immün aracılı glomerüler hasar ve hücre dışı sıvı kaybı nedeniyle renal mikrosirkülasyonun tıkanması, önerilen hipotezlerden bazılarıdır (8,10). Sıtmada böbrek histopatolojik ana bulgu akut tübüler nekrozdur ve daha az sıklıkla sıtmaya bağlı akut böbrek hasarında hemodinamik faktörlerin anahtar rol oynadığını düşündüren interstisyel nefrit ve glomerülofrittir (11). Hastamızda gelişen akut böbrek hasarına, antimalaryal tedaviye başlanması ile birlikte enfekte eritrositlerin hızlı yıkımının neden olduğu düşünüldü. Böbrek hasarının laboratuvar bulgularından önce karaciğerde boyutlarında büyüme, karaciğer fonksiyon testleri ve direkt bilirubin yüksekliği ile karakterize malaryaya bağlı kolestatik hepatit bulguları varken, antimalaryal tedavi başlanması sonrası muhtemelen eritrosit yıkımına bağlı gelişen indirekt hiperbilirubin yüksekliğinin ortaya çıkması bu durumu desteklemektedir.

Sıtmada akut böbrek hasarının sadece tedavi öncesinde değil aynı zamanda hastaların antimalaryal tedavi aldıkları dönemde de gelişebileceği akılda tutularak tedavi alan hastaların uygun hidrasyonu ve ilaç kullanıldığı dönemde böbrek fonksiyonlarının yakından takibi de önemlidir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: H.C.B., A.D., E.T. Dizayn: H.C.B., A.D. Veri Toplama veya İşleme: H.C.B. Analiz veya Yorumlama: H.C.B., A.D., E.T. Literatür Arama: H.C.B. Yazan: H.C.B.

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.

Tablo 1. Hastanın günlük laboratuvar parametreleri

Gün	WBC (103/μL)	Hb (gr/dL)	PLT (103/μL)	AST (U/L)	ALT (U/L)	D. bil (mg/dL)	T. bil (mg/dL)	Cr (mg/dL)	BUN (mg/dL)
1.	7,2	10,9	19	61	44	4,2	4,6	0,95	21,5
2.	5,4	9,8	35	99	58	3,5	7	0,78	15,9
3.	8,3	10,2	51	135	99	2,6	3,2	2,46	36,5
4.	7,7	9,6	79	54	100	1,4	1,8	2,44	35,0
5.	9,4	9,2	113	123	120	1,05	1,1	1,6	25,6
6.	10,1	8	124	65	99	0,64	0,9	1,15	15,7
7.	9,2	8,1	168	50	84	0,68	0,8	0,98	9,5
8.	7,7	9	377	26	45	0,62	1,1	0,78	7,3

WBC: Beyaz kan hücresi, Hb: Hemoglobin, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, D. bil: Direkt bilirubin, T. bil: Total bilirubin, Cr: Kreatinin, BUN: Kan üre azotu, PLT: Platelet

Kaynaklar

1. Falade-Nwulia OO, Dhaliwal G, Schreiber MP, Saint S, Shorr AF. A 36-year-old Haitian man with coma, acute kidney injury, lactic acidosis, and respiratory failure. *Chest* 2012;142:798-801.
2. Meremo AJ, Kilonzo SB, Munisi D, et al. Acute renal failure in a Caucasian traveler with severe malaria: a case report. *Clin Case Rep* 2014;2:82-5.
3. WHO. World Malaria Report 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275867/9789241565653-eng.pdf>. (Erişim 11.10.2019)
4. T.C. Sağlık Bakanlığı 2018 Faaliyet Raporu. <https://sgb.saglik.gov.tr/Dkmanlar/TC%20Sağlık%20Bakanlığı%20Faaliyet%20Raporu%202018.pdf>. (Erişim 11.10.2019)
5. Das BS. Renal failure in malaria. *J Vector Borne Dis* 2008;45:83-97.
6. Tangpukdee N, Elshiekh SB, Phumratanaprapin W, Krudsood S, Wilairatana P. Factors associated with acute renal failure in falciparum malaria infected patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2011;42:1305-12.
7. Kain KC, Harrington MA, Tennyson S, Keystone JS. Imported malaria: prospective analysis of problems in diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 1998;27:142-9.
8. Nguansangiam S, Day NP, Hien TT, et al. A quantitative ultrastructural study of renal pathology in fatal Plasmodium falciparum malaria. *Trop Med Int Health* 2007;12:1037-50.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;2:1-138.
10. Mishra SK, Das BS. Malaria and acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2008;4:395-408.
11. Silva GBD Junior, Pinto JR, Barros EJJ, Farias GMN, Daher EF. Kidney involvement in malaria: an update. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2017;59:e53.



A Child with Celiac Artery Compression Syndrome Diagnosed on the Basis of a Careful Physical Examination

Dikkatli Fizik İnceleme ile Çölyak Arter Kompresyon Sendromu Tanısı Konulan Çocuk Olgu

● Vildan Güngörer, ● Ahmet Sert*, ● Mehmet Öztürk**, ● Şükrü Arslan

Selçuk University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Romatology, Konya, Turkey

*Selçuk University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Cardiology, Konya, Turkey

**Selçuk University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Konya, Turkey

Abstract

Celiac artery compression syndrome is a clinical condition caused by compression of the celiac axis by the surrounding tissues. Patients are predominantly asymptomatic. In symptomatic patients, symptoms, such as epigastric murmur that increases by expiration especially after meals due to decreasing blood flow to the gastrointestinal tract organs because of the compression to the proximal celiac artery, nausea, vomiting, and weight loss, are frequently observed. In this article, we report a case of asymptomatic Celiac artery compression syndrome that was diagnosed through a suspicious physical examination in a 14-year-old male patient admitted to the pediatric rheumatology outpatient clinic due to bilateral knee pain. This article aims to emphasize the importance of detailed physical examination and the differential diagnosis of celiac artery compression syndrome especially in patients with abdominal discomfort and abdominal pain.

Keywords: Celiac artery compression syndrome, median arcuate ligament syndrome, stenosis

Öz

Çölyak arter kompresyon sendromu çölyak artere çevre dokuların basısı sonucu oluşan klinik bir durumdur. Hastalar genellikle asemptomatiktir. Semptomatik hastalarda Çölyak arter proksimaline bası sonucu gastrointestinal sistem organlarına az kan akımı gitmesine bağlı olarak özellikle yemeklerden sonra ekspiryum ile artan epigastrik üfürüm, bulantı, kusma ve zayıflama gibi semptomlar öne çıkar. Bu yazıda bilateral diz ağrısı nedeniyle rutin fizik muayene sırasında şüphe duyulması sonucu saptanan asemptomatik bir Çölyak arter kompresyon sendromu olgusu sunulmuştur. Bu yazıdaki amacımız özellikle abdominal rahatsızlık hissi, karın ağrısı gibi semptomları olan hastalarda Çölyak kompresyon sendromunun da ayırıcı tanıda düşünülmesinin ve dikkatli fizik incelemenin önemini vurgulamaktır.

Anahtar Sözcükler: Çölyak arter kompresyon sendromu, median arkuat ligaman sendromu, stenozis

Introduction

Celiac artery compression syndrome is a clinical condition caused by compression of the celiac artery by the surrounding tissues (1). Various hypotheses have been proposed for the etiology of this disease; the first of these is abnormal location of the proximal celiac trunk resulting in compression by the normally located

median arcuate ligament (MAL); according to the other hypothesis, abnormally longer MAL compresses proximal part of the celiac artery (2). In addition, compression of the surrounding tissues, such as periaortic ganglionic tissue, fibrous band or stenosis caused by atherosclerotic plaques in elderly patients is also suspected in the etiology (1). Patients are predominantly asymptomatic. In symptomatic

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Vildan Güngörer, Selçuk University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Romatology, Konya, Turkey

E-mail: vildan_61183@hotmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-9838-2603

Received/Geliş Tarihi: 16 March 2020 **Accepted/Kabul Tarihi:** 08 April 2020

This study was presented as a poster in the 6th Erciyes Pediatrics Academy Winter Congress.

©Copyright 2020 by The Medical Bulletin of Istanbul Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayinevi.

©Telif Hakkı 2020 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.

patients, symptoms, such as epigastric murmur increasing by expiration especially after meals due to decreasing blood flow to the gastrointestinal tract because of the compression of the proximal celiac artery, nausea, vomiting, and weight loss are frequently observed (3,4).

Abdominal computed tomographic angiography (CTA) and conventional angiography are useful for monitoring compression-induced stenosis of the proximal celiac trunk due to fibrous bands and arterial dilatation and collateral formation distal to this stenotic region (5). In symptomatic patients, postoperative results of surgical treatment by cutting and releasing the MAL are promising (5).

In this article, we present a case of asymptomatic celiac artery compression syndrome diagnosed on the basis of a thorough physical examination in a 14-year-old male patient who was admitted to the pediatric rheumatology outpatient clinic due to bilateral knee pain.

Case

A 14-year-old, 168 cm tall, weighing 49 kilograms male was admitted to our hospital with a five-year history of bilateral knee joint pain that increased with activity and decreased with analgesic use and rest. He denied a history of swelling, redness and increased temperature in the knee joints accompanying the pain. He complained of pain occasionally radiating to the entire leg, however, he did not report any complaints indicating other systems. There was no history of any diagnosis of a disease that could require regular medication, hospitalization or previous surgery. There was no family history of rheumatic diseases. The patient was referred to our outpatient clinic with a preliminary diagnosis of rheumatic disease. His vital signs and blood pressure in both arms were normal; however, physical examination revealed oropharyngeal hyperemia and postnasal seropurulent drainage. On cardiac examination, a grade 1-6 continuous murmur was auscultated in the apex. There was tenderness over the bilateral tuberosity on pressure. Laboratory tests were as follows: WBC: 5.3 K/uL, ANS: 2.87 K/uL, Plt: 340 K uL, sedimentation: 37 mm/h, C-reactive protein: 13.2 (0-8) mg/L, ASO: 143 IU/mL, Brucella serology was negative, other biochemical tests and complete urine analysis were normal and throat culture revealed normal flora. Knee radiograph was compatible with bilateral Osgood-Schlatter disease. Echocardiography was normal. Subcostal examination with pulse-wave Doppler revealed significantly increased flow velocity in the celiac trunk, and two-dimensional examination with color Doppler showed increased gradient in the celiac artery (Figure 1). During the repetition of the auscultation for further examination of the murmur, it was found that the murmur was present in the epigastric area. CTA was performed to visualize the

aorta and its branches. CTA scan showed compression of the celiac artery by the MAL at a rate of 50% and stenosis and post stenotic dilatation at that site (Figure 2). No angiographic abnormalities were observed in the aorta and other branches. Based on the asthenic body type of the patient and the CTA findings, the patient was diagnosed with celiac artery compression syndrome. Regular follow-up was recommended as he was asymptomatic for the syndrome. Knee pain, which was the reason for admission to the outpatient clinic, was consistent with bilateral Osgood-Schlatter disease.

Discussion

Celiac artery compression syndrome is also known as MAL syndrome (MALS) or as Dunbar syndrome. The syndrome was firstly described in 1963 by Harjola (6) in a patient with mesenteric ischemia caused by external

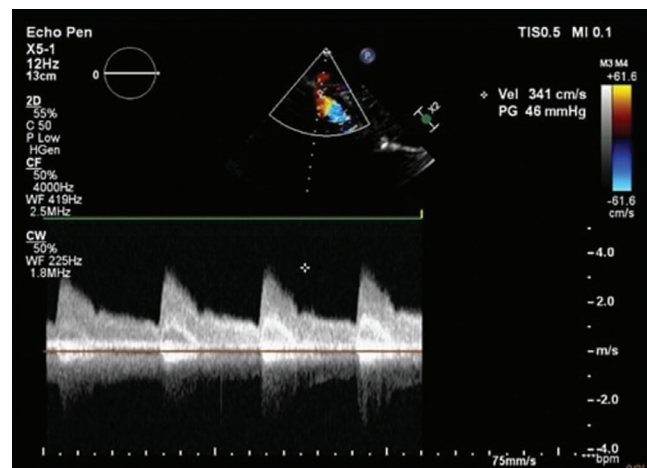


Figure 1. Increased gradient on the celiac artery in color doppler measurements

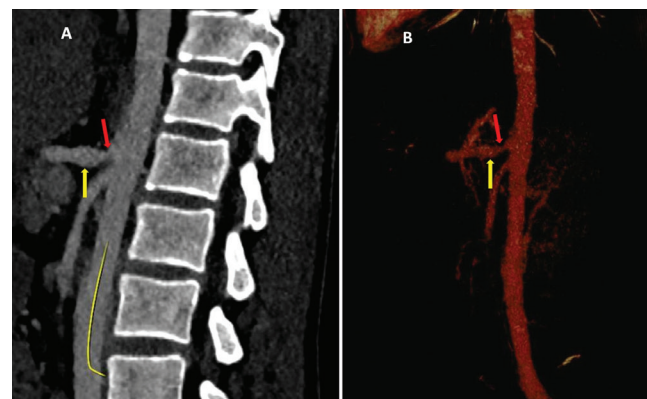


Figure 2. Contrast-enhanced abdominal CT (A) and CT-angiography images show stenosis (red arrow) and post-stenotic dilatation (yellow arrow) immediately after the origin of the celiac artery (B)

CT: Computed tomography

compression of the celiac artery. Dunbar et al. (7) performed surgical release of the MALs in 15 patients with celiac artery compression syndrome in 1965. Due to the closer anatomical location of the MAL to the celiac artery in females, the syndrome is more frequent than in males. Anatomical variations are important in etiological aspects (8). The symptoms are on the occasion of a decrease in blood flow due to compression of the celiac artery at the aortic outlet by the MAL. Two theories have been proposed to explain symptoms in MALS. The first theory suggests mesenteric ischemia development by decreased blood flow because of the compression. The second claims that the syndrome develops by neurogenic stimulation because of a celiac ganglion or plexus compression that may result in irritation of sympathetic pain fibers (9). In symptomatic cases, postprandial abdominal pain, weight loss, nausea, vomiting, diarrhea, loss of appetite and abdominal discomfort are frequently seen. Especially during expiration, due to the pressure of the ligament resulting from the movement of the diaphragm to the cranial region, celiac pressure increases further and the symptoms become more prominent.

However, some patients are asymptomatic despite severe stenosis of the celiac artery. It is known that the incidence of isolated celiac artery stenosis in asymptomatic individuals is between 2.3% and 7.2%. In autopsy series, this rate increases by up to 24% (10). Although celiac artery stenosis is so frequent, the fact that the majority of cases do not develop celiac artery compression syndrome can be explained by that the stenosis of the celiac artery is minimal, tolerable, or shows normal flow patterns due to collaterals from the superior mesenteric artery (SMA) to the celiac artery or its branches. The most common collateralization is from the gastroduodenal artery (11). The main complaint of our patient was leg pain which did not have any diagnostic value for celiac artery compression syndrome, yet the murmur in the epigastric region during the physical examination suggested a clinical suspicion of this syndrome.

Methods such as Doppler ultrasound (DUS), spiral CTA, selective conventional angiography, and magnetic resonance angiography can be applied for the diagnosis of celiac artery compression syndrome in order to visualize the compression of the celiac artery (12,13). Although the gold standard diagnostic method is selective conventional angiography, CTA is more in use because its non-invasive nature (12). Stenosis can be monitored by CTA, especially in sections in the lateral position (11,14,15). Thus, our case was diagnosed by CTA after the epigastric murmur was auscultated on physical examination. Follow-up was chosen as he was asymptomatic and was detected through a detailed physical examination.

The aim of treatment in patients with celiac artery compression syndrome is to normalize celiac artery blood flow to eliminate symptoms. This aim can be achieved by cutting the MAL via open or laparoscopic surgical techniques, and the surgical procedure is reported to be successful in many published cases and case series.

In conclusion, in spite of our patient had no symptoms, during the careful physical examination of the patients with various complaints related to the abdominal region, it is likely to be diagnosed by auscultation of murmur in the epigastric region and thus the help of advanced imaging techniques. The aim of this article was to emphasize the importance of detailed physical examination and the differential diagnosis of celiac artery compression syndrome especially in patients with abdominal discomfort and abdominal pain. We consider that our case is important as limited cases of the pediatric celiac artery compression syndrome have been reported in the literature.

Authorship Contributions

Concept: V.G., A.S., Ş.A. Design: V.G., A.S. Data Collection or Processing: V.G. Analysis or Interpretation: V.G., A.S., M.Ö., Ş.A. Literature Search: V.G., A.S., M.Ö., Ş.A. Writing: V.G.

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

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

References

1. Grottemeyer D, Duran M, Iskandar F, Blondin D, Nguyen K, Sandmann W. Median arcuate ligament syndrome: vascular surgical therapy and follow-up of 18 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:1085-92.
2. Watson WC, Sadikali F. Celiac axis compression: Experience with 20 patients and a critical appraisal of the syndrome. *Annals of Internal Medicine* 1977;86:278-84.
3. Horton KM, Talamini MA, Fishman EK. Median arcuate ligament syndrome: evaluation with CT angiography. *Radiographics* 2005;25:1177-82.
4. Alehan D, Dogan OF. Pediatric surgical image. A rare case: celiac artery compression syndrome in an asymptomatic child. *J Pediatr Surg* 2004;39:645-7.
5. Ilica AT, Kocaoglu M, Bilici A, et al. Median arcuate ligament syndrome: multidetector computed tomography findings. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31:728-31.
6. Harjola PT. A rare obstruction of the coeliac artery. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 1963;52:547-50.
7. Dunbar JD, Molnar W, Beman FF, Marable SA. Compression of the celiac trunk and abdominal angina: preliminary report of 15 cases. *American Journal of Roentgenology* 1965;95:731-44.

8. Loukas M, Pinyard J, Vaid S, Kinsella C, Tariq A, Tubbs RS. Clinical anatomy of celiac artery compression syndrome: a review. *Clin Anat* 2007;20:612-7.
9. Chou JW, Lin CM, Feng CL, Ting CF, Cheng KS, Chen YF. Celiac artery compression syndrome: an experience in a single institution in taiwan. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:935721.
10. Park CM, Chunk JW, Kim HB, Shin SJ, Park JH. Celiac Axis Stenosis: Incidence and Etiologies in Asymptomatic Individuals *Korean Journal of Radiology* 2001;2:8-13.
11. Ikeda O, Tamura Y, Nakasone Y, Yamashita Y, Celiac artery stenosis/occlusion treated by interventional radiology. *Eur J Radiol* 2009;71:369-77.
12. Karahan Öi, Kahrman G, Yikilmaz A, Ok E. Celiac artery compression syndrome: diagnosis with multislice CT. *Diagn Interv Radiol* 2007;13:90-3.
13. Gürol Ö, Yücel Ü, Mehmet İ, Arif Ö, Ahmet Ö, Burhan K. Celiac artery compression syndrome: Report of a case and literature review. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 1999;10:161-3.
14. Kopecky KK, Stine SB, Dalsing MC, Gottlieb K. Median arcuate ligament syndrome with multivessel involvement: diagnosis with spiral CT angiography. *Abdom Imaging* 1997;22:318-20.
15. Scholbach T. Celiac artery compression syndrome in children, adolescents, and young adults: clinical and color duplex sonographic features in a series of 59 cases. *J Ultrasound Med* 2006;25:299-305.