



ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

TIP DERGİSİ



**MEDICAL JOURNAL OF ANKARA
TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL**

**2024 / Cilt 57 / Sayı 2
2024 / Volume 57 / Number 2
ISSN: 1304-6187**



2



**S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIP DERGİSİ**

**MEDICAL JOURNAL OF ANKARA
TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL**

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

Cilt / Volume: 57

Sayı / Number: 2

Yıl / Year: 2024

ISSN:1304-6187

"Dergimiz 2014 yılından itibaren TÜBİTAK - Ulakbim Türk Tıp Dizini' nde (TR-Dizin) dizinlenmektedir.



EDİTÖRDEN / EDITORIAL

Değerli okuyucularımız,

Dergimizin 57. cildinin ikinci sayısı ile tekrar karşınızdayız. Yaz mevsiminin sonlarına yaklaştığımız, yeni başlangıçların yaklaştığı bu dönemde dergimizi sizlerin beğenisine sunabilmenin mutluluğunu yaşıyoruz. Bu sayımızda da birbirinden kıymetli araştırmacılarımızın büyük emeklerle ortaya koydukları çalışmalarını değerlendirme fırsatı bulacaksınız.

Dergimizin 56. Cildinin ikinci sayısının 117-120. sayfalarında yer alan "Can Triglyceride/Glucose Index (TyG) and Triglyceride/HDL-Cholesterol Ratio (TG/HDL-c) Predict Gestational Diabetes Mellitus?" başlıklı makalenin 119. sayfada yer alan tablo ve şekilleri teknik bir aksaklık nedeniyle üst üste binmiştir. Makalenin tekil dosyasında olan bu hatalı basım, derginin sayı tam dosyasında orijinal ve düzgün haliyle yer almaktadır. Belirtilen makale ile ilgilenen araştırmacılarımızın 56. Sayı, ikinci cildin sayı tam dosyasında 117-120. sayfalar arasında yer alan halini dikkate almalarını rica eder, tekil dosyalar oluşturulurken gözden kaçan bu hatadan dolayı başta makale yazarları olmak üzere siz değerli araştırmacılarımızdan özür dileriz. Makalenin orijinal ve düzgün haline erişilebilecek sayı tam dosyası linki:

<https://dergipark.org.tr/tr/download/issue-full-file/80184>

Keyifli okumalar dileklerimizle.

Prof. Dr. M. Recep PEKÇİCİ
Editör

YAYIN SAHİBİ

S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adına

Prof. Dr. Rahmi KILIÇ / Başhekim

EDİTÖR / EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. Mevlüt Recep PEKÇİCİ¹

EDİTÖR YARDIMCILARI / ASSOCIATE EDITORS

Prof. Dr. Ayşe BURCU²

Prof. Dr. Serap EREL¹

Prof. Dr. Ayşe ÖZCAN³

Prof. Dr. Medine Aşın TAŞAR⁴

Prof. Dr. Hatice KARADAŞ⁵

Prof. Dr. Arzu PAMPAL⁶

Doç. Dr. Şerife Mehlika KUŞKONMAZ⁷

Doç. Dr. Hafize Nalan GÜNEŞ⁸

Doç. Dr. Ayşe Zeynep BAL⁹

Doç. Dr. Ahmet ÖZMERİÇ¹⁰

Doç. Dr. Mustafa Kemal KILIÇ¹¹

Doç. Dr. Ahmet UÇAKTÜRK¹²

Doç. Dr. Aziz Mutlu BARLAS¹

Dr. Öğr. Üy. Müçteba Enes YAYLA¹³

YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD

Prof. Dr. Hülya BAŞAR³

Prof. Dr. Tahir Kurtuluş YOLDAŞ¹⁴

Prof. Dr. Murat KEKİLLİ¹⁵

Prof. Dr. Zeynep KAPTAN⁵

Prof. Dr. Gökhan KOCA¹⁶

Doç. Dr. Mustafa Sırrı KOTANOĞLU³

Yayın Sekreteri: Mehmet YILMAZ

Yazı İşleri Müdürü: Doç. Dr. Onat ÇAKIT

Yayın Adı

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi

Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital

Yayın Türü / Yayın Şekli

Yaygın Süreli Yayın / 4 Aylık Türkçe - İngilizce

İletişim Adresi: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Hacettepe Mah. Ulucanlar Cad. No:89 / 06340

Altındağ / Ankara / TÜRKİYE

Tel: +90 312 595 30 69 Faks: +90 312 363 33 96

E-posta: ankarahastanesidergisi@gmail.com

¹ SBÜ Ankara EAH, Genel Cerrahi Kliniği

² SBÜ Ankara EAH, Göz Hastalıkları Kliniği

³ SBÜ Ankara EAH, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

⁴ SBÜ Ankara EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

⁵ SBÜ Ankara EAH, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği

⁶ SBÜ Ankara EAH, Çocuk Cerrahisi Kliniği

⁷ SBÜ Ankara EAH, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

⁸ SBÜ Ankara EAH, Nöroloji Kliniği

⁹ SBÜ Ankara EAH, Nefroloji Kliniği

¹⁰ SBÜ Ankara EAH, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

¹¹ SBÜ Ankara EAH, Geriatri Kliniği

¹² SBÜ Ankara EAH, Çocuk Endokrinoloji Kliniği

¹³ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı

¹⁴ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

¹⁵ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

¹⁶ SBÜ Ankara EAH, Nükleer Tıp Laboratuvarı

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, 2024 Yılı; 57.Cilt, 2.Sayı Ağustos 2024 tarihinde yayımlanmıştır.

[Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 Uluslararası Lisansı](#) altında lisanslanmıştır.

[Licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.](#)

Dizgi / Tasarım : Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi - Serhan TAŞ





BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

M. Akif ACAR, Ankara, Türkiye
Didem ADAHAN, Karabük, Türkiye
A. Kudret ADILOĞLU, İstanbul, Türkiye
Koray AĞRAS, Ankara, Türkiye
Züleyha Y. AKKAYA, Ankara, Türkiye
M. Ali AKKUŞ, Ankara, Türkiye
C. Nuri AKTEKİN, Ankara, Türkiye
K. Bahadır ALEMDAROĞLU, Ankara, Türkiye
Yalçın ARAL, Yozgat, Türkiye
Necmi ARSLAN, Ankara, Türkiye
Oya BALTALI, İzmir, Türkiye
M. Akif BAYAR, Ankara, Türkiye
Güliden BİLGİN, Ankara, Türkiye
Betül BOZKURT, Ankara, Türkiye
G. Cem BÜLBÜLOĞLU, Adana, Türkiye
Sonuç BÜYÜK, Lefkoşa, K.K.T.C
Esmâ CECELİ, Ankara, Türkiye
Salih CESUR, Ankara, Türkiye
Türkey ÇAKAN, Ankara, Türkiye
Burcu D. ÇAKIT, Ankara, Türkiye
Muzaffer ÇAYDERE, Ankara, Türkiye
Evrin C. ÇELİK, İstanbul, Türkiye
Hatice ÇELİK, Ankara, Türkiye
İbrahim E. ÇELİK, Ankara, Türkiye
Mustafa ÇELİK, Ankara, Türkiye
Nagihan Y. ÇELTEK, Tokat, Türkiye
Şule DEMİRCİ, Ankara, Türkiye
A. Hakan DEMİREL, Ankara, Türkiye
B. Gökçe ÇOKAL, Ankara, Türkiye
Cavit ÇULHA, Ankara, Türkiye
Burcu DEMİRKAN, Ankara, Türkiye
Gülizar DEMİROK, Ankara, Türkiye
Soykan DİNÇ, Ankara, Türkiye
Nermin DİNDAR, İstanbul, Türkiye
Engin DOĞANTEKİN, Antalya, Türkiye
Mustafa DURAN, Ankara, Türkiye
Murat DURANAY, Ankara, Türkiye
Abdullah DURHAN, Ankara, Türkiye
İbrahim ECE, Ankara, Türkiye
Beray S. EKLİOĞLU, Konya, Türkiye
Ömer F. ERSOY, Karabük, Türkiye
Günay ERTEM, Ankara, Türkiye
Sibel EYİGÖR, İzmir, Türkiye
Levent FİLİK, Ankara, Türkiye
Hakan GENÇ, Ankara, Türkiye
R. Cankon GERMİYANOĞLU, Ankara, Türkiye
Arife U. GÖKÇEOĞLU, Antalya, Türkiye
F. Dilek GÖKHARMAN, Ankara, Türkiye
Asutay GÖKTUĞ, Ankara, Türkiye

Neşe E. GÜLÇELİK, Ankara, Türkiye
Selda K. GÜLER, Ankara, Türkiye
Osman GÜLER, Kastamonu, Türkiye
Y. Kemal GÜNAYDIN, Ankara, Türkiye
Yasemin GÜNDÜZ, Sakarya, Türkiye
Çiğdem A. HATIPOĞLU, Ankara, Türkiye
Dicle HAZIROLAN, Ankara, Türkiye
Sema HÜCÜMENOĞLU, Ankara, Türkiye
Serkan İLTAR, Ankara, Türkiye
Nurgül A. İNCEL, Mersin, Türkiye
Dilek KAHVECİOĞLU, Ankara, Türkiye
Fatih KARAAHMET, Ankara, Türkiye
Gökhan KARACA, Ankara, Türkiye
Ş. Burcu KARACA, Kırıkkale, Türkiye
A. Esra KARAKOÇ, Ankara, Türkiye
Aylin KARALEZLİ, Muğla, Türkiye
Serkan KARAMAN, Tokat, Türkiye
Yetkin KARASU, Ankara, Türkiye
S. Fehmi KATIRCIOĞLU, Ankara, Türkiye
Burak KAVLAKOĞLU, Batum, Gürcistan
Cemil KAYALI, İzmir, Türkiye
H. Ayhan KAYAOĞLU, Bursa, Türkiye
Çetin KAYMAK, Ankara, Türkiye
H. Levent KESKİN, Ankara, Türkiye
Sami KINIKLI, Ankara, Türkiye
Kemal KISMET, Ankara, Türkiye
Bülent KOCA, Tokat, Türkiye
Fatma A. KOCALIOĞLU, Ankara, Türkiye
H. Belma KOÇER, Sakarya, Türkiye
Uğur KOÇER, Ankara, Türkiye
Meliha KORKMAZ, Ankara, Türkiye
P. Nergis KOŞAR, Ankara, Türkiye
Handan İ. KÖSEOĞLU, Tokat, Türkiye
R. Doğan KÖSEOĞLU, Tokat, Türkiye
S. Namık MURAT, Ankara, Türkiye
Barış NACIR, Ankara, Türkiye
Mehmet OKUMUŞ, Ankara, Türkiye
Güner ÖNEY, Ankara, Türkiye
Firdevs ÖRNEK, Kastamonu, Türkiye
N.Nebi ÖZCAN, Ankara, Türkiye
Ali ÖZDEK, Ankara, Türkiye
Hatice K. ÖZDOĞAN, Adana, Türkiye
B. Cem ÖZGÜR, Ankara, Türkiye
M. Yaşar ÖZKALKANLI, İzmir, Türkiye
Namık ÖZKAN, Tokat, Türkiye
Pınar T. ÖZTAŞ, Ankara, Türkiye
Pelin S. ÖZTEKİN, Ankara, Türkiye
İ. Cengiz ÖZTÜRK, İzmir, Türkiye
A. Cemal PAZARLI, Tokat, Türkiye

Rukiye SAÇ, Ankara, Türkiye
Selda SARIKAYA, Zonguldak, Türkiye
Ferah SOYUPEK, Isparta, Türkiye
Emrah ŞENEL, Ankara, Türkiye
Mehmet ŞENEŞ, Ankara, Türkiye
Deniz SOMER, Ankara, Türkiye
Gülten SUNGUR, Ankara, Türkiye
Suna A. TAKMAZ, Ankara, Türkiye
Ayhan TEKİNER, Ankara, Türkiye
Mesut TEZ, Ankara, Türkiye
A. Osman TOKAT, Yozgat, Türkiye
Salih TUNCAL, Ankara, Türkiye
Figen TUNCAY, Kırşehir, Türkiye
Yasemin TURAN, Aydın, Türkiye
M. İhsan USLAN, Sakarya, Türkiye
Hale Y. UYSAL, Ankara, Türkiye
Özlem UZUNLAR, Ankara, Türkiye
Bülent ÜNAL, Eskişehir, Türkiye
Nurten ÜNLÜ, Ankara, Türkiye
Yusuf ÜSTÜN, Ankara, Türkiye
Emine VEZİR, Ankara, Türkiye
Mikail YARLOĞLUEŞ, Ankara, Türkiye
Resul YILMAZ, Konya, Türkiye
Hasan YİĞİT, Ankara, Türkiye
Dilek YÜKSEL, Ankara, Türkiye
Sema ZERGEROĞLU, Ankara, Türkiye

Özgün Çalışma / Original Article

Sayfa / Page

- Obstruktif Uyku Apne Sendromunda İnflamasyon Biyobelirteçleri ve Hastalık Şiddeti İle İlişkisi** **44-48**
-Inflammation Biomarkers in Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Their Correlation with Disease Severity
- Clinical Characteristics of Patients with Ectopic Pregnancies Treated with Additional Doses of Methotrexate** **49-52**
-Ek Doz Metotreksat ile Tedavi Edilen Ektopik Gebelik Hastalarının Klinik Özellikleri
- Diz Osteoartriti ve İnflamasyon Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesinde Hematolojik İndekslerin Rolü** **53-58**
-Evaluation of the Relationship Between Knee Osteoarthritis and Inflammation: The Role of Hematologic Indices
- Karotid Arter Stentleme Yapılan Hastalarda Klopidoğrel Direnci ve Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi** **59-63**
-Evaluation of Clopidogrel Resistance and Affecting Factors in Patients Undergoing Carotid Artery Stenting
- Evaluating the Therapeutic Impact of Transcutaneous Radiofrequency Therapy on Myofascial Pain Syndrome Patients: A Clinical Study** **64-68**
-Transkutanöz Radyofrekans Tedavisinin Miyofasyal Ağrı Sendromlu Hastalar Üzerindeki Terapötik Etkisinin Değerlendirilmesi: Klinik Çalışma
- Yoğun Bakımda Pnömoni Tanılı Geriatrik Hastalarda Prognozun Nötrofil-Lenfosit Oranı, Trombosit-Lenfosit Oranı ve Nötrofil-Trombosit Oranı ile İlişkisi Var mıdır?** **69-73**
-Is There a Relationship Between Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet-Lymphocyte Ratio and Neutrophil-Platelet Ratio and Prognosis in Geriatric Patients Diagnosed with Pneumonia in the Intensive Care Unit?

Derleme

- Risk-Reducing Surgeries in Gynecological Cancers: A Review of the Current State** **74-78**
-Jinekolojik Kanserlerde Risk Azaltıcı Cerrahiler: Güncel Duruma Bakış



Değerli Araştırmacılarımız;

Sizlerle daha önce de paylaştığımız bazı hususları tekrar hatırlatmak istiyoruz;

2022 yılı ile birlikte Dergimize çalışma gönderiminde bazı yenilik ve değişiklikler yapılmıştır.

1. Dergimiz davetli derlemeler dışında derleme çalışmaları kabul etmemektedir.
2. Dergimize gönderilen çalışmalarla birlikte Turnitin ya da iThenticate programlarından elde edilen "benzerlik analizi" raporunun da sisteme yüklenmesi gerekmektedir.
3. Çalışmalarda kaynak gösteriminde yaşanan sıkıntıları ortadan kaldırmak için "AMA" standartlarında kaynak gösterimi zorunludur. (Detaylı bilgiye "https://www.bcit.ca/files/library/pdf/bcit-ama_citation_guide.pdf" sayfasından ulaşılabilir)

Bu konuda detaylı bilgi dergimizin son kısmında yer alan yazım kuralları kısmında ve web sayfamızda yer almaktadır.

Çalışmalarınızı Dergimize gönderirken bu hususlara dikkat etmeniz değerlendirme süreçlerini kolaylaştıracaktır.

Dear Researchers;

We would like to remind you of some issues we shared with you before;

With the year 2022, some changes have been applied in the study submission rules for our Journal:

1. Our journal only accept invited reviews.
2. Along with the studies sent to our journal, the "similarity analysis" report obtained from Turnitin or iThenticate programs should also be uploaded to the system.
3. In order to eliminate the problems experienced in citing references in studies, it is obligatory to show references in "AMA" standards. (Detailed information can be found on "https://www.bcit.ca/files/library/pdf/bcit-ama_citation_guide.pdf")

Detailed information about these subjects can be found in the instructions to the authors section at the end of our journal and on our website.

Paying attention to these issues while submitting your studies to our Journal will facilitate the evaluation processes.



Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda İnflamasyon Biyobelirteçleri ve Hastalık Şiddeti İle İlişkisi

Inflammation Biomarkers in Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Their Correlation with Disease Severity

Kübra MEHEL METİN¹, Selda KESKİN GÜLER¹, Seçil ÖZERCAN², Tahir Kurtuluş YOLDAŞ¹

ÖZET:

AMAÇ: Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uykuyu boyunca üst hava yolunun tekrarlayıcı şekilde, tam veya kısmen tıkanmasıyla karakterize bir durumdur. Etiyopatogenezinde inflamasyon rol aldığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı inflamasyon belirteçleri olarak önerilen parametrelerin kliniğimizde OUAS tanısı alan hastalarda incelenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2016-2019 yılları arasında polisomnografi yapılan 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Apne hipopne indeksi (AHI) 30'un üstü ağır OUAS (n=20), 15-30 arası orta OUAS (n=20), 5-15 arası olanlar hafif OUAS (n=20), olarak gruplandırıldı. AHI 5'in altında olanlar kontrol grubu olarak çalışmaya alındı (n=20). Kontrol grubu ile OUAS saptanan grup ve OUAS şiddetine göre ayrılmış gruplar arasında monosit/HDL, trombosit/lenfosit, nötrofil/lenfosit oranları, sedimentasyon, CRP, hsCRP, homosistein değerleri karşılaştırıldı.

BULGULAR: Kontrol ve OUAS olan gruplar cinsiyet açısından benzerdi. Ağır şiddette OUAS olan grubun yaş ortalaması diğer gruplara göre daha yüksekti. Gruplar arasında trombosit/lenfosit oranları, nötrofil/lenfosit oranları, monosit/HDL oranları, sedimentasyon, homosistein ve hsCRP değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Kontrol ve OUAS grupları arasında ağır OUAS grubunda CRP düzeyi yüksek olup anlamlı istatistiksel fark saptandı (p<0.05). CRP seviyeleri AHI, desaturasyon indeksi, oksijen saturasyonu %90'ın altında geçen süre, vücut kitle indeksi (VKİ) ve yaşla pozitif; minimum oksijen saturasyonu ve ortalama oksijen saturasyonu ile negatif korelasyon göstermekteydi. hsCRP ise desaturasyon indeksi, oksijen saturasyonu %90'ın altında geçen süre, VKİ ve yaşla pozitif; minimum oksijen saturasyonu ve ortalama oksijen saturasyonu ile negatif korelasyon gösterdi.

SONUÇ: Ağır şiddette OUAS hastalarında diğer gruplara göre CRP oranları yüksek saptanmış olup ağır şiddette OUAS hastalarında inflamasyon açısından değerlendirilebileceğimiz bir parametre olabilir.

Anahtar Kelimeler: High density lipoprotein, monosit, nötrofil, lenfosit, CRP, obstrüktif uyku apne sendromu

ABSTRACT

AIM: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a condition characterized by repetitive, complete or partial obstruction of the upper airway during sleep. Inflammation has been shown to play a role in its etiopathogenesis. The aim of this study is to examine the parameters suggested as inflammation markers in patients diagnosed with OSAS in our clinic.

MATERIAL-METHOD: Eighty patients who underwent polysomnography between 2016-2019 were included in the study. Apnea hypopnea index (AHI) above 30 was grouped as severe OSAS (n=20), 15-30 as moderate OSAS (n=20), 5-15 as mild OSAS (n=20). Those with AHI <5 were included in the study as the control group (n=20). Monocyte/HDL, platelet/lymphocyte, neutrophil/lymphocyte ratios, sedimentation, CRP, hsCRP, homocysteine values were compared between the control group and the group with OSAS and the groups separated according to the severity of OSAS.

RESULTS: The control and OSAS groups were similar in terms of gender. The mean age of the group with severe OSAS was higher than the other groups. There was no statistically significant difference between the groups in terms of platelet/lymphocyte ratios, neutrophil/lymphocyte ratios, monocyte/HDL ratios, sedimentation, homocysteine and hsCRP values (p>0.05). CRP level was high in the severe OSAS group and a statistically significant difference was found between the control and OSAS groups (p<0.05). CRP levels have showed positive with AHI, desaturation index, time elapsed below 90%, body mass index, and age; showed a negative correlation with minimum oxygen saturation and mean oxygen saturation. hsCRP is positive with desaturation index, time elapsed below 90%, body mass index and age; showed a negative correlation with the minimum oxygen saturation and the mean oxygen saturation.

CONCLUSION: CRP rates were found to be higher in severe OSAS patients compared to other groups, and it may be a parameter that we can evaluate in terms of inflammation in severe OSAS patients.

Keywords: High density lipoprotein, monocytes, neutrophils, lymphocytes, CRP, obstructive sleep apnea syndrome.

¹ Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Yoğunbakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale geliş tarihi / Submitted: Nisan 2023 / April 2023

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Kübra MEHEL METİN

Adres: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Hacettepe Mahallesi Ulu-
cañlar Caddesi No:89, Altındağ, Ankara, Türkiye

Tel: 05056104201

E-posta: kubramehel@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6478-5191

Makale kabul tarihi / Accepted: Ağustos 2024 / August 2024

Yazar bilgileri:

Selda KESKİN GÜLER: E posta: keskinselda@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1976-7319,

Seçil ÖZERCAN: E posta: secilozercan@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8439-0004,

Tahir Kurtuluş YOLDAŞ: E posta: tahiryoldas@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4950-9142,

GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uyku boyunca üst hava yolunun tekrarlayıcı şekilde tam veya kısmen tıkanmasıyla karakterize olup horlama, uykuda nefes kesilmesi, sabah yorgun kalkma, gündüz aşırı uykululuk ana semptomlardır.^{1,2} Genel popülasyonun % 3-9'unu etkiler.³ OUAS ile sistemik inflamasyon ve oksidatif stres arasında ilişki olabileceği belirtilmiştir.^{4,5} İnflamasyonun OUAS etiopatogenezinde rolü olabilir. Aynı zamanda uyku apne sendromunda kronik aralıklı hipoksi metabolik ve immün yanıtta bozulmayı, proinflamatuvar sitokinleri ve adezyon moleküllerinin aktivasyonunu tetikleyebilir. Böylece sempatik aktivasyon, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon görülür.^{1,4,6,9}

Makrofajlar ve monositler inflamasyon bölgesinde proinflamatuvar ve pro-oksidan sitokinlerin salgılanmasında etkilidir.^{7,10} Monositler proinflamatuvar ve pro-oksidan etki gösterirken HDL, ters etki gösterir.⁴ OUAS hastalarında, hastalık şiddeti arttıkça monosit HDL oranı (MHR) arttığı belirtilmiştir.¹

OUAS 'da aralıklı hipoksi reaktif oksijen ürünlerinin üretimini ve lenfosit ve nötrofil gibi in-flamatuvar hücreleri artırır.⁸ Nötrofil lenfosit oranı (NLR) sistemik inflamasyonun belirlenmesinde ölçülebilir parametre olarak kullanılabilir.^{8,11}

Trombositler yara iyileşmesinde, inflamatuvar ve bağışıklık yanıtlarında rol alırlar. Trombositler hasarlı ve inflamasyonun olduğu bölgelere lökositleri ve progenitor hücreleri getirebilir.^{12,13} OUAS'nin şiddetiyle trombosit lenfosit oranı (PLR) arasında ilişkili bulunmuş olup PLR OUAS hastalarında sistemik bir belirteç olabilir.¹⁴

Homosistein, diyetle metiyoninin demetilasyonu ile oluşan kükürt içeren bir aminoasittir. Orta ve yüksek homosistein düzeyleri endotelde inflamasyona yol açan oksidatif hasara neden olabilir.¹⁵

C reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) yaygın kullanılan inflamatuvar belirteçlerdir.^{4,11} Tekrarlayan hipoksi yeniden oksijenlenme döngüleri CRP gibi proinflamatuvar faktörlerin aktivasyonuyla ilişkili olabilir.^{4,16,18}

Literatürde OUAS hastalarında CRP, hsCRP, sedimentasyon, homosistein, PLR, NLR ve MHR değerlerinin OUAS ile ilişkisi incelenmiş olup farklı sonuçlar mevcuttur.^{14,6,9,13,15} Çalışmamızda bu parametrelerin laboratuvarımızda OUAS tanısı alan hastalarımızda incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan (01/10/2020 -376) onay alındı. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku Bozuklukları Laboratuvarı'na 2016-2019 tarihleri arasında başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Polisomnografi yapılan ve 60 OUAS saptanan hasta grubu ile 20 uyku apne sendromu saptanmayan sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Apne hipopne indeksi (AHI) <5' in altında olan 20 hasta kontrol, 5-15 arası olan 20 hasta hafif, 15-30 arası 20 hasta orta ve 30'un üstü 20 hasta ağır derecede OUAS olarak gruplandırıldı. Uyku etkinliği %60'ın altında olan, kanser tanısı bulunan, akut enfeksiyon bulgusu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalara laboratuvara başvurularında Philips Alice 6 marka polisomnografi cihazı ile 1 gece polisomnografi kaydı yapıldı. Polisomnografi Amerikan Uyku Bozuklukları Akademisi kriterlerine göre elektro-ensefalografi (EEG), elektrookulografi (EOG), bilateral tibialis anterior elektromiyografi (EMG) ve elektrokardiyografi kayıtları yapıldı. Hava akımı nazal kanül ve termistör ile, solunum çabası göğüs ve abdominal kemerlerle kaydedildi. Nabız ve oksijen saturasyonu parmak probu ile ölçüldü. Vücut pozisyonu göğüs kemerine eklenen bir sensörle kaydedildi. Kayıtlar uyku teknisyeni tarafından uygulanmış olup Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi (AASM) 2.3 kriterlerine göre uyku hekimi tarafından skorlandı.¹⁹ AHI uyku boyunca bir saatte apne hipopne sayısı olarak belirlendi. AHI değeri 5'in üstündeyse uyku apnesi olarak belirlendi. Uyku bozuklukları laboratuvarına başvurusunda rutin olarak istenen hemogram, homosistein, CRP, hs CRP, sedimentasyon, lipid profili sabah aç karna alınan kan numunesinde incelendi. Trombosit /lenfosit oranı trombosit sayısının lenfosit sayı-

sına bölünmesi, Monosit/ HDL oranı monosit sayısının HDL değerine bölünmesiyle ve nötrofil/lenfosit oranı nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edildi.

İstatistiksel Yöntem:

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uygun veriler için parametrik, uygun olmayan veriler için nonparametrik testler seçildi. Gruplar arasında frekans dağılımını istatistiksel olarak incelemek amacıyla Ki-Kare testi uygulandı. İki grup karşılaştırılmasında parametrik testlerden bağımsız örneklem T test ve nonparametrik Mann Withney U testi kullanıldı. İki den çok bağımsız grup karşılaştırılmasında gruplar arasında fark olup olmadığını parametrik testlerden One-Way ANOVA ve nonparametrik testlerden Kruskal-Wallis testleri uygulandı. Korelasyon değerlendirmesi Spearman Korelasyon Analizi ile yapıldı. İstatistiksel olarak p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Grupların demografik özellikleri

	Kontrol	Hafif OSAS	Orta OSAS	Ağır OSAS	p
Yaş (Yıl)	39,55	46,65	42,25	55,75	0,001*
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	12/8	7/13	9/11	8/12	0,419

Ağır şiddette OUAS grubunun yaş ortalaması (55,75) kontrol, hafif ve orta şiddette OUAS tanıları hasta gruplarına göre anlamlı derecede daha fazlaydı (p=0.001) (Tablo 1). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu (p>0.05).

Ağır OUAS grubunda, diğer gruplara göre vücut kitle indeksi (VKİ) daha yüksek ve uyku etkinliği daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05). Gruplar arasında trombosit lenfosit oranları (PLR), nötrofil lenfosit oranları (NLR), monosit HDL oranları (MHR) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). OUAS grupları arasında kan sedimentasyon, homosistein ve hs-CRP değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). OUAS grupları arasında CRP düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05). Ağır OUAS grubunda CRP düzeyleri diğer gruplara göre daha yüksekti.

Tablo 2: Grupların laboratuvar değerleri ve klinik özellikleri

	Kontrol	Hafif OUAS	Orta OUAS	Ağır OUAS	p
Trombosit lenfosit oranı (mean ±SD)	118.25 ± 27.55	135.31 ± 72.64	118.86 ± 25.02	128.70 ± 40.91	0.586
Nötrofil lenfosit oranı (mean ±SD)	2.13 ± 0.85	2.03 ± 0.88	1.83 ± 0.73	2.02 ± 0.71	0.679
Monosit HDL oranı (mean ±SD)	0.12 ± 0.01	0.11 ± 0.01	0.14 ± 0.01	0.12 ± 0.01	0.249
Homosistein (mean ±SD)	16.63 ± 5.30	18.43 ± 6.56	15.31 ± 4.80	17.32 ± 6.51	0.529
Sedimentasyon (Mean Rank)	36.94	38.13	36.92	41.75	0.631
hsCRP (Mean Rank)	37.44	26.75	39.61	45.33	0.062
CRP (Mean Rank)	31.72	28.68	40.61	50.15	0.010*
Ortalama oksijen saturasyonu	56,15	47,5	38,65	19,7	<0,001
Desatürasyon indeksi	14,40	29,43	50,18	68	<0,001
Minimum oksijen saturasyonu	60,33	47,80	34,23	19,65	<0,001
%90'ın altında geçen süre	20,10	30,85	45,55	65,55	<0,001
VKI(kg/m ²) mean	29,03	36,93	43,55	49,95	0.030

OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

OUAS grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında OUAS grubunun kontrol grubuna göre yaş ve VKİ değerlerinin yüksek olduğu saptandı (p<0.05) (Tablo 3). Trombosit lenfosit oranı (PLR), nötrofil lenfosit oranı (NLR), monosit HDL oranı (MHR), homosistein, sedimentasyon, hs-CRP ve CRP düzeyleri arasında hasta ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p<0.05) (Tablo 3). OUAS grubunda kontrol grubuna göre daha düşük ortalama oksijen saturasyonu ve minimum oksijen değeri saptandı ve oksijen desatürasyon indeksinin (ODİ) ve oksijen saturasyonu %90'nın altında geçen sürenin daha yüksek olduğu görüldü (p<0.001) (Tablo 3).

Tablo 3: Kontrol ve OUAS grup arasında laboratuvar ve polisomnografi değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol	OUAS	P
Yaş	39,55	49,88	0,002*
Cinsiyet (kadın/erkek)	12/8	24/36	0,130
VKI	29,03	43,48	0,017*
Trombosit lenfosit oranı	118,25±27,55	127,63 ±49,86	0,297
Nötrofil lenfosit oranı	2,13 ± 0,85	1,96 ±0,77	0,395
Monosit HDL oranı	0,012 ±0,01	0,012 ± 0,01	0,647
Homosistein	16,63 ± 5,3	17,05 ±6,08	0,805
Sedim	36,94	38,98	0,731
hsCRP	37,44	37,52	0,990
CPR	31,72	39,98	0,161
Ortalama oksijen saturasyonu	56,15	35,28	<0,001
Desatürasyon indeksi	14,40	49,20	<0,001
Minimum oksijen saturasyonu	60,33	33,89	<0,001
%90'ın altında geçen süre	20,10	47,30	<0,001

OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu, VKİ: Vücut kitle indeksi

CRP seviyeleri AHİ, ODİ, oksijen saturasyonu %90'ın altında geçen süre, VKİ, yaşla pozitif ve minimum oksijen saturasyonu, ortalama oksijen saturasyonu ile negatif korelasyon gösterdi (p:0,003, p: 0,000, p:0,001,p:0,00, p: 0,003, p:0,011, p: 0,01). hs-CRP ODİ, oksijen saturasyonu %90'ın altında geçen süre, VKİ, yaşla pozitif ve minimum oksijen saturasyonu, ortalama oksijen saturasyonu ile negatif korelasyon gösterdi (p:0,002, p:0,003, p:0,001, p:0,001, p:0,014, p: 0,002). MHR ODİ ve VKİ ile pozitif korelasyon gösterdi (p:0,036, p:0,028). Sedimentasyon ve VKİ arasında pozitif korelasyon mevcuttu (p:0,003).

TARTIŞMA

OUAS hastalarında kronik aralıklı hipoksi, sempatik aktivasyon, inflamasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu görülür. Kronik aralıklı hipoksi sonucu gelişen sempatik aktivasyon, endotel disfonksiyonuna ve vasküler komplikasyonlara neden olur.^{1,7,20,21}

Monositler lipitleri fagositleyerek makrofajlara dönüşür ve aterosklerozu açan metaloproteinazlar salgılar. HDL seviyelerinin azalması monosit aktivasyonuna neden olur ve ateroskleroz riskini artırır.²² Artan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada MHR orta ve şiddetli OUAS hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek, hafif OSAS hastalarında MHR kontrol grubuyla benzer bulunmuş. Minimum oksijen saturasyonu azaldıkça, AHİ ve oksijen saturasyonu % 90'ın altında geçen süre arttıkça MHR'nin arttığı ve MHR'nin OSAS için belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.¹ Başka bir çalışmada MHR OUAS'ın şiddeti ve OUAS ve kardiyovasküler hastalık varlığıyla ilişkili olduğu ve MHR OUAS'lı hastalarda kardiyovasküler hastalığı tahmin etmede bir belirteç olabileceği belirtilmiştir. MHR ile ODİ yani hipokseminin şiddeti arasında da pozitif bir korelasyon bulunmuş.⁷ Bizim çalışmamızda OUAS ve kontrol grubu arasında MHR açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. Çalışmamızda AHİ ile MHR arasında ilişki olmamasına rağmen, ODİ ve VKİ arttıkça MHR'nin arttığı gözlemlendi. Hasta grubumuzda ODİ'nin daha yüksek olması ve ODİ ile MHR arasında ko-relasyon olması MHR'nin hipokseminin şiddetini gösteren bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Trombositler pıhtılaşma, inflamasyon, ateroskleroz ve tromboza katkıda bulunan mediatörler salgılar.^{13,14,23} Song ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan bir çalışmada PLR'nin OUAS şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁴ PLR'nin OUAS hastalarında arttığı, kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğu ve inflamatuvar bir belirteç olabileceği belirtilmiştir.^{6,14} Bu çalışmaların aksine OUAS şiddetinin artmasıyla PLR değerinin azaldığını gösteren çalışma da mevcuttur.⁹

OUAS hastalarında aralıklı hipoksi ve reoksijenasyon reaktif oksijen türlerinin üretimini artırır, nötrofil ve lenfositleri aktive eder ve kardiyovasküler hastalık patogeneze katkıda bulunabilir.^{8,24,25} OUAS hastalarında NLR'nin kontrollere göre daha yüksek olduğu, kardiyovasküler hastalık varlığı ile ilişkili olduğu ve OUAS şiddeti ile NLR arasında pozitif korelasyon varlığı bildirilmiştir.⁸ 3 ay süreli pozitif havayolu basıncı (Continuous Positive Airway Pressure:CPAP) tedavisi sonrası NLR'nin anlamlı azaldığı gösterilmiştir.²⁶ Bu sonuçların aksine NLR'nin OUAS hastalarında kontrol grubuna göre fark olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.⁴ Ayrıca ağır OUAS hastalarında PLR değerinin azaldığını, arteriyel oksijen saturasyonu %90'ın altında geçen süre arttıkça NLR'nin arttığını, NLR'nin kronik aralıklı hipoksiyi gösteren bir belirteç olarak kullanılabileceğini bildirmiştir.⁹ Dahası başka bir çalışmada OUAS hastalarında NLR ve PLR değerlerinin sağlıklı bireylerden daha düşük olabileceği saptanmıştır.¹⁵ Pek çok çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde OUAS'ta yüksek NLR ve PLR değeri olduğu belirtilmiştir.²⁷ Literatürde pek çok farklı sonuç olup bizim hasta grubumuzda OUAS şiddeti ile NLR ve PLR arasında ilişki saptanmadı.

Endotel disfonksiyonunda homosistein düzeyinde artış olabilir ve endotel disfonksiyonu görülebilen OUAS hastalarında homosisteinde artış olabilir.^{15,28} OUAS'da homosistein düzeylerinin normal aralığa göre yüksek olduğu ancak AHİ şiddeti ile korele olmadığı gösterilmiştir.¹⁶ Başka bir çalışmada üç aylık CPAP tedavisinin OUAS hastalarında homosistein veya leptin düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir.²⁹ Homosistein ve CRP düzeylerinin erkeklerde OUAS şiddeti ile ilişkili olmadığını ancak CRP düzeyinin obezite ile bağımsız ilişkisi olduğunu

sap-tamıştır.³⁰ Bizim çalışmamızda da homosistein değeri açısından OUAS grubuyla kontrol grubu arasında fark saptanmadı.

Serum CRP seviyelerinin, kardiyovasküler hastalığı olan OUAS hastalarında kardiyovasküler hastalığı olmayan OUAS hastalarına ve kontrollere göre yüksek saptanmış ve AHI ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.³¹ CRP düzeyi ile AHI ve VKİ arasında korelasyon bildiren çalışmaların yanı sıra yüksek CRP seviyesinin, visseral obeziteden bağımsız olarak OUAS ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur.^{32,33} Bu çalışmaların aksine CRP düzeyi ile AHI skoru arasında korelasyon olmadığını, hasta grupla kontrol grup arasında anlamlı fark olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur.⁴ Çalışmamızda CRP seviyeleri AHI, ODI, oksijen saturasyonu %90'ın altında geçen süre, VKİ, yaşla pozitif ve minimum oksijen saturasyonu, ortalama oksijen saturasyonu ile negatif korelasyon gösterdi. Ayrıca, ağır OUAS hastalarında CRP düzeyi diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Ağır OUAS grubunda hem tekrarlayan hipoksi hem de %90'ın altında geçen sürenin daha fazla olmasından dolayı CRP düzeyi inflamasyon açısından gösterge olabilir. Ağır OUAS grubunda VKİ fazla olmasına ve CRP ile VKİ pozitif korelasyon göstermesine rağmen AHI, ODI, oksijen saturasyonu %90'ın altında geçen süreyle de korelasyon göstermesi CRP yüksekliğinin sadece obeziteye bağlanamayacağını OUAS varlığıyla ilişkili olduğunu desteklemiştir. Çalışmamızda hs-CRP ODI, oksijen saturasyonu %90'ın altında geçen süre, VKİ, yaşla pozitif ve minimum oksijen saturasyonu, ortalama oksijen saturasyonu ile negatif korelasyon gösterdi. Ayrıca, ağır OUAS hastalarında CRP düzeylerinin obeziteden bağımsız olarak arttığı, yüksek hs-CRP seviyeleriyle OUAS ve kardiyovasküler komplikasyonlar, OUAS'ın şiddeti arasında ilişki olduğu belirtilmiştir.³⁴ Başka bir çalışmada AHI ve VKİ arttıkça hs-CRP artmıştır.³⁵ Bu çalışmaların aksine OUAS olmayan obezlerde hs-CRP yüksek saptanmış ve OUAS'ın şiddetiyle hs-CRP arasında bağımsız bir ilişki bulunamamıştır.³⁶ Bir meta-analizde OUAS hastalarında serum CRP ve hs-CRP düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu, daha yüksek VKİ ve AHI olanlarda, CRP ve hs-CRP seviyelerinde daha yüksek olduğu, CRP ve hs-CRP'nin bu hastalıkta biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir. Özellikle yüksek CRP ve hs-CRP seviyeleri orta ve ağır OUAS ve VKİ'nin otuzun üstünde olmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur.³⁷ Güncel bir meta-analiz çalışmasında, OUAS'li bireylerde hs-CRP ve CRP düzeylerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.³⁸ Çalışmamızda hs-CRP açısından kontrol grubuyla fark bulunmadı. Bu durum kontrol grubumuzun sağlıklı kontrol olmaması veya vaka sayımızın az olmasıyla ilişkili de olabilir.

Bizim çalışmamızda sedimentasyon değerlerinde kontrol ve OUAS hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. VKİ arttıkça sedimentasyonun arttığı gözlemlendi. Literatürde benzer şekilde OUAS hastalarında kontrollere göre eritrosit sedimentasyon hızında artış olmadığını gösteren çalışma mevcuttur.

Çalışmamızda hasta grubunda PLR, NLR, MHR, homosistein, sedimentasyon ve hs-CRP düzeylerinin kontrol grubu ile benzer olması vaka sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir. OUAS hastalarında NLR, PLR, MHR, sedimentasyon, hs-CRP ve homosistein inflamasyon açısından kesin bir gösterge olmayabilir. Serum HDL kolesterol seviyesi ve hemogram tek seferlik ölçümle incelenen parametreler olduğu için gerçek değerini tam olarak yansıtmayabilir. Diğer taraftan inflamasyonun aşikar hale gelmediği, OUAS kliniği görece yeni başlamış hasta grubuna sahip olduğumuz için de inflamasyon belirteçlerimiz yüksek saptanamamış olabilir. Ayrıca inflamasyon değerlendirmek için kullanılabilecek parametrelerin başında proinflamatuar sitokinlerin (özellikle IL-6) bulunmasına rağmen çalışmamızda bu parametrelerin değerlendirilememiş olması büyük bir kısıtlılık olarak göze çarpmaktadır. CRP hipoksiyle ilişkili görünmektedir. Çalışmanın bir kısıtlılığı olarak gördüğümüz kontrol grubuna göre daha yaşlı olan hasta grubumuzda CRP dışında diğer inflamatuvar parametrelerin yüksek olmayışı oldukça dikkat çekicidir.

SONUÇ

OUAS olanlar ile kontrol grubu arasında trombosit/lenfosit oranları, nötrofil/lenfosit oranları, monosit/HDL oranları, sedimentasyon, homosistein ve hsCRP değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ağır OUAS hastalarında diğer gruplara göre CRP oranları yüksek saptandı. Ağır şiddette OUAS hastalarında CRP inflamasyon göstergesi olarak değerlendirilebileceğimiz bir parametre olabilir.

Yazarlık Katkıları:

Konsept ve tasarım: K.M.M.

Veri toplama: K.M.M., S.Ö., T.K.Y.

Analiz: S.K.G., K.M.M.

Literatür derleme, araştırma: K.M.M.

Makalenin yazımı: K.M.M.

Gözden geçirme, değerlendirme: K.M.M., S.K.G., S.Ö., T.K.Y.

KAYNAKLAR

1. Atan D, Kundi FCS, Özcan KM, Dere H. A New Predictor for Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Monocyte to HDL Ratio. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 69(2): 142-146.
2. Bozkuş F, Dikmen N, Samur A, Bilal N, Atilla N, Arpağ H. Does the neutrophil-to-lymphocyte ratio have any importance between subjects with obstructive sleep apnea syndrome with obesity and without obesity? *Tuberk Toraks.* 2018; 66(1): 8-15.
3. Rha MS, Kim CH, Yoon JH, Cho HJ. Association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 10862.
4. Korkmaz M, Korkmaz H, Küçükler F, Ayyıldız SN, Çankaya S. Evaluation of the association of sleep apnea-related systemic inflammation with CRP, ESR, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Med Sci Monit.* 2015; 21: 477-81.
5. Faraut B, Boudjeltia KZ, Vanhamme L, Kerkhofs M. Immune, inflammatory and cardiovascular consequences of sleep restriction and recovery. *Sleep Med Rev.* 2012; 16(2): 137-49.
6. Koseoglu HI, Altunkas F, Kanbay A, Doruk S, Etikan I, Demir O. Platelet-lymphocyte ratio is an independent predictor for cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2015; 39(2): 179-85.
7. Inonu Koseoglu H, Pazarlı AC, Kanbay A, Demir O. Monocyte Count/HDL Cholesterol Ratio and Cardiovascular Disease in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Multicenter Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018; 24(1): 139-144.
8. Uygur F, Tanriverdi H, Aktop Z, Erboy F, Altınsoy B, Damar M, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and its relationship with cardiovascular disease. *Heart Lung.* 2016 ; 45(2): 121-5.
9. Koseoglu S, Ozcan KM, İkinciogulları A, Cetin MA, Yıldırım E, Dere H. Relationship Between Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio and Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Adv Clin Exp Med.* 2015; 24(4): 623-7.
10. Ancuta P, Wang J, Gabuzda D. CD16b monocytes produce IL-6, CCL2, and matrix metallo-proteinase-9 upon interaction with CX3CL1-expressing endothelial cells. *J Leukoc Biol.* 2006; 80(5): 1156-64.
11. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001; 102(1): 5-14.
12. Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, Morrell CN, Hoffman MR, Arepally GM, et al. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(11): 1759-66.
13. Ulusoy B, Oğuzhan T, Akyol M, Bozdemir K, Çiftçi B, Korkmaz MH. Insufficiency of positive airway pressure treatment on increased mean platelet volume: a prospective controlled study in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* 2020; 24(3): 885-91.
14. Song YJ, Kwon JH, Kim JY, Kim BY, Cho KI. The platelet-to-lymphocyte ratio reflects the severity of obstructive sleep apnea syndrome and concurrent hypertension. *Clin Hypertens.* 2016; 22: 1.
15. Sarıman N, Levent E, Aksungar FB, Soylu AC, Bektaş O. Homo-

- cysteine levels and echocardiographic findings in obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration*. 2010; 79(1): 38–45.
16. Mehra R, Redline S. Sleep apnea: a proinflammatory disorder that coaggregates with obesity. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121(5): 1096–102.
 17. Tam CS, Wong M, Tam K, Aouad L, Waters KA. The effect of acute intermittent hypercapnic hypoxia treatment on IL-6, TNF-alpha, and CRP levels in piglets. *Sleep*. 2007; 30(6): 723–27.
 18. Punjabi NM, Beamer BA. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity. *Sleep*. 2007; 30(1): 29–34.
 19. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
 20. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea; implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*. 2003; 290(14): 1906–14.
 21. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol*. 2010; 7(12): 677–85.
 22. Takahashi K, Takeya M, Sakashita N. Multifunctional roles of macrophages in the development and progression of atherosclerosis in humans and experimental animals. *Med Electron Microsc*. 2002; 35(4): 179–203.
 23. Archontogeorgis K, Voulgaris A, Papanas N, Nena E, Froudarakis M, Mikhailidis DP, et al. Mean Platelet volume and platelet distribution width in patients with obstructive sleep apnea syndrome and concurrent chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018; 24(8): 1216–22.
 24. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2005; 112(17): 2660–67.
 25. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Thorax*. 2009; 64(7): 631–36.
 26. Oyama J, Nagatomo D, Yoshioka G, Yamasaki A, Kodama K, Sato M, et al. The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio, endothelial function, and severity in patients with obstructive sleep apnea. *J Cardiol*. 2016; 67(3): 295–302.
 27. Wu M, Zhou L, Zhu D, Lai Tianwen, Chen Z, Shen H. Hematological indices as simple, inexpensive and practical severity markers of obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2018; 10(2): 6509–21.
 28. Kokturk O, Ciftci TU, Mollarecep E, Ciftci B. Serum homocysteine levels and cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med*. 2006; 100(3): 536–41.
 29. Kumor M, Bielicki P, Przybyłowski T, Rubinsztajn R, Zielinski J, Chazan R. Three month continuous positive airway pressure (CPAP) therapy decreases serum total and LDL cholesterol, but not homocysteine and leptin concentration in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Pneumonol Alergol Pol*. 2011; 79(3): 173–83.
 30. Ryan S, Nolan GM, Hannigan E, Cunningham S, Taylor C, McNicholas WT. Cardiovascular risk markers in obstructive sleep apnoea syndrome and correlation with obesity. *Thorax*. 2007; 62(6): 509–14.
 31. Kokturk O, Ciftci TU, Mollarecep E, Ciftci B. Elevated C-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Int Heart J*. 2005; 46(5): 801–9.
 32. Panoutsopoulos A, Kallianos A, Kostopoulos K, Seretis C, Koufogiorga E, Protogerou A, et al. Effect of CPAP treatment on endothelial function and plasma CRP levels in patients with sleep apnea. *Med Sci Monit*. 2012; 18(12): 747–51.
 33. Lui MM, Lam JC, Mak HK, Xu A, Ooi C, Lam DC, et al. C-reactive protein is associated with obstructive sleep apnea independent of visceral obesity. *Chest*. 2009; 135(4): 950–56.
 34. Guven SF, Turkkani MH, Ciftci B, Ciftci TU, Erdoğan Y. The relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012; 16(1): 217–21.
 35. Lee LA, Chen NH, Huang CG, Lin SW, Fang TJ, Li HY. Patients with severe obstructive sleep apnea syndrome and elevated high-sensitivity C-reactive protein need priority treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 143: 72–7.
 36. Sharma SK, Mishra HK, Sharma H, Goel A, Sreenivas V, Gulati V, et al. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for increased serum hs-CRP levels in patients with sleep-disordered breathing in Delhi. *Sleep Med*. 2008; 9(2): 149–56.
 37. Li K, Wei P, Qin Y, Wei Y. Is C-reactive protein a marker of obstructive sleep apnea? A meta-analysis. *Medicine*. 2017; 96(19): e6850.
 38. Imani MM, Sadeghi M, Farokhzadeh F, Khazaie H, Brand S, Dürsteler KM, et al. Evaluation of blood levels of C-Reactive protein marker in Obstructive Sleep Apnea: A systematic review, Meta-Analysis and Meta-Regression. *Life (Basel)*. 2021; 11(4): 362.



Clinical Characteristics of Patients with Ectopic Pregnancies Treated with Additional Doses of Methotrexate

Ek Doz Metotreksat ile Tedavi Edilen Ektopik Gebelik Hastalarının Klinik Özellikleri

Sabri KURTAY¹, Gamze DOĞAN YANGIR², Murat GÖZÜKÜÇÜK², Yusuf ÜSTÜN²

ÖZET

AMAÇ: Ektopik gebeliğin medikal tedavisinde kullanılan metotreksatın uygulama rejimleri farklılık göstermektedir. Bu çalışmada tek doz ve tekrarlayan doz metotreksat rejimlerini belirleyen faktörler araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 3. basamak bir merkezde, 1 Ocak 2012 ile 31 Ağustos 2022 tarihleri arasında, ektopik gebelik tanısı almış hastalar (n=383) retrospektif olarak incelendi. Takipten çıkan (n=36) ve cerrahi olarak tedavi edilenler (n=186) çalışma dışı bırakıldı. Tek doz metotreksat ile tedavisi sağlanmış (n=128) ve ek doz uygulanmış (n=30) hastalara ait tıbbi özellikler, ultrasonografi bulguları ve laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Hasta özellikleri ve tıbbi özgeçmişler arasında anlamlı fark görülmedi. Ultrasonografide pelvik serbest sıvı miktarı fazla olanlarda ek doz ihtiyacı daha az olarak görüldü ($p < 0,001$). 4. gün/1. gün β -hCG oranı 0,8474 ve üzerinde olan hastalarda ek doz metotreksat ihtiyacının arttığı görüldü ($p < 0,001$).

SONUÇ: Ektopik gebeliğin etkin medikal tedavisinde hasta seçimi için farklı parametreler tanımlanmıştır. Bu çalışmada tanı anındaki ultrasonografi bulgularının ve takipteki β -hCG oranlarının hasta seçimine etkileri kantitatif olarak saptanmıştır. Ultrasonografi bulguları ve 4. gün/1. gün β -hCG oranının birlikte değerlendirilmesi ek doz metotreksat ihtiyacı olan hastaları belirlemeye yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Beta-human koryonik gonadotropin, ektopik gebelik, metotreksat

ABSTRACT

AIM: Dose regimens of methotrexate used in the medical treatment of ectopic pregnancy vary. In this study, factors determining single-dose and additional-dose methotrexate regimens were investigated.

MATERIAL AND METHOD: Patients diagnosed with ectopic pregnancy between 1 January 2012 and 31 August 2022 at a tertiary care center were reviewed, retrospectively (n=383). Those lost to follow-up (n=36) and those who underwent surgery (n=186) were excluded. Medical characteristics, ultrasonography findings, and laboratory values of patients treated with single-dose methotrexate (n=128) and patients treated with additional doses (n=30) were compared. $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS: There was no significant difference between the patient characteristics and medical history. The need for additional dose was less in patients with more pelvic fluid on ultrasonography ($p < 0.001$). Patients with a day 4/day 1 β -hCG ratio of 0,8474 and above required an additional dose of methotrexate ($p < 0.001$).

CONCLUSION: Different parameters have been defined for patient selection for effective medical treatment of ectopic pregnancy. In this study, the effects of ultrasonography findings and β -hCG levels at follow-up on patient selection were quantitatively determined. The combination of day 4/day 1 β -hCG ratio and ultrasonography findings may help to identify patients in need of additional doses of methotrexate.

Keywords: Beta-human chorionic gonadotropin, ectopic pregnancy, methotrexate

¹Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Mersin, Türkiye

²Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

Makale geliş tarihi / Submitted: Ekim 2023 / October 2023

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Sabri KURTAY

Address: Mersin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Korukent Mah. 96015 Sok. Mersin

Entegre Sağlık Kampüsü, 33240 Toroslar/Mersin

Tel: +90 536 339 9363

E-mail: sabrikurtay@gmail.com

Makale kabul tarihi / Accepted: Haziran 2024/ June 2024

Yazar bilgileri:

Sabri KURTAY: e-mail: sabrikurtay@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0867-6972

Gamze DOĞAN YANGIR: e-mail: gmzdgn11@gmail.com, ORCID: 0009-0006-6031-314X

Murat GÖZÜKÜÇÜK: e-mail: muratgozुकucuk@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4418-7570

Yusuf ÜSTÜN: e-mail: ustunyusuf@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1529-2555

INTRODUCTION

An ectopic pregnancy occurs when the developing blastocyst implants in a location outside the uterine cavity and this ectopic focus is the tuba uterina 96% of the time.¹ It is also rarely seen in the isthmus and ampulla.² The incidence of ectopic pregnancy varies between 0.6% and 2%.^{3,4} Among all causes of pregnancy requiring emergency surgery, ectopic pregnancy ranks first.⁵ Ectopic pregnancy accounts for 9% of all pregnancy-related mortality and more than 75% of first-trimester mortality.⁶ In hemodynamically stable patients, medical treatment with systemic methotrexate or follow-up-monitoring options are appropriate. There is insufficient data for the efficacy of the follow-up-monitoring approach.⁷ There are mainly single-dose, two-dose, and fixed multiple-dose regimens for patients to receive methotrexate.⁸ Although the treatment efficacy of single-dose and multiple-dose regimens is similar (90%), the single-dose regimen is usually chosen because multiple-dose regimens have more side effects.^{7,9} In single-dose regimens, 14% of patients eventually receive two or more doses, while in multi-dose regimens 10% of patients receive only a single dose.¹⁰ Criteria such as β -hCG level, ectopic focus size, and hemodynamic status have been defined to decide on the methotrexate option.¹¹ In this study, we investigated patients with ectopic pregnancy who were treated with methotrexate and planned to reveal the characteristics of those who needed an additional dose of methotrexate.

MATERIAL AND METHOD

The data of patients with a diagnosis of ectopic pregnancy were analyzed, retrospectively. Among these patients, those who received a single dose of methotrexate and achieved treatment success and those who needed an additional dose were compared. Methotrexate was administered 50 mg/m² body surface area (BSA), intramuscularly. Ectopic pregnancy was diagnosed with extrauterine focus and/or rupture findings or laboratory findings without intrauterine pregnancy findings on transvaginal ultrasonography. Obstetric history, age, previous operation, smoking status, complete blood count parameters (hemoglobin, hematocrit, leukocyte count), β -hCG levels (day 1, 4, and 7), ultrasonographic features (presence of ectopic focus, size, and localization of ectopic focus, endometrial thickness, presence of pelvic fluid) at the time of diagnosis were recorded and comparisons were made between groups. SPSS 22.0 program was used for data analysis. The Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate whether the data conformed to normal distribution. Student t-test and Mann-Whitney U test were used for numerical variables and Mc Nemar and Chi-square tests were used for categorical variables. $p < 0.05$ was considered significant. Approval was obtained from the Ethics Committee of the centre where the study was conducted, with decision dated 28/08/2022 and number E-22-1064.

RESULTS

Between January 01, 2012, and August 31, 2022, the records of patients hospitalized in the Gynecology and Obstetrics Clinic of Ankara Training and Research Hospital with the diagnosis of ectopic pregnancy were obtained from the electronic database. Patients who were treated surgically (n=186), whose follow-up information was not available, and who refused treatment (n=36) were excluded. Patients treated with a single dose of methotrexate with treatment success were selected as the control group (n=128). Thirty-three patients who could not be treated with a single dose were treated with an additional dose of methotrexate (n=30) or surgically (n=3). Patients who were treated with a single dose of methotrexate but did not have sufficient decrease in β -hCG levels and who were treated with an additional dose of methotrexate constituted the case group (n=30)

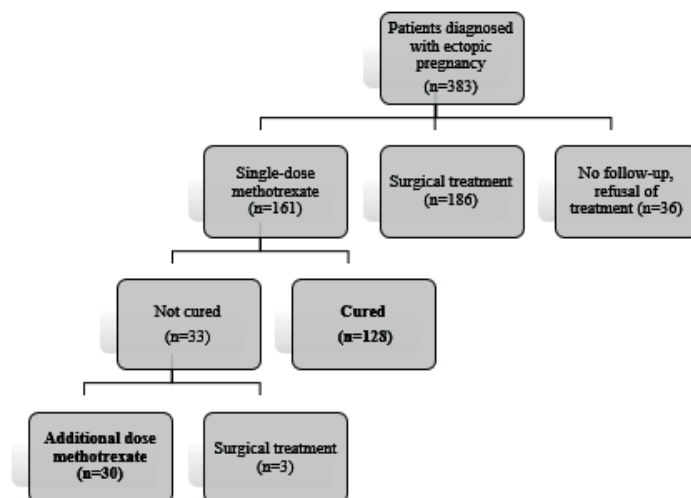


Figure 1. Distribution of patients diagnosed with ectopic pregnancy according to treatment modalities

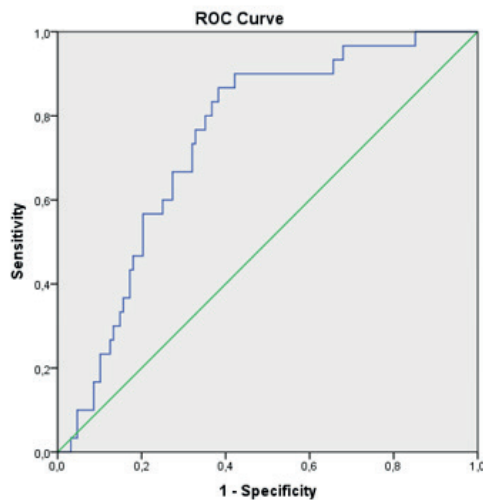
On the day of methotrexate administration (day 1), day 4, and day 7 β -hCG levels were analyzed. The patients who achieved treatment success with a single dose (n=128) and those who needed an additional dose (n=30) had similar mean ages (30.8 \pm 5.8 and 30.8 \pm 6.5, respectively). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of demographic and medical characteristics. There was a statistically significant correlation between the patients who needed an additional dose of methotrexate and those who received a single dose in terms of the size of the free fluid detected by ultrasonography in the pelvis. Although there was no significant difference in terms of the location of free fluid in patients with free fluid, the need for additional doses was higher in patients with less fluid amounts ($p < 0.005$). β -hCG levels were higher in patients who received additional doses on days 1, 4 and 7 (2471.85 \pm 1004.59, 1874.00 \pm 613.27, 2442.91 \pm 802.42 vs 1268.21 \pm 143.0, 937.02 \pm 125.47, 300.26 \pm 42.33, respectively)

Table 1. Comparison of patients' demographic and clinical variables

	Single-dose methotrexate (n=128)	Repeated dose methotrexate (n=30)	p
Age (Mean \pm SE)	30.8 \pm 5.8	30.8 \pm 6.5	0.360
Gravida, n (median, min - max.)	3 (1-10)	3 (1-8)	0.892
Parita, n (median, min - max.)	1 (0-5)	1 (0-4)	0.307
D&C history, n (%)	20 (%15.6)	7 (%23.3)	0.313
IVF pregnancy (current pregnancy), n (%)	9 (%7)	2 (%6)	0.944
Using a contraceptive method, n (%)	58 (%45.3)	12 (%40)	0.350
Presence of chronic disease, n (%)	21 (%16)	0 (%0)	0.957
Chronic medication use, n (%)	11 (%8)	0 (%0)	0.735
Previous abdominal surgery, n (%)	41 (%32)	13 (%43)	0.240
Previous ectopic pregnancy, n (%)	16 (%12)	4 (%13)	0.902
Smoking, n (%)	42 (%32)	12 (%40)	0.455
Day 1 β -hcg (mean \pm SE) (mIU/ml)	1268.21 \pm 143.0	2471.85 \pm 1004.59	<0.001
Day 4 β -hcg (mean \pm SE) (mIU/ml)	937.02 \pm 125.47	1874.00 \pm 613.27	0.001
Day 7 β -hcg (mean \pm SE) (mIU/ml)	300.26 \pm 42.33	2442.91 \pm 802.42	<0.001
Hemoglobin (g/dL) (mean \pm SE)	11.9 \pm 1.61	12.2 \pm 1.27	0.453
Hematocrit (%) (mean \pm SE)	36.1 \pm 4.40	36.9 \pm 3.25	0.344
Leukocyte (10 ⁹ /L) (mean \pm SE)	8306 \pm 2273.26	7994 \pm 1725.07	0.178
Endometrial thickness (mm) (mean \pm SE)	7.8 \pm 4.2	7.7 \pm 3.3	0.333
Presence of free fluidn (%)	44 (%34)	5 (%16)	0.059
Size of free fluid (mm) (mean \pm SE)	8.4 \pm 13.6	3.6 \pm 9.8	0.001
Presence of ectopic focus (%)	86 (%67)	16 (%53)	0.153
Ectopic foci size (mm2) (mean \pm SE)	396 \pm 552.32	264 \pm 441.3	0.253
Initial dose of MTX (mg) (mean \pm SE)	82.37 \pm 12.51	82.33 \pm 9.5	0.279

D&C: dilation & curettage, IVF: in-vitro fertilization, MTX: Methotrexate, SE: Standard Error

Patients with β -hCG levels below the diagnostic threshold had signs of extrauterine pregnancy or rupture. Day 4/day 1 β -hCG ratios were analyzed in both groups and the threshold value was obtained by creating a ROC curve. Accordingly, it was observed that the need for additional dose increased at ratios of 0.8474 and above ($p < 0.001$) (Sensitivity=66.7 %, Specificity=68.0%, % 95 CI)



AUC: 0.744 (0.658-0.831 % 95 CI), $p < 0.005$, Cut-off: 0.8474, Sensitivity=66,7 %, Specificity=68.0%

Figure 2. ROC curve analysis for Day 4/Day 1 β -hCG ratio

DISCUSSION

There are two cornerstones in the medical management of ectopic pregnancy: the success rate and the incidence of adverse events. Treatment focuses on lower doses of methotrexate to treat the patient. Completing the treatment in a short time reduces the length of hospital stay and costs. On the other hand, lower doses may result in lower success rates. Clinicians therefore need more specific information to manage the patient. All attempts to define specific criteria are a result of these needs.

According to a meta-analysis, the treatment success of two doses of methotrexate is higher than single dose. In the presence of high β -hCG levels and large adnexal mass, the success of two doses increases even more. There is no statistically significant difference between the two methods in terms of the need for surgical procedures and follow-up period. On the other hand, single-dose methotrexate has a lower incidence of side effects.¹²

According to the guidelines on the treatment of ectopic pregnancy, it is known that surgical treatment should be considered primarily in cases that will cause hemodynamic instability, but there is no consensus on medical treatment approaches.¹³

In a study in which single-dose, two-dose, surgical, and follow-up methods were examined, it was observed that baseline β -hCG level and ectopic focus size were significant in determining treatment success, but patient characteristics were not significant.¹⁴ Similarly, in our study, it was observed that demographic and medical characteristics of the patients (age, gravida, history of infertility or abortion, previous pelvic surgery, infection, location of ectopic focus, etc.) did not make a significant difference in terms of single dose and additional dose administration.

Single-dose and multi-dose methotrexate efficacy and characteristics between patient groups were compared in unruptured ectopic pregnancies and it was found that β -hCG level, progesterone level, presence of cardiac activity, presence of yolk sac, endometrial thickness and ectopic focus size were not different between treatment groups.¹⁵

There was a significant difference between the patient groups in our study in terms of the amount of pelvic free fluid ($p < 0.001$). It was observed that the need for additional doses was less in patients with more fluid. This may be associated with the fact that pelvic free fluid may occur as a result of spontaneous tubal abortion.

In a study aiming to predict methotrexate treatment success, basal progesterone level and the ratio of day 4/day 1 β -hCG levels were

examined and it was found that medical treatment success may be higher in patients with a β -hCG day 4/day 1 ratio lower than 0.7, but progesterone level was not effective in prediction.¹⁶ Another study concluded that in patients started on a single dose of methotrexate, a more than 22% decrease in β -hCG levels between days 1 and 4 may help predict the need for additional doses.¹⁷ In our study, patients with a β -hCG day 4/day 1 ratio of 0.8474 and above required more additional doses (sensitivity 66.7%, specificity 68.0%, $p < 0.005$).

There are similar studies in the literature. In a study encompassing 439 women, methotrexate success rates were notably influenced by initial β -hCG levels and the ratio of β -hCG levels between day 4 and day 1, with success rates dropping to 50% for β -hCG levels exceeding 5000 mIU/mL. Additionally, a crucial β -hCG cutoff of 2255 mIU/mL and a day 4 to day 1 β -hCG ratio were identified as predictive markers for methotrexate success.¹⁸ In another study involving 406 patients, a decline in Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) of less than 23% on day 4, as well as specific changes in human chorionic gonadotropin levels, were significantly associated with single-dose methotrexate treatment failure. Notably, an NLR decrease of less than 23% on day 4, plateau or increase in serum hCG on day 4, and an hCG value greater than 1000 mIU/mL on day 0 were identified as predictors of single-dose methotrexate treatment failure.¹⁹ These findings collectively provide valuable insights for clinicians in predicting methotrexate treatment outcomes and optimizing management strategies for ectopic pregnancy patients.

The limitations of this retrospective study include the fact that only β -hCG and complete blood count were analyzed among the laboratory parameters and the lack of height and weight information of the patients.

CONCLUSION

According to the findings of this study, the day 4/day 1 β -hCG ratio may be useful in predicting the need for additional doses.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Ethical statement: Approval was obtained from the Ethics Committee of the centre where the study was conducted, with decision dated 28/08/2022 and number E-22-1064.

Author contributions:

SK: Writing-Original Draft, Writing-Review & Editing, Visualization, Supervision, Project administration, Formal analysis, Investigation

GDY: Resources, Data Curation, Software, Validation

MG: Supervision, Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Investigation,

YÜ: Conceptualization, Methodology, Supervision

REFERENCES

1. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod.* 2002;17(12):3224-3230. doi: 10.1093/humrep/17.12.3224.
2. Atabekoğlu CS, Gözüküçük M, Özkavukçu S, Sönmezer M. Rare presentation of ectopic pregnancy following IVF-ET: live twin gestation in the same fallopian tube. *Human Fertility.* 2009;12(2):122-124. doi: 10.1080/14647270902852812.
3. Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, Glasser M. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5):1052-1057. doi: 10.1097/01.AOG.0000158860.26939.2d.
4. Hoover KW, Tao G, Kent CK. Trends in the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy in the United States.

- Obstet Gynecol. 2010;115(3):495-502.doi:10.1097/AOG.0b013e3181d0c328.
5. Mukherjee R, Samanta S. Surgical emergencies in pregnancy in the era of modern diagnostics and treatment. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58(2):177-182. doi:10.1016/j.tjog.2019.01.001.
 6. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet.* 2005;366(9485):583-591. doi: 10.1016/s0140-6736(05)67103-6.
 7. Hajenius PJ, Mol F, Mol BWJ, Bossuyt PMM, Ankum WM, Van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007(1). doi: 10.1002/14651858.CD000324.pub2.
 8. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol.* Mar 2018;131(3):e91-e103. doi: 10.1097/aog.0000000000002560.
 9. Lipscomb GH, Givens VM, Meyer NL, Bran D. Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(6):1844-1847; discussion 1847-1848. doi: 10.1016/j.ajog.2004.12.061.
 10. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol.* 2003;101(4):778-784. doi: 10.1016/s0029-7844(02)03158-7.
 11. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013;100(3):638-644. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.013.
 12. Alur-Gupta S, Cooney LG, Senapati S, Sammel MD, Barnhart KT. Two-dose versus single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(2):95-108. doi: 10.1016/j.ajog.2019.01.002.
 13. Tsakiridis I, Giouleka S, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy: A Comparative Review of Major National Guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2020;75(10):611-623. doi: 10.1097/ogx.0000000000000832.
 14. Shiravani Z, Atbaei S, Namavar Jahromi B, et al. Comparing four different methods for the management of ectopic pregnancy: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed.* 2021;20(3):177-184. doi: 10.18502/ijrm.v20i3.10709.
 15. Gungorduk K, Asicioglu O, Yildirim G, Gungorduk OC, Besimoglu B, Ark C. Comparison of single-dose and two-dose methotrexate protocols for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2011;31(4):330-334. doi: 10.3109/01443615.2011.560301.
 16. Brunello J, Guerby P, Cartoux C, et al. Can early β hCG change and baseline progesterone level predict treatment outcome in patients receiving single dose Methotrexate protocol for tubal ectopic pregnancy? *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(3):741-745. doi: 10.1007/s00404-019-05068-1.
 17. Yildirim A, Cirk DA, Altay M, Gelisen O. Early prediction for the requirement of second or third dose methotrexate in women with ectopic pregnancy, treated with single-dose regimen. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(6):1327-1332. doi: 10.1007/s00404-014-3593-x.
 18. Deniz S, Ali B, Canan U, et al. Evaluation of the parameters in predicting single-dose methotrexate therapy success for ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2024;50(5):856-863. doi: 10.1111/jog.15923.
 19. Abuduxukuer R, Chen X, Ni J, Li S, Lu W. Day 4 and day 0 neutrophil-to-lymphocyte ratios as predictors of treatment failure with single-dose methotrexate for ectopic pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet.* 2024;165(1):131-137. doi: 10.1002/ijgo.15248.



Diz Osteoartriti ve İnflamasyon Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesinde Hematolojik İndekslerin Rolü

Evaluation of the Relationship Between Knee Osteoarthritis and Inflammation: The Role of Hematologic Indices

Nadide KOCA

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, diz osteoartriti (OA) ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi ve inflamatuvar parametrelerin OA şiddeti ile olan bağlantısını değerlendirmektir. Ayrıca, bu bağlamda hematolojik indekslerin kullanılabilirliğini incelemeyi hedeflemektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Toplam 257 katılımcı (127 diz OA, 130 kontrol) incelendi. Diz OA'li hastalar Kellgren-Lawrence Sistemi'ne göre evrelendirildi. Hem OA hem de kontrol grubundaki katılımcıların demografik özellikleri elde edildi. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) kaydedildi ve tam kan sayımı verileri kullanılarak nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO), monosit/lenfosit oranı (MLO), sistemik immün indeks (SII), sistemik immün response indeks (SIRI) ve nötrofil/hemoglobin-lenfosit indeksi (NHL) hesaplandı. Gruplar arasındaki tüm veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ayrıca, diz OA evrelerine göre iki alt grup oluşturuldu; evre 1-3 (hafif-orta diz OA) ve evre 4 (ileri diz OA). Bu iki alt grup arasındaki hematolojik indeksler karşılaştırıldı.

BULGULAR: Diz OA'li grupta NHL skoru kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.01$). Ayrıca, erken evre diz OA ile ileri evre diz OA arasında yapılan karşılaştırmada ileri evre diz OA'de PLO ($p<0.01$), MLO ($p<0.05$), SII ($p<0.01$) ve SIRI ($p<0.05$) indeksleri erken evre diz OA'ne göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

SONUÇ: NHL indeksi, erken evre OA tanısında kullanılabilir bir parametre olabilir. Çalışmamızda PLO, MLO, SII ve SIRI indeksleri ile diz OA progresyonu arasında ilişki bulunmuştur. Sonuçlarımız, inflamasyon ile diz OA arasında bir birliktelik olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diz Osteoartriti (OA), İnflamasyon İndeksleri, Sistemik İmmün İndeks (SII), Sistemik İmmün Response İndeks (SIRI).

ABSTRACT

AIM: The aim of this study is to evaluate the relationship between knee osteoarthritis (OA) and inflammation, and to assess the connection between inflammatory parameters and the severity of OA. Additionally, it aims to investigate the usability of hematological indices in this context.

MATERIAL AND METHOD: A total of 257 participants (127 with knee OA, 130 controls) were examined. Patients with knee OA were staged according to the Kellgren-Lawrence System. Demographic characteristics of participants in both the OA and control groups, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and complete blood count data were used to calculate neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), monocyte/lymphocyte ratio (MLR), systemic immune index (SII), systemic immune response index (SIRI), and neutrophil/hemoglobin-lymphocyte index (NHL). All data between the groups were statistically compared. Additionally, two subgroups were formed based on knee OA stages: stages 1-3 (mild to moderate knee OA) and stage 4 (advanced knee OA). Hematologic indices between these two subgroups were compared.

RESULTS: The NHL score was significantly higher in the knee OA group compared to the control group ($p<0.01$). Furthermore, in the comparison between early-stage knee OA and advanced-stage knee OA, PLR ($p<0.01$), MLR ($p<0.05$), SII ($p<0.01$), and SIRI ($p<0.05$) indices were found to be significantly higher in advanced-stage knee OA compared to early-stage knee OA.

CONCLUSION: The NHL index may be a useful parameter for the early diagnosis of OA. In our study, a relationship was found between the PLO, MLO, SII, and SIRI indices and the progression of knee OA. Our results suggest that there may be an association between inflammation and knee OA.

Keywords: Knee Osteoarthritis (OA), Inflammation Indices, Systemic Immune Index (SII), Systemic Immune Response Index (SIRI).

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Makale geliş tarihi / Submitted: Aralık 2023 / December 2023

Makale kabul tarihi / Accepted: Haziran 2024 / June 2024

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Yazar bilgileri:

Nadide KOCA

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel: +90 537 684 3434

E-posta: nadide.koca@gmail.com

ORCID: 0000-0002- 0839-5700

GİRİŞ

Dünya genelinde en yaygın görülen eklem hastalığı osteoartrit (OA). OA genellikle el ve diz gibi eklemlerde ortaya çıkar.¹ Geçmiş yıllarda OA'ın bir aşınma-yıpranma sorunu olduğu düşünülüyordu. Ancak, son araştırmalar, OA gelişiminde inflammatuar ve bağışıklık sistemlerinin de etkili olduğunu göstermektedir. OA, artık sadece bir artiküler kırıldak sorunu değil, aynı zamanda sinovyum, sinoviyal sıvı, eklem kapsülü, menisküs, subkondral kemik ve komşu kasları da içeren tüm eklem yapısını etkileyen düşük dereceli bir kronik inflamasyon hastalığı olarak düşünülmektedir.²

OA sinoviyal sıvısında çok sayıda kemokin ve sitokin bulunur. Bunlar interlökinler (IL), prostaglandinler, kemokinler, makrofaj inflammatuar protein (MIP)-1beta, lökosit inhibitör faktör, IL-1 reseptör antagonisti, nitrik oksit, lökotrienler ve tümör nekroz faktör (TNF) alfadır. Bu mediatörlerden IL-1, IL-6, IL-15 ve TNF-alfa seviyelerinin OA'lı hastaların serumlarında da arttığı saptanmıştır.^{3,4}

İnflamatuar hastalıklarda sıklıkla hastalığın aktif fazında trombositöz görülür ve hastalık aktivitesinin bir göstergesidir.^{3,5,6} Nötrofiller, eklem yarananmasından sonra sinoviyuma giren ilk bağışıklık hücreleridir. Nötrofiller, nötrofil elastaz (NE) yoluyla doku dejenerasyonuna ve inflammatuar sitokinlerin ve kemokinlerin salınması yoluyla eklem hasarına neden olur.⁶ OA'de görülen düşük dereceli inflamasyon, romatoid artrit (RA) ve diğer otoimmün hastalıklarda görülen yüksek dereceli inflamasyondan farklıdır. Kroniktir ve kalıtsal immünite aracılı bir inflamasyondur. Lokal inflamasyona ek olarak sistemik inflamasyon da OA patogenezinde rol oynar. OA sinoviyal dokusundaki inflamasyon ve bağışıklık hücreleri, RA'dekinden daha az, ancak normal kontrollerden daha fazladır.⁷

İnflamatuar hastalığı olan hastaların periferik kanlarında nötrofil, lenfosit ve platelet sayıları arasında bir dengesizlik ortaya çıkar. Bu dengesizlik inflammatuar bir immün cevapta trombositöz ve nötrofil sayısında artış ile beraber görülen lenfositopeniye bağlıdır.⁸ Daha önceki araştırmalarda platelet, nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO) ve monosit/lenfosit oranı (MLO) inflammatuar marker olarak kullanılmıştır. Ancak, bulgular çelişkili olmuştur. Yeni bir inflammatuar marker olan sistemik immün inflamasyon indeksi (SII), "platelet sayısı x nötrofil sayısı/lenfosit sayısı" formülü kullanılarak hesaplanabilir. SII, sistemik inflamasyonu NLO ve PLO'dan daha iyi gösterebilir.⁵

Sistemik bağışıklık tepkisi indeksi (SIRI, Systemic Immune Response Index) "nötrofil x monosit / lenfosit" formülü kullanılarak hesaplanır. SIRI ve SII çeşitli kanserler, inme, kardiyovasküler hastalıklar ve inflammatuar hastalıklar için iyi birer inflammatuar belirteç ve hastalık prognozunda kullanılabilecek indikatörler olarak bildirilmektedir.⁹⁻¹¹ En son kullanılan inflammatuar indekslerden birisi de NHL "nötrofil/ lenfosit-hemoglobin" oranıdır. RA'de anlamlı bulunmuştur. Hemogloblin düzeyini de değerlendirmeye katan bir indekstir.¹²

Bu çalışmada biz, diz OA'ı ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi araştırdık. Bunun için ucuz ve kolay ulaşılabilir olan hemogram parametrelerini kullandık. Bu parametreler ile elde edilen hematolojik belirteçlerin, OA tanısında kullanılabilecek olup olamayacağını saptamaya çalıştık. Ayrıca inflammatuar parametrelerle OA evresi arasında ilişki olup olmadığını değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, retrospektif ve kesitsel olarak tasarlanmıştır. Çalışma protokolü, Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun planlanmış ve Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurulundan alınan onayla uygulanmıştır (07.09.2023 tarihinde, E-23-1371 no'lu etik kurul kararı). Çalışmamızda Aralık 2022 -Aralık 2023 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği'ne başvuran 40 yaş üzeri hastalar ile rutin kontrol amaçlı gelen sağlıklı bireyler arasında karşılaştırmalı bir analiz yapılmıştır. Hastane otomasyon sisteminden, diz OA hastalarının kan parametreleri ve ön-arka direkt diz grafileri değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamında 127 diz osteoartritli hasta (109 kadın, 18 erkek) ve 130 sağlıklı kontrol (daha önce mekanik nedenlerden kaynaklanan ağrı şikâyetleriyle kontrol amaçlı başvuran 113 kadın, 17 erkek) incelenmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri Amerikan Romatoloji Derneği'nin (ACR=

American College of Rheumatology) kriterlerine göre belirlenmiş olup, 40 yaş üzerinde olan, erkek ve kadın diz osteoartriti tanısı doğrulanmış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.¹³ Dışlama kriterleri ise bilinen hematolojik hastalık varlığı, böbrek ve karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, nörolojik hastalık, kontrolsüz diyabetes mellitus, inflammatuar romatolojik hastalıklar, vaskülit, diz eklemi travması geçirmiş hastalar, diz cerrahisi öyküsü bulunan hastalar, akut ve kronik enfeksiyon, malignite, antikoagülan kullanımı ve gebelik durumunu içermiştir.

Tüm katılımcıların demografik verileri, hemogram verileri, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile diz grafileri detaylı bir şekilde değerlendirilip kaydedilmiştir. Elde edilen verilere dayanarak, nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO), monosit/lenfosit oranı (MLO), NHL Skoru= Nötrofil/ Hemoglobin x lenfosit sayısı, SII=Platelet sayısı x nötrofil sayısı / lenfosit sayısı, SIRI=Nötrofil x Monosit/Lenfosit formülleri kullanılarak elde edilen hematolojik indeksler kaydedildi.

Diz osteoartriti'nin sınıflandırılması, her hastanın diz grafisinin Kellgren-Lawrence (KL) derecelendirme sistemine göre evrelenerek belirlenmiştir. Bu evrelere göre hastalar, Evre 0'dan Evre 4'e kadar sınıflandırılmıştır. Buna göre: Evre 0'da radyolojik osteoartrit bulgusu gözlenmezken, Evre 1'de eklem aralığında şüpheli daralma ve olası osteofitik sivrileşme vardır. Evre 2'de kesin osteofit ve eklem aralığında olası daralma, evre 3'te orta derecede multipl osteofit, kesin eklem aralığı daralması, sklerotik duvarla beraber küçük kistik alanlar ve kemik konturunda olası deformite, evre 4'te ise büyük osteofitler, belirgin eklem aralığı daralması, şiddetli skleroz ve kemik yapıda kesin deformite vardır.¹⁴

Aynı yaş aralığındaki 130 sağlıklı kontrol grubu için de benzer şekilde hemogram verileri elde edilerek kaydedilmiş ve NLO, PLO, MLO, NHL skoru, SII ve SIRI indeksleri hesaplanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi için Microsoft Excel sayfasına kaydedilen araştırma verileri; bilgisayar ortamında, IBM Sosyal Bilimler İstatistik Paketi SPSS 26.0 paket programı (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edilmiştir. Tüm katılımcıların demografik verilerinin tanımlayıcı istatistikleri (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma) hesaplandı. Grupların değerlendirilmesinde, normal dağılımı sağlayan durumlar için ortalama, normal olmayan durumlar için ise ortanca istatistikleri kullanıldı. Diz OA grubu ile kontrol grubunun laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasında, verilerin normal dağılmadığı tespit edildiği için Mann Whitney U testi tercih edildi.

OA grubu içindeki evrelere göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasında, normal dağılan değişkenler için (Shapiro-Wilk test; $p>0,5$), Anlyze of Variance (ANOVA) kullanıldı; normal dağılmayan değişkenler için (Shapiro-Wilk test; $p<0,05$) ise Kruskal-Wallis testi tercih edildi. Ayrıca, OA grubundaki evre 1-2-3 ve evre 4 olarak grupların karşılaştırılmasında, normal dağılan değişkenler için independent samples test, normal dağılmayan değişkenler için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler %95 güven aralığında gerçekleştirildi ve anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Yaş ortalaması 64.28 ± 9.6 yıl olan 128 OA hastasının 110'u kadın (%85.9), 18'i erkekti (%14.1). Yaş ortalaması 58.35 ± 7.3 yıl olan 130 kontrol grubunun 114'ü kadın (%87.7), 16'sı erkek (%12.3) olarak bulundu. OA ve kontrol grupların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0.001$). Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

Tablo 1: Çalışmaya katılanların demografik verilerinin gruplara göre dağılımı.

Demografik veriler	OA (n=128)	Kontrol (n=130)	P
	n % veya Ortanca (Ort.± SS)	n % veya Ortanca (Ort.± SS)	
Yaş	65,5 (64,28± 9,6)	58 (58,35± 7,3)	0,0001*
Cinsiyet			
Erkek	18 (14,1)	16 (12,3)	0,677
Kadın	110 (85,9)	114 (87,7)	

*: p<0,01

Cinsiyet açısından ise iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (p>0.05).

OA ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırmada lökosit değeri (p<0,01), sedimentasyon (p<0,01), CRP (p<0,01) ve NHL (p<0,01) değerleri, vaka grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (Tablo-2).

Tablo 2: Osteoartrit ile kontrol gruplarının hemogram parametreleri ve hematolojik indekslerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Hemogram Verileri	OA (n=128)	Kontrol (n=130)	p
	Ortanca (Min-Maks)	Ortanca (Min-Maks)	
Nötrofil	4,28 (1,94-11,55)	4,1 (1,06-8,33)	0,132
Lenfosit	2,52 (1,31-4,86)	2,3 (1,14-4,84)	0,111
Monosit	0,55 (0,27-1,07)	0,53 (0,11-1,5)	0,37
Platelet	285 (106-637)	267,5 (129-418)	0,068
MPV	10,5 (8,2-13,3)	10,5 (0,6-12,8)	0,648
PDW	12,5 (8,4-20,4)	12,3 (6,3-18)	0,579
Lökosit	7,89 (3,99-15,5)	7,14 (4,14-11,77)	0,01*
Kırmızı küre	4,78 (3,36-5,99)	4,72 (3,85-9,02)	0,684
Sedim	13 (2-34)	8 (1-24)	0,001**
CRP	3 (0,3-22,7)	1,8 (0,2-5)	0,0001**
Hgb	13,65 (10,5-17,2)	13,8 (10,7-18)	0,173
Htc	40,95 (31,5-51,6)	41,4 (32,1-54)	0,175
PLO	113,34 (47,942-277,215)	117,58 (47,651-248,413)	0,578
MLO	0,23 (0,06-0,467)	0,23 (0-0,882)	0,784
NLO	1,63 (0,724-4,888)	1,73 (0,393-4,9)	0,755
SII index	60,45 (13,903-146,207)	63,38 (0-213,529)	0,808
NHL	0,84 (0,213-2,7)	0,69 (0,217-2,073)	0,006**
SIRI	0,93 (0,21-5,038)	0,93 (0-7,35)	0,513

*: p<0,05; **: p<0,01

Vaka grubunda evre 1 OA sayısı 20, evre 2 OA sayısı 34, evre 3 OA sayısı 38, evre 4 OA sayısı 36 olarak saptandı. Evre 1, 2 ve 3'ün evre 4 ile ayrı ayrı karşılaştırılmasında; evre 4 OA'de diğer tüm evrelere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek PLO (p<0,05), daha yüksek SII (p<0,01) ve daha yüksek SIRI (p<0,05) değerleri saptandı.

Tablo 3: Diz osteoartritli hastalarda Kellgren-Lawrence derecelendirme sistemine göre evre gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.

*: p<0,05; **: p<0,01

Evre	Evre 1 (n=20)	Evre 2 (n=34)	Evre 3 (n=38)	Evre 4 (n=36)	p
	Ortanca/Ort. (Min-Maks.)	Ortanca/Ort. (Min-Maks.)	Ortanca/Ort. (Min-Maks.)	Ortanca/Ort. (Min-Maks.)	
Nötrofil	3,8 (1,96-6,75)	4,63 (2,35-11,55)	4,2 (2,43-9,59)	4,74 (1,94-8,75)	0,235
Lenfosit	2,58 (1,31-3,33)	2,52 (1,34-4,43)	2,66 (1,52-4,86)	2,26 (1,44-4,8)	0,327
Monosit	0,51 (0,33-0,87)	0,55 (0,33-1,06)	0,59 (0,27-1,07)	0,57 (0,35-0,98)	0,269
Platelet	274,5 (171-350)	274,5 (106-368)	289 (193-424)	292,5 (208-637)	0,103
MPV	10,35 (9,4-12,1)	10,58 (8,8-12,3)	10,4 (9,1-12,6)	10,73 (8,2-13,3)	0,298
PDW	12,14 (9,9-16,6)	12,79 (9,8-18,1)	12,25 (9,4-17)	12,96 (8,4-20,4)	0,33
Lökosit	7,15 (4,69-9,8)	7,79 (4,51-15,5)	8,09 (4,69-15,49)	8,2 (3,99-12,6)	0,381
Kırmızı küre	4,65 (4,13-5,83)	4,94 (3,61-5,99)	4,77 (3,51-5,51)	4,7 (3,36-5,7)	0,101
Sedim	10 (3-29)	11 (2-34)	12,5 (3-28)	15 (4-25)	0,279
CRP	2,25 (0,5-4,7)	2,95 (1,1-12,6)	3,3 (0,3-22,7)	3 (0,3-12)	0,275
Hgb	13,76 (11,4-17)	13,96 (11,1-17,2)	13,63 (10,5-16,1)	13,46 (11,1-15,8)	0,409
Htc	41,27 (34,2-51)	41,88 (33,3-51,6)	40,88 (31,5-48,3)	40,37 (33,3-47,4)	0,405
PLO	113,13 (67,323-167,939)	97,45 (67,247-195,745)	111,42 (47,942-208,867)	122,87 (73,798-277,215)	0,034*
MLO	0,21 (0,11-0,352)	0,24 (0,127-0,436)	0,22 (0,06-0,434)	0,25 (0,132-0,467)	0,11
NLO	1,44 (0,912-3,351)	1,67 (0,78-4,753)	1,61 (0,724-3,559)	1,69 (1,013-4,888)	0,19
SII index	55,05 (38,333-114,121)	57,57 (29,576-140,025)	58,83 (13,903-146,207)	77,06 (40,589-135,835)	0,004**
NHL	0,78 (0,242-1,032)	0,74 (0,254-2,079)	0,93 (0,302-2,7)	0,9 (0,213-2,443)	0,348
SIRI	0,74 (0,413-2,2719)	0,94 (0,32-5,038)	0,89 (0,21-2,398)	1,16 (0,394-2,493)	0,037*

*: p<0,05; **: p<0,01

Kellgren –Lawrence sistemine göre Evre 1-2-3 OA (hafif-orta evre OA) ile evre 4 OA (ileri evre OA) arasında Mann Whitney U testi ile yapılan karşılaştırmada; evre 4 OA'de istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek PLO (p<0,01), daha yüksek SII (P<0,01), daha yüksek MLO (p<0,05), daha yüksek SIRI (p<0,05) ve daha yüksek platelet değerleri (p<0,05) saptandı.

Tablo 4: Kellgren-Lawrence derecelendirme sistemine göre Evre 1, 2 ve 3 ile Evre 4 diz osteoartritli hasta gruplarının istatistiksel karşılaştırılması.

Evre	Evre 1-2-3 (n=92)	Evre 4 (n=36)	p
	Ortanca/Ort. (Min-Maks.)	Ortanca/Ort. (Min-Maks.)	
Nötrofil	4,13 (1,96-11,55)	4,74 (1,94-8,75)	0,129
Lenfosit	2,57 (1,31-4,86)	2,26 (1,44-4,8)	0,228
Monosit	0,55 (0,27-1,07)	0,57 (0,35-0,98)	0,328
Platelet	278,5 (106-424)	292,5 (208-637)	0,048*
MPV	10,46 (8,8-12,6)	10,73 (8,2-13,3)	0,108
PDW	12,35 (9,4-18,1)	13 (8,4-20,4)	0,263
Lökosit	7,57 (4,51-15,5)	8,2 (3,99-12,6)	0,265
Kırmızı küre	4,81 (3,51-5,99)	4,7 (3,36-5,7)	0,277
Sedim	11 (2-34)	15 (4-25)	0,119
CRP	3 (0,3-22,7)	3 (0,3-12)	0,671
Hgb	13,78 (10,5-17,2)	13,46 (11,1-15,8)	0,198
Htc	41,33 (31,5-51,6)	40,37 (33,3-47,4)	0,197
PLO	108,83 (47,942-208,867)	122,87 (73,798-277,215)	0,003**
MLO	0,22 (0,06-0,436)	0,25 (0,132-0,467)	0,027*
NLO	1,62 (0,724-4,753)	1,69 (1,013-4,888)	0,167
SII index	55,63 (13,903-146,207)	77,06 (40,589-135,835)	0,001**
NHL	0,81 (0,242-2,7)	0,9 (0,213-2,443)	0,664
SIRI	0,89 (0,21-5,038)	1,16 (0,394-2,493)	0,024*

*: p<0,05; **: p<0,01

TARTIŞMA

Osteoartrit, eklem destrüksiyonu, kemik hiperplazisi ve kartilaj dejenerasyonu ile karakterize olan en sık görülen artrit türüdür. Diz OA tanılı hastalarla gerçekleştirdiğimiz çalışmada elde ettiğimiz bulgular, bu hastalarda NHL indeksinin anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir. Bu sonuç bize, OA ile inflamasyon arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca, OA evreleri arasında yapılan karşılaştırmada, evre 4 OA'ın diğer evrelere göre anlamlı olarak daha yüksek PLO, MLO, SII ve SIRI değerlerine sahip olduğunu gözlemledik. Bu bulgular, inflamasyonun OA progresyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Geçmiş yıllarda, OA bir aşınma ve yıpranma hastalığı olarak anılıyordu. Ancak, son araştırmalar, OA patofizyolojisinde inflamasyonun önemini vurgulamıştır. OA tedavisine yönelik, semptomların giderilmesi dışında henüz etkin bir tedavi geliştirilmemiştir. OA'de görülen düşük dereceli inflamasyon, klasik inflamatuvar-otoimmün hastalıklardan farklıdır. OA'ın inflamatuvar kökenlerine yönelik artan farkındalık, hastalığın tedavisine yönelik umut verici bir gelecek vaat etmektedir. Düşük dereceli inflamasyonun güçlü inhibitörlerinin geliştirilmesi, tedavi için yeni fırsatlar sunabilir.¹⁵ Bununla birlikte sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalar bu ilişkiyi desteklerken, diğerleri inflamatuvar belirteçlerle diz OA arasında bir ilişki olmadığını belirtmektedir.¹⁶⁻²⁰ Diz OA için en sık kullanılan tanı yöntemi radyografidir, ancak hastalığın erken evrelerinde radyografik bulgu olmayabilir ve bu da erken tanı konusunda güçlük yaratır.²¹ OA patogenezinde rol oynayan proinflamatuvar sitokinler, makrofajlar, IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa gibi birçok faktörün maliyeti yüksektir. Bu nedenle, klinik uygulamada daha basit, ekonomik ve invazif olmayan bir tanı yönteminin bulunması, erken tanı ve önleyici tedavi açısından önemlidir.²²

Romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi inflamatuvar hastalıkları olan hastaların periferik kanında platelet, nötrofil ve lenfosit sayılarında farklılıklar görülür. Trombositler, hemostaz ve koagülasyonun yanı sıra inflamatuvar cevabın da önemli mediyatörleridir.²³ Nötrofiller, platelet ağırlık edici faktörler ve araşidonik asit metabolitlerinin salınması gibi yollarla inflamasyona aracılık ederler. Kortizol indüklü stres cevabının bir sonucu olarak, inflamasyon sürecinde lenfopeni gelişir. Bu nedenle, nötrofiller ve plateletler inflamasyonda artarken, lenfositler baskılanmaktadır.²⁴ İnflamatuvar sürecin periferik kan hücrelerinin sayı, şekil ve boyutlarında değişikliklere yol açması nedeni ile NLO, PLO, MPV, MLO gibi hematolojik indeksler otoimmün hastalıkların ve progresyonunun göstergeleri olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu indekslerin çeşitli inflamatuvar hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon ve malignite durumlarında; inflamasyonun ciddiyeti ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır.^{25, 26} Yapılan bir metaanaliz çalışmasında, ankilozan spondilit, Behçet hastalığı, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda NLO'nun arttığı, ayrıca romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi hastalıklarda PLO'nun da arttığı bildirilmiştir.²⁷

İnflamasyonu daha objektif bir şekilde değerlendirmek için, NLO ve PLO'da olduğu gibi sadece iki hücresel bileşen yerine, inflamasyondan etkilenen tüm hücrelerin dikkate alındığı bir dizi geliştirilmiştir. Bunlardan biri SII'dir ve platelet, nötrofil ve lenfosit olmak üzere her üç kan hücresini değerlendirir. SIRI de nötrofil, monosit ve lenfositin üçünden birinden değerlendiren bir diğer indekstir.²⁸ Choe JY ve ark.'ları romatoid artritli hastalarda yaptıkları çalışmada, bu indekslerin yanı sıra hemoglobini de değerlendirebilen NHL indeksini kullanmıştır. Çünkü proinflamatuvar sitokinler kemik iliğinde eritropoezi inhibe eder. Ek olarak, inflamasyon dolaşımdaki eritrositlerin yaşam sürelerini kısaltır ve bu da anemi ile sonuçlanır. Çalışmada araştırmacılar, RA hastalık aktivitesinin belirlenmesinde SII ve NHL skorlarının NLO ve PLO'dan daha faydalı olduğunu ve ayrıca bu indekslerin sedim ve CRP değerleri ile daha korele olduğunu saptamışlardır.¹²

Osteoartrit düşük dereceli bir kronik inflamasyon hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle son yıllarda OA'ın erken tanısında ve progresyonunda bu indekslerin değerini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Taşoğlu ve ark. 176 gonartrozlu hastada yaptıkları çalışmada hastaları evre 1-3 (hafif-orta OA) ve evre 4 (ileri OA) olmak üzere 2 gruba ayırmışlar ve evre 4 OA grubunda NLO'yu yüksek bulmuşlardır. Ancak bu çalışmada kontrol grubu kullanılmamış ve gonartrozlu hastaların hematolojik indeksleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmamıştır. Bu nedenle hastalık progresyonu üzerine yoruma izin verirken hastalığın normal popülasyonda ortaya çıkışına olan etkisi

üzerine yorum yapılamamaktadır.²⁹ Bizim çalışmamızda da vaka grubunda yapılan evreler arası karşılaştırmada evre 4 gonartrozlu hastalarda PLO, MLO, SII, SIRI ve platelet değerleri evre 1-3 gonartrozlu hastalara oranla anlamlı olarak daha yüksekti. Bu sonuçlar, inflamasyonun diz OA'nın progresyonunda etkili olduğu yönündeki daha önceki bulguların desteklemektir. Ayrıca bizim çalışmamız kontrol grubu da içerdiğinden sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, vaka grubunda NHL indeksi yüksek bulunmuştur.

İnflamasyonun OA progresyonuna yol açabileceği sonucundan yola çıkarak; OA tanısı bir kere konduktan sonra beslenme, iyi bir kilo ve diyabet kontrolünün progresyonu yavaşatabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü genel popülasyonda obezite ve özellikle abdominal yağlanma, diyabetli hastada hiperinsülinemi, kronik düşük dereceli inflamasyonla ilişkilidir.³⁰ Ancak düşük seviyeli inflamasyonu yöneten moleküler mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemektedir.³¹ Yapılan bir metanalizde anti-IL-1 tedavilerinin diz OA tedavisinde placebo veya NSAID'lerden daha iyi etkinliğe sahip olabileceği sonucuna varılmış ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir.³²

Kıkırdak ve sinoviyumdaki hücreler arasındaki etkileşimi kolaylaştıran ana hücresel bileşenler olan, hasarla ilişkili moleküler modeller (DAMP'ler) alarmin molekülleri, eklemde düşük dereceli inflamasyonun başlatılmasında ve sürdürülmesinde rol oynayan çeşitli moleküller yolları aktive eder ve bu da OA ilerlemesine yol açar. Son yıllarda DAMP'leri hedefleyen ve bu şekilde kıkırdak ve sinovium hücreleri arasındaki iletişimi modüle etmeyi hedefleyen tedaviler üzerine yoğunlaşmıştır. Egzersizin yanı sıra probiyotikler, prebiyotikler ve besinsel antioksidan takviyeleri de OA tedavisinde vücut sağlığı üzerindeki olumlu etkileri ve sistemik inflamasyonun azaltılması nedeniyle dikkate alınmalıdır.³³ Çok yönlü çalışmaya devam etmekle beraber OA'deki düşük dereceli inflamasyonda uzlaşmış bir tedavi yöntemi henüz bildirilmemiştir.

Yirmi çalışma ve 5109 hastayı içeren bir metaanaliz çalışması sonucunda NLO ve PLO'nun osteoartrit (OA) varlığı ile ilişkili olduğu ancak sadece NLO'nun hastalık şiddeti ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir.³⁴ Bizim verilerimizde ise PLO, MLO, SII, SIRI indeksleri hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. 209 diz OA'lı hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada, ileri evre diz OA'lı hastalarda serum WBC, nötrofil, NLO ve MPV değerlerinin arttığı, RBC, hemoglobin, lenfosit, monosit, bazofil ve eozinofil değerlerinin ise azaldığı bulunmuştur.³⁵ Karataş ve ark.¹⁶² gonartrozlu hasta üzerinde yaptıkları bir başka çalışmada, erken evrelerde düşük dereceli inflamasyon belirteçleri ile CRP ve PLO arasında korelasyon olduğunu, ancak ileri evrelerde bu korelasyonun bulunmadığını rapor etmiştir. Ancak bu çalışmanın yaş alt sınırı 18 olup, ACR diz OA kriterlerine uymamakta ve değerlendirmenin güvenilirliğini azaltmaktadır.³⁶ Gao K. ve ark.'larının 205 gonartrozlu ve 120 sağlıklı kontrol arasında yaptıkları karşılaştırmada; PLO, MLO ve NLO değerleri osteoartrit grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş, özellikle MLO'da bu farkın belirgin olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışma aynı zamanda MLO'nun Kellgren-Lawrence evreleri ile korele olduğunu bildirmiştir.³⁷ Geç evrelerde MLO, PLO, SII ve SIRI indekslerinin evreye göre daha yüksek olduğunu gösteren bizim sonuçlarımız da bu araştırmayı desteklemektedir.

CRP hem akut hem de kronik inflamasyonda en yaygın kullanılan inflamasyon belirtecidir. Sağlıklı insanlarda CRP değeri 3 mg/L altındadır. CRP değerinin 10 mg/L üzerinde olması ciddi inflamatuvar hastalık olduğunu gösterir. Düşük dereceli inflamasyon, tipik inflamasyon bulgularının olmadığı, CRP değerlerinin 3-10 arasında olduğu durum olarak tanımlanır. Düşük dereceli inflamasyon akut inflamasyondan farklıdır ve amacı, metabolik stres sırasında doku hemostazını sağlamaktır. Yüksek PLO ve SII değerleri düşük dereceli inflamasyonu göstermektedir.³⁸ Bizim çalışmamızda vaka grubunun ortalama CRP değeri 3, kontrol grubunun ise 1,8 olarak bulundu, aralarında anlamlı bir fark vardı. Bu düzeydeki CRP değeri, vaka grubunda düşük dereceli inflamasyonun varlığını gösteriyor olabilir. Gruplar arasında anlamlı fark gösteren tek hematolojik indeks NHL idi, bu da kronik inflamatuvar sürenin nötrofil, lenfopeni ve kronik hastalık anemisine yol açtığı bilgileri ile örtüşmektedir. Ancak belirtmeliyiz ki; çalışmamızda OA grubu yaş ortalaması 65.5 (64.28±9.6) ve kontrol grup yaş ortalaması 58(58.35±7.3) olup iki grubun yaş ortalaması arasında anlamlı fark mevcuttu (p< 0.0001) Bunun nedeni aynı yaşlarda tamamen sağlıklı bireylerin bulunmasının zor olmasıdır diyebiliriz. Kontrol grubunu oluştururken kronik inflamasyona neden olabilecek başka hastalıkların olmamasına çok dikkat ettik. Bu da kontrol grubun yaş

ortalamasının daha düşük olmasına yol açmıştır kanısındayız. Yaşla birlikte inflamasyonun arttığı bilinmektedir. Dolayısıyla bu yaş farkı çalışmamızın bir limitasyonudur. Çünkü OA grubu ile sağlıklı kontroller arasındaki NHL skoru ve CRP arasındaki fark yaşa da bağlı olabilir. Bu açıdan yaş ortalaması birbirine yakın vaka ve kontrol gruplarla yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnflamasyon ve OA arasında yapılan çalışmaların çoğu sağlıklı kontroller olmaksızın sadece OA li hastalarla yapılan çalışmalardır.^{19, 22, 29, 35, 36} Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalarla benzer olarak OA grubunda erken ve geç evrelerin karşılaştırılmasında inflamasyonun OA progresyonunda etkili olduğu gözlenmiştir. Ionitescu M. ve ekibinin çalışmasında, erken evre diz OA'ı ve diz effüzyonu olan hastalarda nötrofil/lenfosit oranı ile klinik hastalık şiddeti arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ancak, bu çalışmada sadece NLO kullanılmış olup, diğer hematolojik indeksler değerlendirilmemiştir.³⁹ Ayrıca bu hastaların progresyonları izlenmemiş olup ileri evre diz OA'lı hastalar da çalışmaya dahil edilmemiştir. Bizim sonuçlarımızın da desteklediği literatür verilerine göre, diz OA evresi ilerledikçe inflamasyon ile ilişkisi artmaktadır. OA'in inflamasyonla başlangıçta zayıf olan ilişkisi, ileri evrelerde belirginleşmektedir. Bir diğer nokta, effüzyon genellikle akut inflamasyonun bir bulgusudur. Düşük dereceli kronik inflamasyonun etkilerini sadece effüzyon olarak tanımlamanın yetersiz olduğu kanısındayız.

Diz osteoartriti ile hematolojik indeksler arasındaki ilişkiye yönelik yapılan çalışmalarda, farklı araştırmacılar farklı indeksleri anlamlı bulmuştur. Bazı çalışmalarda NLO, bazılarında PLO veya MLO anlamlı bulunmuştur. Nitekim bizim çalışmamızda da yalnızca NHL anlamlı bulunmuştur. Araştırma sonuçlarındaki farklılıklar birçok faktöre bağlı olabilir. PLO rutin kan testinde inflamatuvar sitokinlerle ilişkili bir inflamatuvar indekstir. Otoimmün hastalıklarda mutlak lenfosit sayısı azalırken, platelet sayısı artar.⁴⁰ Nötrofil ve monosit sayıları ise diz OA de farklı özellikler sergiler. Hastalığın başında yüksek olan nötrofil sayısı, Kelgren- Lawrence evresi arttıkça azalır. Hastalık evresi ilerledikçe monosit sayısı ise artar. Başlangıçta artan nötrofil sayısı sempatik sinir sistemi aktivasyonuna bağlı nötrofil mobilizasyonuna bağlıdır. İleri evrelerdeki nötrofil sayısının azalması ise inflamasyon tarafından hasara uğramış ligament, kemik ve kırıkta bulunan sempatik lif kaybına bağlıdır.⁴¹ Zhou S ve ark. OA evresinin, makrofaq koloni stimüle edici faktörle güçlü bir korelasyonu olduğunu bildirmiştir. Bu da monosit proliferasyonuna neden olmaktadır.⁴² Bizim çalışmamızın sonuçları bu bilgileri doğrulamaktadır. Çünkü biz ileri evre OA hastalarında erken evrelere kıyasla MLO ve PLO'yu anlamlı yüksek bulurken NLO'da anlamlı bir fark saptamadık. Yapılmış olan çalışmalarda çelişkili sonuçların bildirilmesinin, OA evresinin her çalışmada dikkate alınmamış olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Dolayısıyla sadece erken evre OA hasta grubu ile yapılmış bir çalışma ile sadece ileri evre OA hasta grubu ile yapılmış bir çalışmanın sonuçları farklı olacaktır. Ayrıca vaka grubunda farklı evrelerdeki OA oranı her çalışmada farklı olabilir. Bu da araştırmalar arasındaki farklı sonuçları açıklayabilir kanısındayız. Ayrıca kan örneklerinin alınma ve işleme yöntemleri de laboratuvarlar arasında farklılık gösterebileceğinden sonuçları etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda NLO, PLO, MLO, SII, SIRI ve NHL gibi kronik inflamasyonla ilişkilendirilebilecek, kan sayımından elde edilen tüm inflamasyon parametrelerini değerlendirdik. İleri ve erken evre OA grupları arasında PLO, MLO, SII, SIRI ve platelet düzeyleri arasında anlamlı farklar bulunurken, gruplar arası karşılaştırmada NHL indeksinde anlamlı bir fark tespit ettik. Bu bulgulara dayanarak OA ile inflamasyon arasında ilişki olduğu ve kronik düşük düzey inflamasyonun OA progresyonunu arttırabileceği sonucuna vardık.

SONUÇ

İnflamasyon ile diz OA progresyonu arasında bir ilişki vardır. NHL indeksi, erken evrelerde tanı için kullanılabilir bir hematolojik indeks olabilir, ancak benzer demografik özelliklere sahip vaka ve kontrol gruplarıyla yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. SII, SIRI, PLO ve MLO indeksleri ileri evre diz OA ile ve diz OA progresyonu ile ilişkilidir.

KAYNAKLAR

- 1- Büyükavcı R, Aktürk S, Sağ S. Comparison of blood platelet distribution width and neutrophil-lymphocyte ratio in patients with different grades of knee osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2018;31(6):1035-1039.
- 2- Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):1697-707.
- 3- Trams E, Malesa K, Pomianowski S, Kaminski R. Role of Platelets in Osteoarthritis-Updated Systematic Review and Meta-Analysis on the Role of Platelet-Rich Plasma in Osteoarthritis. *Cells.* 2022;11(7):1080.
- 4- Xu Y, He H, Zang Y, Yu Z, Hu H, Cui J, et al. Systemic inflammation response index (SIRI) as a novel biomarker in patients with rheumatoid arthritis: a multi-center retrospective study. *Clin Rheumatol.* 2022;41(7):1989-2000.
- 5- Wu J, Yan L, Chai K. Systemic immune-inflammation index is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(9):e23964.
- 6- Chaney S, Vergara R, Qıryaqoz Z, Suggs K, Akkouch A. The Involvement of Neutrophils in the Pathophysiology and Treatment of Osteoarthritis. *Biomedicines.* 2022;10(7):1604.
- 7- de Lange-Brokaar BJ, Ioan-Facsinay A, van Osch GJ, Zuurmond AM, Schoones J, Toes RE, et al. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(12):1484-99.
- 8- Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20(23):6212-22.
- 9- Xia Y, Xia C, Wu L, Li Z, Li H, Zhang J. Systemic Immune Inflammation Index (SII), System Inflammation Response Index (SIRI) and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality: A 20-Year Follow-Up Cohort Study of 42,875 US Adults. *J Clin Med.* 2023;12(3):1128.
- 10- Cheng W, Bu X, Xu C, Wen G, Kong F, Pan H, et al. Higher systemic immune-inflammation index and systemic inflammation response index levels are associated with stroke prevalence in the asthmatic population: a cross-sectional analysis of the NHANES 1999-2018. *Front Immunol.* 2023;14:1191130.
- 11- Satis S. New Inflammatory Marker Associated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: The Systemic Immune-Inflammation Index. *Curr Health Sci J.* 2021;47(4):553-557.
- 12- Choe JY, Lee CU, Kim SK. Association between Novel Hematological Indices and Measures of Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(1):117.
- 13- Altman R, Asch E, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, Christy W, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986;29(8):1039-49
- 14- Kohn MD, Sassoon AA, Fernando ND. Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2016;474(8):1886-93.
- 15- Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, Raghu H, Mao R, Lindstrom TM, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(10):580-92.
- 16- Ni F, Zhang Y, Peng X, Li J. Correlation between osteoarthritis and monocyte chemotactic protein-1 expression: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2020;15(1):516.

- 17- Nedunchezhiyan U, Varughese I, Sun AR, Wu X, Crawford R, Prasadam I. Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis. *Front Immunol.* 2022;13:907750.
- 18- Karpuz S, Yılmaz R, Özkan M, Tuncez İH, Kalaoğlu E, Yılmaz H. Is There Any Correlation Between the Systemic Immune Inflammatory Index and Disease Severity in Knee Osteoarthritis? *Genel Tıp Derg.* 2023;33(3):305-308.
- 19- Ionițescu M, Vermeșan D, Haraguş H, Suciuc O, Todor A, Dumitrascu CV, et al. Association of neutrophil to lymphocyte ratio with patient reported outcomes in knee osteoarthritis. *Applied Sciences.* 2020;10(22):8173.
- 20- Chawla A, Paraoan V, Rabiuc R, Clark T, Powell S, Grammatopoulos D, et al. Determining the stress biomarker profile in patients undergoing total knee replacement and the relationship with outcome at 12 months. *Knee.* 2019;26(6):1379-1385.
- 21- Mobasher A, Henrotin Y. Biomarkers of (osteo)arthritis. *Biomarkers* 2016; 20(8): 513-518.
- 22- Nees TA, Rosshirt N, Zhang JA, Reiner T, Sorbi R, Tripel E, et al. Synovial Cytokines Significantly Correlate with Osteoarthritis-Related Knee Pain and Disability: Inflammatory Mediators of Potential Clinical Relevance. *J Clin Med.* 2019;8(9):1343.
- 23- Qian H, Chen R, Wang B, Yuan X, Chen S, Liu Y, et al. Associations of Platelet Count with Inflammation and Response to Anti-TNF- α Therapy in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Front Pharmacol.* 2020;11:559593.
- 24- Wang S, Yang X, Yu Z, Du P, Cao Y, Ji Y, et al. The values of systemic immune-inflammation index and neutrophil-lymphocyte ratio in predicting testicular germ cell tumors: A retrospective clinical study. *Front Oncol.* 2022;12:893877.
- 25- Mozos I, Malainer C, Horbańczuk J, Gug C, Stoian D, Luca CT, et al. Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases. *Front Immunol.* 2017;8:1058.
- 26- Ahab E, Sakaci T, Kara E, Sahutoglu T, Koc Y, Basturk T, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in end-stage renal disease. *Clin Nephrol.* 2016 Apr;85(4):199-208.
- 27- Hao X, Li D, Wu D, Zhang N. The Relationship between Hematological Indices and Autoimmune Rheumatic Diseases (ARDs), a Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):10833.
- 28- Zhou Q, Liu J, Xin L, Hu Y, Qi Y. Systemic inflammation response index as an emerging biomarker in osteoarthritis patients: a bibliometric and large sample retrospective investigation. *Clin Exp Rheumatol.* 2024;42(1):92-103.
- 29- Taşoğlu Ö, Bölük H, Şahin Onat Ş, Taşoğlu İ, Özgirgin N. Is blood neutrophil-lymphocyte ratio an independent predictor of knee osteoarthritis severity? *Clin Rheumatol.* 2016;35(6):1579-83.
- 30- Domazet SL, Olesen TB, Stidsen JV, Svensson CK, Nielsen JS, Thomsen RW, et al. Low-grade inflammation in persons with recently diagnosed type 2 diabetes: The role of abdominal adiposity and putative mediators. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(6):2092-2101.
- 31- Mebratu YA, Jones JT, Liu C, Negasi ZH, Rahman M, Rojas-Quintero J, et al. Bik promotes proteasomal degradation to control low-grade inflammation. *J Clin Invest.* 2023;134(4):e170594.
- 32- Knapik M, Żelazo DA, Osowiecka K, Krajewska-Włodarczyk M. Efficacy of Anti-Interleukin-1 Therapeutics in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials from the Years 2000 to 2023. *J Clin Med.* 2024;13(10):2859.
- 33- Terkawi MA, Ebata T, Yokota S, Takahashi D, Endo T, Matsumae G, et al. Low-Grade Inflammation in the Pathogenesis of Osteoarthritis: Cellular and Molecular Mechanisms and Strategies for Future Therapeutic Intervention. *Biomedicines.* 2022;10(5):1109.
- 34- Raveendran D, Perry LA, Bucknill A, Liu Z. The Significance of Neutrophil Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio, and Red Cell Distribution Width in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JBJS Journal of Orthopaedics for Physician Assistants.* 2023;11(4):e23.
- 35- Koca TT, Baykara M, Koçyiğit BF. Relation of complete blood count parameters and derivatives with radiologic staging of knee osteoarthritis. *Cukurova Medical Journal* 2019;44(4):1364-70.
- 36- Karataş NM, Karataş G, Türk İ. Relationship Between Inflammation Parameters Which Are Obtained From Blood Count And Knee Osteophytes. *Akdeniz Medical Journal* 2021;7(3):400-406.
- 37- Gao K, Zhu W, Liu W, Ma D, Li H, Yu W, et al. Diagnostic value of the blood monocyte-lymphocyte ratio in knee osteoarthritis. *J Int Med Res.* 2019;47(9):4413-4421.
- 38- Ustundag Y, Huysal K, Gecgel SK, Unal D. Relationship between C-reactive protein, systemic immune-inflammation index, and routine hemogram-related inflammatory markers in low-grade inflammation. *Int J Med Biochem.* 2018;1(1):24-8.
- 39- Ionițescu M, Vermeșan D, Suciuc O, Deleanu B, Abu-Awwad A, Dumitrascu VC, et al. Association of Neutrophil to Lymphocyte Ratio with Disease Severity and Joint Effusion in Patients with Early Stage Knee Osteoarthritis. *Rev Chim.* 2020;71(7):464-468.
- 40- Fu H, Qin B, Hu Z, Ma N, Yang M, Wei T, et al. Neutrophil- and platelet-to-lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Lab.* 2015;61(3-4):269-73.
- 41- Shi J, Zhao W, Ying H, Du J, Chen J, Chen S, et al. The relationship of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to monocyte ratio to radiographic grades of knee osteoarthritis. *Z Rheumatol.* 2018;77(6):533-537.
- 42- Zhou S, Thornhill TS, Meng F, Xie L, Wright J, Glowacki J. Influence of osteoarthritis grade on molecular signature of human cartilage. *J Orthop Res.* 2016;34(3):454-62.



Karotid Arter Stentleme Yapılan Hastalarda Klopidoğrel Direnci ve Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

Evaluation of Clopidogrel Resistance and Affecting Factors in Patients Undergoing Carotid Artery Stenting

İlkin İYİGÜNDOĞDU¹, Bengisu ŞAHİN¹, Eda DERLE¹, Ufuk CAN¹

ÖZET

AMAÇ: Karotid arter stentleme yapılan hastalarda peri ve postprosedüral süreçte trombotik komplikasyon riskini azaltmak amacıyla antiagregan ilaçlar kullanılmaktadır. Hasta tedavi uyumuna rağmen amaçlanan tedavi etkisine ulaşılamaz ve bu durum sıklıkla antiagregan direnci ile ilişkilendirilir. Bu çalışmada, karotid arter stentleme yapılan hastalarda klopidoğrel direnç sıklığı ve dirençle ilişkili olabilecek risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmada Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde 2011-2023 yılları arasında nöroloji klinik yada polikliniklerinde karotid arter stentleme ile takip edilen hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Düzensiz ilaç kullanımı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik özellikleri, aterosklerotik risk faktörleri, semptomları kaydedildi. Takip süreleri, periprocedüral süreçte görülen komplikasyonlar, takip restenoz, işlem sonrası serebrovasküler hastalık ve mortalite oranları saptandı. Stentleme yapılan taraf, darlık derecesi, kontralateral darlık varlığı kaydedildi. Kullanılan antiagregan ilaçlar, kullanım doz ve süreleri, klopidoğrel direnç test sonuçları ve test zamanları kaydedildi. Direnç sıklığı ile demografik özellikler, komorbid durumlar, kullanılan ilaçlar ve kan tetkik sonuçları arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. Veriler SPSS paket programı ile analiz edildi. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

BULGULAR: Toplam 138 hastanın yaş ortalamaları $68.91 \pm 8,66$ yılı ve %71.7'si erkek cinsiyetindeydi. Hastaların %52.2'sinde sağ karotid arter darlığı bulunmaktaydı. Darlık dereceleri değerlendirildiğinde, 65 hastada (%47.1) \geq %90 darlık saptandı. 103 hastada (%74.6) semptomatik karotid arter darlığı nedeniyle işlem planlanmıştır. 87 hastada (%63.3) ADP testi yapılmıştır. Klopidoğrel kullanan hastaların %17.2'sinde ilaç direnci gözlemlendi. Klopidoğrel direnci kadın hastalarda erkeklere oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı ($p < 0.05$). Yaş, aterosklerotik hastalıkları ve eş zamanlı kullanılan ilaçlar ile klopidoğrel direnci arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Hastalarda direnç testi bakılma zamanı ile direnç saptanma oranları arasında istatistiksel fark izlenmedi.

SONUÇ: Nörovasküler stent hastalarında antiagregan ilaç direncine yönelik veriler yeterli değildir. Bu hastalarda antiagregan ilaç etkisinin ve direncinin belirlenmesi direnç izlenen hasta grubunda stentle ilişkili komplikasyonların ve serebrovasküler olayların önlenmesi için değerli olabilir.

Anahtar kelimeler: Karotid arter darlığı, karotid arter stent, klopidoğrel direnci

ABSTRACT

AIM: Antiaggregant drugs are used to reduce the risk of thrombotic complications in the peri- and postprocedural period in patients undergoing carotid artery stenting. Despite patient compliance with treatment, the intended treatment effect may not be achieved, and this is often associated with antiaggregant resistance. This study aimed to determine the frequency of clopidogrel resistance and risk factors that may be associated with resistance in patients undergoing carotid artery stenting.

MATERIAL AND METHOD: In the study, the data of patients who were followed up with carotid artery stenting in neurology clinics or outpatient clinics at Başkent University Hospital between 2011 and 2023 were evaluated retrospectively. Those who used irregular medication were excluded from the study. The demographic characteristics, atherosclerotic risk factors, and symptoms of the patients were recorded. Follow-up periods, periprocedural complications, follow-up restenosis, post-procedural cerebrovascular disease and mortality rates were determined. The side of stenting, the degree of stenosis, and the presence of contralateral stenosis were recorded. Antiaggregant drugs used, dosage and duration of use, clopidogrel resistance test results and test times were recorded. The relationship between the frequency of resistance and demographic characteristics, comorbid conditions, medications used and blood test results were evaluated. The data were analyzed with the SPSS program. $p < 0.05$ was accepted as the level of statistical significance.

RESULTS: The average age of a total of 138 patients was 68.91 ± 8.66 years and 71.7% were male. 52.2% of the patients had right carotid artery stenosis. \geq 90% stenosis was detected in 65 patients (47.1%). The procedure was planned in 103 patients (74.6%) due to symptomatic carotid artery stenosis. ADP test was performed in 87 patients (63.3%). Drug resistance was observed in 17.2% of patients using clopidogrel. Clopidogrel resistance was found to be statistically significantly higher in female patients than in males ($p < 0.05$). No statistically significant difference was found between age, atherosclerotic diseases, concurrent medications and clopidogrel resistance. No statistical difference was observed between the time of testing and the resistance detection rates in the patients.

CONCLUSION: There are insufficient data on antiplatelet drug resistance in neurovascular stent patients. Determining the antiplatelet drug effect and resistance in these patients may be valuable to prevent stent-related complications and cerebrovascular events in the patient group with resistance.

Keywords: Carotid artery stenosis, carotid artery stent, clopidogrel resistance

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale geliş tarihi / Submitted: Şubat 2024 / February 2024

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

İlkin İYİGÜNDOĞDU

Adres: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, Ankara, Türkiye

Tel: +90 312 203 6868

E-posta: ilkiniyigundogdu@hotmail.com

Faks: +90 312 223 7333

Makale kabul tarihi / Accepted: Ağustos 2024 / August 2024

Yazar bilgileri:

İlkin İYİGÜNDOĞDU: ilkiniyigundogdu@hotmail.com, ORCID: 0000-0001-7860-040X

Bengisu ŞAHİN: ORCID: bengisusahin93@gmail.com, 0009-0007-1014-6686

Eda DERLE: ORCID: edaderle@hotmail.com, 0000-0003-2122-1016

Ufuk CAN: ORCID: ufuk_can@yahoo.com, 0000-0001-8689-417X

GİRİŞ

Karotid arter stentleme semptomatik ve asemptomatik karotid arter darlığı hastalarında sıklıkla uygulanan tedavi yöntemlerinden birisi olup, hastalarda peri ve postprosedüral süreçte trombotik komplikasyon riskini azaltmak amacıyla antiagregan ilaçlar kullanılmaktadır¹. Yeniden stenoz ve yeni trombotik olayı önlemede trombosit inhibisyonunun önemi göz önüne alındığında, bu tür yüksek riskli hastalarda yeterli antitrombotik etkilere elde edilmesini sağlamak için yapılan incelemelere ilgi yoğunlaşmıştır².

Klopidogrel karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi ile aktif metabolitine dönüşen bir ön ilaçtır^{1,3}. Tienopridin grubu ilaçlara dâhil olup, hastalarda aktif metaboliti P2Y12 reseptörlerine bağlanır ve adenozin difosfatın (ADP) bağlanmasını engelleyerek trombosit agregasyonu etkiler^{1,3,4}.

Ancak hastalarda antiagregan tedavi ile ilaç uyumuna rağmen yine de amaçlanan tedavi etkisine ulaşılabilir ve bu durum sıklıkla antiagregan direnci ile ilişkilendirilir^{1,5}. Kardiyovasküler hastalarda yapılan farmakolojik çalışmalar, klopidogrelle yanıt olarak trombosit inhibisyonunun hastalar arasında geniş bireysel değişkenliğe sahip olduğunu ve klopidogrel direnci ile perkutan koroner girişim sonrası kardiyovasküler olay gelişiminin ilişkili olduğunu göstermiştir^{5,6}.

Nörovasküler stent uygulamalarında ise asetilsalisilik asit ve klopidogrel direnç oranları daha önce yapılan sınırlı sayıda çalışmada incelenmiştir. Tekrarlayan serebrovasküler olaylar ile ilişkili olduğuna yönelik hala net veriler elde edilememiş ve antiplatelet tedaviye direnci olan hastalar güvenilir şekilde belirlenememiştir^{2,6}.

Bu çalışmada da, nörovasküler stent uygulamalarındaki kısıtlı veri nedeniyle, karotid arter stentleme yapılan hastalarda klopidogrel direnç sıklığı ve dirençle ilişkili olabilecek faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREK VE YÖNTEM

Çalışmada Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde 2011-2023 yılları arasında nöroloji klinik yada polikliniklerinde karotid arter stentleme ile takip edilen hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Toplam 151 hasta verisi incelendi. Klopidogrel kullanmayanlar, bilinen hematolojik hastalığı olan ya da trombositopenisi bulunan (<100.000/µL) hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik özellikleri, eşlik eden esasli hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, atrial fibrilasyon, koroner arter hastalığı kaydedildi. Hastaların karotid arter darlıklarının semptomatik olup olmadığı ve hastalarda görülen darlık ilişkili semptomlar değerlendirildi. Takip süreleri, periprocedüral süreçte görülen komplikasyonlar, takip restenoz ve işlem sonrası serebrovasküler hastalık oranları saptandı. Radyolojik ve laboratuvar verileri incelendi. Stentleme yapılan taraf, darlık derecesi, kontralateral darlık varlığı incelendi. Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, nötrofil lenfosit oranı, trombosit değerleri, ortalama trombosit hacmi (MPV) ile düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), trigliserid ve C-reaktif protein (CRP) değerleri kaydedildi. Hastalarda işlem öncesi süreçte halihazırda kullanılan ya da yeni başlanan antiagregan ilaçlar, kullanım doz ve süreleri, klopidogrel direnç test sonuçları ve test zamanları kaydedildi. Hastalarda klopidogrel direnci Multiplate® trombosit fonksiyon analizi ile gerçekleştirilen ADP reseptörü üzerinden etkili ilaçların etkinliğini değerlendiren impedans agregometri yoluyla değerlendirildi (ADP test). Hastalarda normal referans değerler 57-113 U olan testte normal referans aralığın üzerindeki değerler klopidogrel etkisizliği/ klopidogrel direnç mevcudiyeti olarak kaydedildi. Klopidogrel direnç sıklığı ile demografik özellikler, komorbid durumlar, kullanılan ilaçlar ve kan tetkik sonuçları arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. Çalışma için Başkent Üniversitesi klinik araştırmalar ve etik kurulu tarafından onay alınmıştır (Proje no: KA 23/450, Ankara, Türkiye). Veriler SPSS paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiklerden kategorik veriler sayı ve yüzde ile ifade edildi. Sayısal verilerin dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama± standart sapma (ort± SS), normal dağılım göstermeyen sayısal veriler ise median ve çeyrekler açıklığı (IQR) ile sunuldu. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesi için Ki Kare ya da Fisher's Exact testi uygulandı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U veya Bağımsız Örneklem T testi uygulandı. Analiz sonuçlarında p<0.05 istatistik anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

BULGULAR

Dışlama kriterleri sonrası karotid arter stent uygulaması yapılan 151 hastadan 138 hastanın verisi analiz edildi. Hastaların yaş ortalamaları 68.91±8.66 yıldır ve %71.7'si (n=99) erkek cinsiyetindeydi. Karotid arter darlığına hastaların %76.8'inde hipertansiyon, %49.3'ünde diyabetes mellitus, %42.8'inde hiperlipidemi, %29.7'sinde koroner arter hastalığı ve %4.3'ünde atrial fibrilasyon eşlik etmekteydi. Kullanılan ilaçlar incelendiğinde antiagregan ilaçlar ile birlikte eş zamanlı olarak hastaların %58.7'sinde statin grubu kolesterol düşürücü ilaç, %58.0'ında proton pompa inhibitörü (PPI), %33.3'ünde anjiyotensin II reseptör blokörü (ARB), 15.9'unda ACE inhibitörü, %29.0'ında beta blokör, %21.7'sinde kalsiyum kanal blokörü, %12.3'ünde selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve %6.5'inde varfarin kullanımı mevcuttu. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1.'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi.

Değişkenler	N=138
Yaş, yıl, ort±SS	68.91±8.66
Erkek cinsiyet, n(%)	99(%71.7)
Hipertansiyon, n(%)	106(%76.8)
Diyabetes mellitus, n(%)	68(%49.3)
Hiperlipidemi, n(%)	59(%42.8)
Koroner arter hastalığı, n(%)	41(%29.7)
Atrial fibrilasyon, n(%)	6(%4.3)
Sigara, n(%)	41(%29.7)
Kullanılan antiagregan ilaçlar, n(%)	
Klopidogrel + Asetilsalisilik asit	123(%89.1)
Klopidogrel	15(%10.9)
Kullanılan diğer ilaçlar, n(%)	
Statin	81(%58.7)
Beta bloker	40(%29.0)
ACE inhibitörü	22(%15.9)
ARB	46(%33.3)
Kalsiyum kanal blokleri	30(%21.7)
PPI	80(%58.0)
Varfarin	9(%6.5)
Yeni oral antikoagulan	2(%1.4)
SSRI	17(%12.3)

Hastaların hepsinde ekstrakranial karotid arter darlığı nedeniyle işlem yapılmış olup, %52.2'sinde (n=72) sağ karotid arter darlığı bulunmaktaydı. Darlık dereceleri değerlendirildiğinde, 65 hastada (%47.1) ≥%90, 70 hastada (%50.7) %70-89 arası, ve 3 hastada (%2.2) %50-69 arası darlık saptandı. Hastaların %53.6'sında karşı tarafta da karotid arter darlığı izlendi. 103 hastada (%74.6) semptomatik karotid arter darlığı nedeniyle işlem planlanmıştır. Hastaların karotid arter darlığı ile ilgili verileri Tablo 2.'de sunulmuştur.

Tablo 2. Karotid arter darlığı ile ilgili özelliklerin değerlendirilmesi.

Değişkenler	N=138
İşlem yapılan taraf, n(%)	
Sağ	72(%52.2)
Sol	66(%47.8)
İşlemin karşı tarafında darlık, n(%)	74(%53.6)
Darlık derecesi, n(%)	
%50-69	3(%2.2)
%70-89	70(%50.7)
≥%90	65(%47.1)
Semptomatik	103(%74.6)
Geçici Serebral İskemik Atak	41(%29.7)
Akut İskemik Serebrovasküler Olay	62(%44.9)
Asemptomatik	35(%25.4)

İşlem süresi ve sonrası süreçte 120 hastada (%87.0) herhangi bir sorun gözlemlenmemiştir. 9 hastada (%6.5) işlem sonrası baş dönmesi şikayeti, 1 hastada (%0.7) işlem sonrası baş ağrısı mevcuttu. 1 hastada (%0.7) işlemi takiben senkop gelişirken, 1 hastada (%0.7) işlem sonrası bradikardi saptandı. 1 hastada (%0.7) işlem yerinde lokal hematoma gelişimi gözlemlendi. Takip sürelerince erken dönemde 3 hastada (%2.2) geçici serebral iskemik atak / iskemik serebrovasküler hastalık, 2 hastada (%1.4) ise intrakranial hemoraji gelişimi görüldü. İleri dönemde ise 9 hastada (%6.5) iskemik serebrovasküler olay izlendi.

İşlem periodunda hastaların %10.9'u (n=15) sadece klopidogrel, %89.1'i (n=123) ise eş zamanlı asetilsalisilik asit ve klopidogrel birlikte kullanılmaktaydı. ADP testi öncesi 15 hastada klopidogrel 2x150 mg

olarak tedavi başlanmış 1x75 mg /gün olarak idame tedavi devam edilmisti, 123 hasta ise halihazırda 75 mg /gün tedavi alırken test yapılmisti. ADP testi 50 hastada (%57.5) klopidogrel kullanımı takiben ilk 5 günde, 10 hastada (%11.5) 6-10. günde, 27 hastada (%31.0) ise ≥ 10. günde uygulanmisti. Eş zamanlı asetilsalisilik asit kullanan hastaların %76.4'ü (n=94) 100 mg/gün, %4.1'i (n=5) 150 mg/gün ve %19.5'i (n=24) 300 mg/gün kullanmaktaydı.

Seksen yedi hastada (%63.3) ADP testi yapılmisti. Klopidogrel kullanan hastaların %17.2'sinde (n=15) ilaç direnci gözlemlendi. Klopidogrel direnci kadın hastalarda erkeklere oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı (p<0.05). Yaş ortalamalarında direnç saptanan ve saptanmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmedi. Ek hastalıkları ve eş zamanlı kullanılan ilaçlar ile klopidogrel direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastalarda direnç testi bakılma zamanı ile direnç saptanma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Klopidogrel direnci bulunan ve bulunmayan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 3.'te sunulmuştur.

Tablo 3. Klopidogrel direnci bulunan ve bulunmayan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Klopidogrel Direnci Olan (n=15)	Klopidogrel Direnci Olmayan (n=72)	p değeri
Yaş, yıl, ortalama±SS	68.46±8.62	69.13±8.45	0.783
Kadın cinsiyet, n(%)	8(%53.3)	14(%19.4)	0.006*
Hipertansiyon, n(%)	12(%80.0)	59(%81.9)	0.860
Diyabetes mellitus, n(%)	9(%60.0)	38(%52.8)	0.610
Hiperlipidemi, n(%)	9(%60)	34(%47.2)	0.368
Koroner arter hastalığı, n(%)	7(%46.7)	21(%29.2)	0.187
Sigara , n(%)	5(%33.3)	25(%34.7)	0.874
Kullanılan diğer ilaçlar, n(%)			
Statin	11(%73.3)	48(%66.7)	0.569
Beta bloker	6(%40.0)	18(%25.0)	0.237
ACE inhibitörü	3(%20.0)	11(%15.3)	0.651
ARB	6(%40.0)	29(%40.3)	0.984
Kalsiyum kanal blokeri	5(%33.3)	17(%23.6)	0.431
PPI	8(%53.3)	40(%55.6)	0.875
Varfarin	2(%13.3)	3(%4.2)	0.165
SSRI	2(%13.3)	10(%13.9)	0.955
Test Zamanı, n(%)			
≥ 10 gün	5(%33.3)	22(%30.6)	0.737
Restenoz, n(%)	1(%6.67)	2(%2.78)	0.458

Laboratuvar verileri değerlendirildiğinde klopidogrel direnci saptanan hastalarda lökosit ve lenfosit değer ortalamaları direnç saptanmayan hastalardan yüksek bulundu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi (p<0.05)

Tablo 4. Klopidogrel direnci bulunan ve bulunmayan hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

Parameterler	Klopidogrel Direnci Olan (n=15)	Klopidogrel Direnci Olmayan (n=72)	p değeri
Hemoglobin(g/dl), ortalama±SS	12.80±2.27	13.37±1.65	0.258
Lökosit (10 ³ /µL), ortalama±SS	8.89±2.03	7.68±2.06	0.041*
Platelet (10 ³ /µL), medyan (IQR)	261.00(76.00)	238.00(80.75)	0.167
Nötrofil (10 ³ /µL), ortalama±SS	5.49±1.74	4.83±1.64	0.165
Lenfosit (10 ³ /µL), ortalama±SS	2.54±0.76	2.04±0.74	0.021*
MPV, medyan (IQR)	7.96(1.43)	8.27(1.87)	0.657
NLR, medyan (IQR)	2.18(1.07)	2.14(1.37)	0.637
LDL(mg/dl), medyan (IQR)	92.50(57.00)	98.00(46.00)	0.931
Trigliserid(mg/dl), ortalama±SS	181.50±81.53	144.91±70.71	0.090
HDL(mg/dl), ortalama±SS	35.80±7.67	38.94±7.96	0.190
CRP(mg/dl), medyan (IQR)	4.70(22.4)	3.70(7.20)	0.368

Hastaların ortalama takip süreleri 21.63±27.34 ay olup, 35 hastada taburculuk sonrası takip verisi bulunmamaktaydı. Takibi yapılan hastalarda 7 hastada (%5.1) Karotid BT/MR Anjiyografi yada Karotid Doppler USG'de restenoz saptandı.

TARTIŞMA

Uzun yıllardır kullanılan antiplatelet ajanlar serebrovasküler hastalıklar ve nörovasküler stent uygulamalarında tedavinin temel taşlarını oluşturur ve hastalarda antiplatelet ilaçların kullanılmasıyla beklenmedik tromboembolik olay riski azalır⁷. Ancak hastaların tedavi süreçlerinde antiplatelet ilaçlara karşı direnç, henüz tam olarak aydınlatılmamış ve hala araştırmaları devam eden bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır⁷.

Literatürde kardiyovasküler girişim yapılan hastalarda klopidogrel direnci ile klinik olaylar arasındaki ilişkileri inceleyen birçok çalışma mevcuttur; ancak nörovasküler hastalarda antiplatelet ilaç direnci tanımlanmış olmasına rağmen, direnç ilişkili faktörler ve klinik olaylar üzerindeki etkisi konusunda sınırlı veri mevcuttur⁶. 2021'de yayımlanan bir metaanalizde karotid arter stentleme yapılan hastalarda klopidogrel direnci ve klinik sonuçlara etkisinin değerlendirildiği sadece üç çalışma incelenmiştir¹. Bu çalışmalardan Song ve ark. stent uygulanan hastalarda klopidogrel direnci ile yeni iskemik lezyon gelişiminin ilişkili olduğunu bildirirken, Sorkin ve ark. stent sonrası 1. ve 2. yıl takiplerinde ipsilateral iskemik olay geçiren hastalarda artmış klopidogrel direnci olduğunu rapor etmişlerdir^{8,9}. Karotid arter stentleme yapılan hastalarda klopidogrel direnci ve sonuçları ile ilgili kısıtlı veriler nedeniyle son dönemde çeşitli klinik çalışmalar, bu hasta grubunda asetilsalisilik asit ve klopidogrel ile tek başına veya ikili antitrombotik tedaviye yanıt verme düzeyindeki hasta değişkenliğini incelemeye odaklanmıştır⁶.

Klopidogrel direnç yanıtını ilaç uyumu, ilaç etkileşimleri gibi ekstremsel faktörlerin yanı sıra biyoyararlanım, platelet aktivitesini etkileyen barsak emilim ya da hepatik metabolizma değişiklikleri, hastanın sahip olduğu ek komorbid hastalıklar veya reseptör bağlanma ve afini-

tesini etkileyen genetik polimorfizmler gibi birçok faktörün etkileyebileceği bildirilmiştir ^{2, 6, 7}.

Klopidogrel direncinin değerlendirildiği çalışmalarda direnç prevalansı %4-30 arasında değişkenlik göstermektedir ¹⁰. Bizim çalışmamızda test edilen hastalarda % 17.2 oranında direnç olduğu gözlemlenmiştir. Mazzaccaro ve ark.'larının karotid arter stenti uygulanan hastalarda yaptıkları çalışmada klopidogrel direnç oranı %19.0 olarak bildirilirken, Müller-Schunk ve ark. supraaortik stent uygulanan hastalarda klopidogrel direnç oranını % 28.0 olarak saptamıştır ^{11, 12}.

Klopidogrel direnç sıklığı çalışmamızda kadınlarda erkeklere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. Benzer olarak ülkemizden Yılmaz Can ve ark.'nın karotid arter stenozu hastaları ile yaptığı çalışmada klopidogrel direnci ile kadın cinsiyet arasında anlamlı ilişki izlenmiştir ⁴. Ek olarak kardiyovasküler hastalar ile yapılan bir başka çalışmada da klopidogrel direnci kadın cinsiyette anlamlı oranda daha yüksek bildirilmiştir ¹³. Çalışmamızdan farklı olarak diğer birkaç çalışmada ise ilaç direnci ile kadın erkek cinsiyet farkı olmadığı gösterilmiştir ^{5, 7}.

Serebrovasküler stent hastalarında daha önce yapılan bir çalışmada platelet inhibisyon yüzdesi ile ileri yaş arasında ilişki gözlenmiş ve bunun yaş artışı ile ilaç emilim değişiklikleri ya da sitokrom P 450 enzim sistemindeki değişiklikler nedeniyle kaynaklanabileceği öne sürülmüştür ². Ancak bizim çalışmamızda klopidogrel direnci olan ve olmayan gruplarda yaş ortalamaları benzer bulunmuş, yine benzer olarak Kim ve ark. ile Ryu ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda yaş ortalamalarında direnç bulunan ve bulunmayan hastalarda fark izlenmemiştir ^{5, 7}. Yaş ile ilgili veri farklılıklarında enzim ve ilaç metabolizma değişiklikleri yanında kullanılan ilaç-antiagregan etkileşimlerinin de sonuçlar üzerinde etkisi olabileceği görüşündeyiz.

Fifi ve ark. tarafından yapılan çalışmada, analiz sonuçlarında diyabetes mellitus veya hiperlipidemi olan ya da statin kullanımı bulunmayan hastalarda platelet inhibisyonunun daha düşük olduğu saptanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir ⁶. Diyabetes mellitus, hastalarda artmış trombosit aktivasyonu ile ilişkilendirilmiş ve bu hastaların dolaşımında artmış immatür trombosit oranı bildirilmiştir ^{2, 13}. Diyabet hastalarında insülin direnci ve artmış P2Y12 sinyali aracılı platelet hiperaktivitesine ek olarak hastalarda eşlik eden metabolik faktörlerin de trombosit fonksiyonlarında bozulmayı artırdığı öne sürülmüştür ^{2, 13}. Literatürde Sharma ve ark. ile Aksoy ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda klopidogrel direnci saptanan hastalarda diyabetes mellitus oranı direnç saptanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek gözlenmiştir ^{13, 14}. Yine Nakagawa ve ark. nörovasküler işlem yapılan hastalarda diyabet mellitus ile direnç mevcudiyeti arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulmuştur ¹⁵. Ancak bizim çalışmamızda bu verilerden farklı olarak direnç saptanan ve saptanmayan hastalarda diyabetes mellitus sıklığında herhangi bir farklılık izlenmemiştir. Yine bizim verilerimize benzer olarak Ryu ve ark.'nın nörovasküler girişim yapılan hastalarda klopidogrel direncinin değerlendirildiği çalışmalarında diyabetes mellitus hastalığı sıklığı ile direnç arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir ⁷.

Sigara ve klopidogrel direnci arasındaki ilişki ile ilgili veriler ise çelişkilidir. Yapılan bir çalışmada direnci olan hastalarda sigara kullanım oranı yüksek saptanırken ¹⁶, diğer çalışmalarda sigara içenlerde klopidogrel yanıtının daha iyi olduğu bildirilmiştir ^{13, 15, 17}.

Çalışmamızda testin uygulanma günü ile klopidogrel direnci saptanması arasında fark izlenmemiştir. Yine 75 mg /gün ile başlanan ve 300 mg/ gün ile başlanıp 75 mg / gün ile devam edilen hasta gruplarında da direnç yönünden istatistiksel farklılık gözlenmemiştir. Benzer olarak yapılan bir başka çalışmada da klopidogrel direnci kullanılan doz veya stent öncesi yükleme zamanlamasından bağımsız olarak değerlendirilmiştir ².

Aksoy ve ark. ile Li ve ark. kardiyovasküler hastalarda klopidogrel direnci saptadıkları grupta trombosit sayısını yüksek saptamış ve farkı istatistiksel olarak anlamlı değerlendirmişlerdir ^{13, 18}. Karotid arter stenti uygulanan hastaların değerlendirildiği bir başka çalışmada ise çoklu analizlerde trombosit sayısı ile klopidogrel direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ¹¹. Fakat bizim çalışmamızda mevcut verilerden farklı olarak hastaların hemoglobin, trombosit ya da serum biyokimya kan tetkik sonuçları ile klopidogrel direnci karşılaştırıldığıında parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanma-

miştir. Yalnızca çalışmamızda klopidogrel direnci bulunan hastalarda lökosit ve lenfosit değer ortalamaları klopidogrel etkin olan hastalara göre yüksek izlenmiş ve fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda işlem sonrası komplikasyon görülme durumu ile klopidogrel direnci bulunması arasında bir fark izlenmemiştir. Ancak başka bir çalışmada ise postprosedüral komplikasyonlar klopidogrel direnci bulunmayan hastalarda anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır ⁷. Takipte gelişen tromboembolik olaylar değerlendirildiğinde bir raporda tek yönlü analizlerde klopidogrel direnci olan hastalarda tromboembolik olay gelişme riski, direnci olmayanlara göre istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır ⁶. Prabhakaran ve ark. tarafından ise serebrovasküler stent yapılan hastalarda platelet inhibisyon yüzdesi ile 6. ay restenoz ya da klinik sonuçlarda anlamlı farklılık izlenmemiştir ². Çalışmamızda restenoz gözlemlenen hasta sayısı az olması nedeniyle direnç ile restenoz arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilmemiştir.

Hastalarda klopidogrel direncinin değerlendirilmesinde ışık transmittans agregometri (LTA), point of care metodu (Verify Now), multiple agregometri gibi farklı yöntemler kullanılmakta ve her yöntemin farklı avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır ^{3, 19}. Bu farklı yöntemler arası korelasyon zayıf olup, değerlendirmelerin değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir ¹⁹. Bu nedenle klopidogrel direnci ile ilgili çalışmalar artmasına rağmen farklı yöntemlerin kullanılması bu konuda standart sonuçlar elde edilmesini ve klinik önemine yönelik görüş oluşturulmasını zorlaştırmakta ve sonuçlar açısından yaygın farklılıklara neden olmaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikli olarak çalışmanın retrospektif olması ve hasta sayısı çalışmanın gücünü sınırlandırmaktadır. Takipte ayrılan hastalar ve veri eksikliği nedeniyle direnç ile takipte gelişen serebrovasküler olay ya da restenoz ile ilgili net değerlendirilme yapılamamıştır. Antiplatelet tedavilere direncin klinik sonuçlar üzerindeki etkilerini belirlemek için bu hastaların prospektif uzun vadeli izlemesi yapılmalıdır. Ek olarak çalışmalarda günümüzde kullanılan yöntemler arası farklılıklar da, saptanan prevalans oranları ve direncin klinik önemine değışkenliğe yol açmaktadır.

Bu nedenle hastalarda tedavi direncini belirlemek ve uygun tedavi stratejilerini oluşturmak için klopidogrel direncini standart yöntemlerle ayrı ayrı inceleyen ve değerlendiren, daha büyük hasta sayılı, çok merkezli ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ

Antiagregan ilaç direnci, hastaların antiplatelet tedavi uyumsuzluğu, yetersiz tedavi dozu, birlikte kullanılan ilaçlarla etkileşim, demografik özellikler ve genetik polimorfizmler gibi birçok değişken faktör ile ilişkili olabilir. Nörovasküler stent hastalarında antiagregan ilaç direncine yönelik veriler yeterli değildir. Bu hastalarda antiagregan ilaç etkisinin ve direncinin değerlendirilmesi; standart tedavi rejimi ile zayıf platelet inhibisyonu gösteren hastaların belirlenmesi ve direnç izlenen hasta grubunda stentle ilişkili komplikasyonların ve serebrovasküler olayların önlenmesi için değerli olabilir.

KAYNAKLAR

1. Collette SL, Bokkers RPH, Dierckx RAJO, van der Laan MJ, Zeebregts CJ, Uyttenboogaart M. Clinical importance of testing for clopidogrel resistance in patients undergoing carotid artery stenting-a systematic review. *Ann Transl Med.* 2021;9(14):1211.
2. Prabhakaran S, Wells KR, Lee VH, Flaherty CA, Lopes DK. Prevalence and risk factors for aspirin and clopidogrel resistance in cerebrovascular stenting. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(2):281-5.
3. Barutçuoğlu B. Antitrombotik Tedavi İzleminde Trombosit Fonksiyon Testleri. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2016;14(2):144-55.
4. Yılmaz Can F, Çetin BN. Karotis renkli Doppler ultrasonografide anlamlı darlığı olan hastaların asetilsalisilik asit ve klopidogrel direnç sonuçlarının değerlendirilmesi. *Türk Beyin Damar Hast Der.* 2022;28(1):46-53.

5. Kim H, Lee HK, Han K, Jeon HK. Prevalence and risk factors for aspirin and clopidogrel resistance in patients with coronary artery disease or ischemic cerebrovascular disease. *Ann Clin Lab Sci*. 2009;39(3):289-94.
6. Fifi JT, Brockington C, Narang J, Leesch W, Ewing SL, Bennett H, et al. Clopidogrel resistance is associated with thromboembolic complications in patients undergoing neurovascular stenting. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(4):716-20.
7. Ryu DS, Hong CK, Sim YS, Kim CH, Jung JY, Joo JY. Anti-platelet drug resistance in the prediction of thromboembolic complications after neurointervention. *J Korean Neurosurg Soc*. 2010;48(4):319-24.
8. Song TJ, Suh SH, Min PK, Kim DJ, Kim BM, Heo JH, et al. The influence of anti-platelet resistance on the development of cerebral ischemic lesion after carotid artery stenting. *Yonsei Med J*. 2013;54(2):288-94.
9. Sorkin GC, Dumont TM, Wach MM, Eller JL, Mokin M, Natarajan SK, et al. Carotid artery stenting outcomes: do they correlate with antiplatelet response assays? *J Neurointerv Surg*. 2014;6(5):373-8.
10. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1157-64.
11. Mazzaccaro D, Giannetta M, Ranucci M, Righini P, Di Dedda U, Baryshnikova E, et al. Clopidogrel Resistance and Ticagrelor Replacement in Dual Antiplatelet Therapy for Carotid Artery Stenting. *Ann Vasc Surg*. 2023;90:128-36.
12. Müller-Schunk S, Linn J, Peters N, Spannagl M, Deisenberg M, Brückmann H, et al. Monitoring of clopidogrel-related platelet inhibition: correlation of nonresponse with clinical outcome in supra-aortic stenting. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(4):786-91.
13. Aksoy F, Baş HA, Bağcı A, Uysal BA, Aksoy S, Varol E, et al. Isparta ve çevresinde klopidogrel direncinin araştırılması. *Med J SDU*. 2019;26(4):416-22.
14. Sharma RK, Erickson SW, Sharma R, Voelker DJ, Reddy HK, Dod H, et al. Platelet function testing to predict hyporesponsiveness to clopidogrel in patients with chest pain seen in the emergency department. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:187-93.
15. Nakagawa I, Park HS, Yokoyama S, Wada T, Hironaka Y, Motoyama Y, et al. Influence of Diabetes Mellitus and Cigarette Smoking on Variability of the Clopidogrel-Induced Antiplatelet Effect and Efficacy of Active Management of the Target P2Y12 Reaction Unit Range in Patients Undergoing Neurointerventional Procedures. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(1):163-71.
16. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Kopp CW. Smoking promotes clopidogrel-mediated platelet inhibition in patients receiving dual antiplatelet therapy. *Thromb Res*. 2009;124(5):588-91.
17. Desai NR, Mega JL, Jiang S, Cannon CP, Sabatine MS. Interaction between cigarette smoking and clinical benefit of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(15):1273-8.
18. Li L, Han J, Li H, Qiao R, Yu HY, Zhang J, et al. Clopidogrel resistance of patients with coronary artery disease and its correlation with platelet count and mean platelet volume. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2013;93(12):916-20.
19. Flechtenmacher N, Kämmerer F, Dittmer R, Budde U, Michels P, Röther J, et al. Clopidogrel Resistance in Neurovascular Stenting: Correlations between Light Transmission Aggregometry, VerifyNow, and the Multiplate. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(10):1953-8.



Evaluating the Therapeutic Impact of Transcutaneous Radiofrequency Therapy on Myofascial Pain Syndrome Patients: A Clinical Study

Transkutanöz Radyofrekans Tedavisinin Miyofasyal Ağrı Sendromlu Hastalar Üzerindeki Terapötik Etkisinin Değerlendirilmesi: Klinik Çalışma

Mustafa KARAOĞLAN¹, Suna Akın TAKMAZ²

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada, miyofasyal ağrı sendromu tanısı konmuş hastalarda, transkutanöz radyofrekans terapisinin kronik ağrı üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak 2021-Ağustos 2021 tarihleri arasında, Ordu Devlet Hastanesi Ağrı Polikliniği'ne başvuran 30 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların tamamında, üst trapezius kas bölgesinde miyofasyal ağrıya uyumlu tetik noktalar bulunuyordu. Tüm hastalar, bu teknikle özel eğitim almış bir algolog tarafından yönetilen transkutanöz radyofrekans terapisi (TCRFT) geçirdi. Her hasta, yaklaşık 15 dakika süren tek bir tedavi seansı aldı. Tedavi, servikal bölgenin her iki tarafını, bilateral skapula medial ve bilateral skapula inferior bölgelerini kapsayacak şekilde 6 bölgeye odaklandı. Hastaların işlem öncesi bazal görsel analog skala (VAS) skorları ve işlem sonrası 1., 4. ve 12. haftalarda VAS skorları, toplam analjezik kullanımı (TAU) ve hastaların global değişim izlenimi (PGIC) skorları kaydedildi.

BULGULAR: Hasta grubunun 22'si kadın (%73,3) ve 8'i erkek (%26,7) olup, yaş ortalaması 45,27±13,05 yıl idi. Miyofasyal ağrı sendromu tanısı alan hastalarda, görsel analog skala skorlarında ve toplam analjezik kullanımında 1. haftadan itibaren anlamlı bir azalma gözlemlendi ve 4. haftaya kadar bu azalma devam etti. Hastanın global değişim izlenimi skorları, hastaların 1. haftada %77'lik bir memnuniyet seviyesi olduğunu belirtirken, 2. haftada memnuniyet seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hafif bir artış olduğunu ve ardından dördüncü haftadan itibaren memnuniyette bir düşüş olduğunu ortaya çıkardı.

SONUÇ: Transkutanöz radyofrekans tedavisinin, analjezik tüketimini azaltmada ve miyofasyal ağrıyı hafifleterek yaşam kalitesini artırmada etkinliği gösterilmiştir. Bu invaziv olmayan, ağrısız ve kolayca uygulanan tedavi yöntemi, miyofasyal ağrı sendromunun ötesinde çeşitli ağrı durumlarının ele alınması için umut vaat ettiği söylenebilir. Araştırmanın bulguları, transkutanöz radyofrekans terapisinin klinik pratikte değerli bir seçenek olarak kabul edilmesini desteklemektedir. Gelecekte yapılacak daha kapsamlı randomize kontrollü çalışmalarla bu bulguların doğruluğunun ve tedavinin uzun vadeli etkilerinin daha net anlaşılması sağlanabilir.

Anahtar kelimeler: Miyofasyal ağrı sendromu, transkutanöz radyofrekans terapisi, yaşam kalitesi

ABSTRACT

AIM: This study aimed to investigate the effect of transcutaneous radiofrequency therapy on chronic pain in patients diagnosed with myofascial pain syndrome.

MATERIAL AND METHOD: Between January 2021 and August 2021, 30 patients who presented to Ordu State Hospital Pain Polyclinic were retrospectively examined. All patients exhibited trigger points compatible with myofascial pain in the upper trapezius muscle region. All patients underwent transcutaneous radiofrequency therapy (TCRFT) administered by an algologist specially trained in this technique. Each patient received a single treatment session lasting approximately 15 minutes. The treatment targeted 6 regions, including both sides of the cervical region, bilateral scapula medial, and bilateral scapula inferior regions. Baseline visual analogue scale (VAS) scores before the procedure and VAS scores, total analgesic use (TAU), and patients' global impression of change (PGIC) scores at the 1st, 4th, and 12th weeks after the procedure were recorded.

RESULTS: Demographic characteristics of the patients were as follows: 22 women (73.3%) and 8 men (26.7%), with an average age of 45.27±13.05 years. In patients diagnosed with myofascial pain syndrome, a significant decrease in visual analog scale scores and total analgesic use was observed starting from the 1st week, continuing until the 4th week. Patient global impression of change scores indicated a satisfaction level of 77% in week 1, with a slight, albeit statistically insignificant, increase in satisfaction in week 2, followed by a decrease in satisfaction from the fourth week.

CONCLUSION: Transcutaneous radiofrequency therapy has been shown effective in reducing analgesic consumption and improving quality of life by alleviating myofascial pain. This noninvasive, painless, and easily applied treatment method holds promise for addressing various pain conditions beyond myofascial pain syndrome. The study's findings support the integration of transcutaneous radiofrequency therapy as a valuable option in clinical practice. Future comprehensive randomized controlled studies may provide a clearer understanding of the accuracy of these findings and the treatment's long-term effects.

Keywords: Myofascial pain syndrome, transcutaneous radiofrequency therapy, quality of life.

¹ Department of Algology, Ordu State Hospital, Ordu, Turkey

² Department of Algology, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Makale geliş tarihi / Submitted: Şubat 2024 / February 2024

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Mustafa KARAOĞLAN

Adres: Şahincili Mahallesi, Ordu Devlet Hastanesi 52100, Ordu, Türkiye

Tel: +90 541 443 7703

e-mail: mkaraoglan@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9420-2663

Makale kabul tarihi / Accepted: Temmuz 2024 / July 2024

Yazar bilgileri:

Mustafa KARAOĞLAN: e-mail: mkaraoglan@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9420-2663

Suna AKIN TAKMAZ: e-mail: satakamaz@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0805-0550

INTRODUCTION

Myofascial pain syndrome (MPS) is defined as a disease characterized by regional pain originating from hypersensitive points in the tense bands of skeletal muscle known as myofascial trigger points. Common causes of myofascial pain syndrome may include direct or indirect trauma, spinal pathology, exposure to cumulative or repetitive strain, postural dysfunction, or physical deconditioning.^{1,2} Treating the underlying etiology is currently the most widely accepted strategy for the treatment of MPS. If the root cause is not treated, trigger points may reoccur and symptoms may reappear.² Interestingly, there are deficiencies in specific diagnostic criteria for MPS. According to these criteria, electrodiagnostic and morphological findings have been identified, but they are not widely used in clinical practice due to cost and time constraints.³ Especially considering the underlying pathology that is difficult to detect and trigger points that have become permanent, the difficulty of definitive treatment will become even more difficult.⁴

Pulsed Radiofrequency (PRF) therapy, which was first defined by Sluiter in 1997, is currently used as an effective and safe treatment method in chronic painful syndromes.^{5,6} PRF therapy works by delivering an electrical current and bursts of heat to these tissues without damaging the targeted tissue. Conventional radiofrequency (RF), on the other hand, exposes the target nerves or tissues to a continuous electrical stimulation and causes tissue damage on the target tissue by increasing the temperature around the RF needle tip.⁷ Unlike conventional RF, PRF applies a short electrical stimulation followed by a long rest phase. Accordingly, the PRF does not generate enough heat to cause structural damage. The proposed mechanism of PRF is that the electric field produced by PRF can alter pain signals.⁸ In the literature, there are case series and double-blind randomized controlled studies for knee and shoulder pain with transcutaneous radiofrequency therapy (TCRFT) using surface-mounted gel electrodes placed on the area for painful conditions in the neck area, around the shoulder, chin, back, and wrist.^{9,10, 11,12} The aim of this study is to examine the effects of TCRFT on pain, analgesic use, and patient satisfaction in patients with MPS in the shoulder and neck region.

MATERIAL AND METHOD

This study was conducted in accordance with the principles outlined by the Declaration of Helsinki and received ethical approval from the Ethics Committee of Ordu University and the Ordu Provincial Health Directorate (Approval No: 2021/257, Date: 03.12.2021- E35766640-799, Date: 07.12.2021).

We retrospectively analyzed data from 30 patients who visited the pain outpatient clinic at Ordu State Hospital between January and August 2021. These patients were identified as having a trigger point in the upper region of the trapezius muscle, indicative of myofascial pain. Routine blood tests and cervical radiographs were conducted for all patients. We excluded patients with fibromyalgia syndrome, disc or skeletal disorders, cervical radiculopathy or myelopathy diagnoses, and those whose symptoms started less than 3 months ago. Patients with neck and/or back pain exhibiting a palpable taut band on the trapezius muscle and at least one active trigger point were considered for TCRFT. During our retrospective analysis, we reassessed patients' MPS diagnosis based on Travell and Simons' diagnostic criteria and included data from patients meeting these criteria.¹³

We recorded demographic information including age, gender, height, and weight of the patients. Baseline visual analogue scale (VAS) values before treatment, as well as VAS and total analgesic use (TAU) at 1st, 4th, and 12th weeks post-treatment, were documented. Additionally, patient global impression of change (PGIC) scores at week 12 were noted. The resting pain intensity of the patients was measured using a 10 cm VAS, where 0 indicated no pain and 10 represented the most severe pain. Furthermore, the PGIC score post-treatment, rated on a scale of 1 to 7 (1 = no change, 2 = almost the same, 3 = slightly better, 4 = better, 5 = moderately better, 6 = better, 7 = much better), was recorded.

Technique

All patients underwent TCRFT administered by an algologist specially trained in this technique. Each patient received a single treatment session lasting approximately 15 minutes. During the session, a bi-

polar therapy delivering 80 volts (V), 2 minutes, 10 milliseconds (ms), 5 pulsed/second was applied to 6 standard areas in the painful neck region using electrodes specifically designed for TCRFT. Treatment targeted 6 regions, covering both sides of the cervical region, bilateral scapula medial, and bilateral scapula inferior.

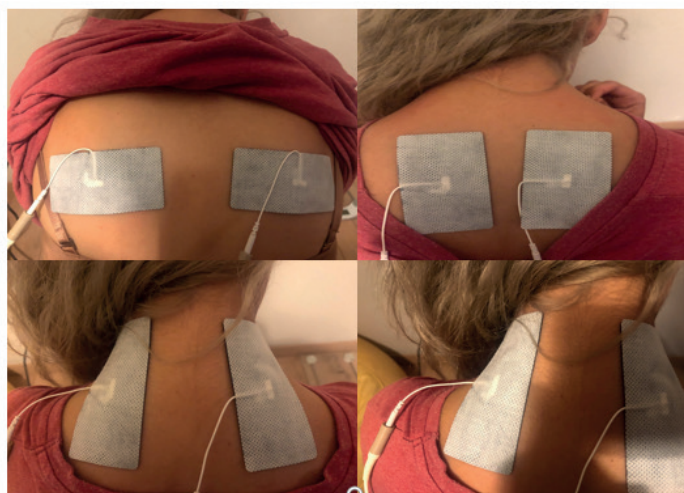


Figure 1. Transcutaneous Pulsed Radiofrequency Therapy; Method of Application and Determined Areas

Surface-mounted, self-adhesive 45x99 millimeter (mm) disposable fully gelled neurostimulation electrodes were used during the procedure. These electrodes were connected to the NeuroTherm NP1000 radiofrequency lesion generator via a cable provided by the supplier. The machine operated in non-thermocouple mode using the manual voltage setting.

Statistical analysis

Pre-procedural baseline and postoperative outcome measures, including VAS (visual analogue scale), total analgesic use (TAU), and patient global impression of change (PGIC) scores at 1st, 4th, and 12th weeks after the procedure, were compared using the independent groups t-test. The comparison was conducted at a 95% confidence interval with a significance level of $p < 0.05$.

RESULTS

Among the patients, 22 (73.3%) were female, and 8 (26.7%) were male. The mean age of the patients, ranging from 24 to 67 years old, was 45.27 ± 13.05 . The mean BMI ranged from 19.8 to 31.1, with a calculated mean of 24.66 ± 3.46 . The duration of complaints varied from 4 to 120 months, with a mean of 27.87 ± 33.72 . Additionally, 73.3% of patients (n=22) had no additional diseases. 13.3% (n=4) had coronary artery disease, 6.7% (n=2) had diabetes, and 6.7% (n=2) had rheumatoid arthritis.

Table 1. Demographic Findings

		n	%
Gender	Female	22	73.3
	Male	8	26.7
Additional Disease	No	22	73.3
	Coronary artery disease	4	13.3
	Diabetes Mellitus	2	6.7
	Rheumatoid arthritis	2	6.7
Age (Min.-Maks.; Mean±sd)		24-67; 45,27±13,05	
BMI (Min.-Maks.; Mean±sd)		19,8-31,1; 24,66±3,46	
Complaint Period (month) (Min.-Maks.; Mean±sd)		4-120; 27,87±33,72	

The mean PGIC of the patients at week 1 was 5.60 ± 1.61 . This mean increased slightly by 0.20 ± 0.76 at the 2nd week to 5.80 ± 1.58 . However, this increase was not found to be significant ($t(29) = 1.439$; $p > 0.05$). By the 4th week, the mean PGIC decreased by 0.20 ± 1.35 points compared to the 1st week, reaching 5.40 ± 2.06 . Again, this decrease was not statistically significant ($t(29) = -0.812$; $p > 0.05$). However, at the 12th week, the mean PGIC decreased significantly by 0.87 ± 1.53 points compared to the 1st week, down

to 4.73 ± 2.50 ($t(29) = -3.112$; $p < 0.05$).

Based on these findings, it can be inferred that patient satisfaction with the treatment was initially high at around 77% in the first week, increased slightly in the second week, and then declined from the fourth week onwards. However, by the 12th week, satisfaction levels had decreased to approximately 62%

Table 2. PGIC Findings

PGIC Measurements (Mean±sd)	ΔMean±sd	95% CI Δ		t	Df	p
		Lowest	Highest			
1 st week - (5.00±1.61)						
2 nd week - (5.80±1.58)	0.20±0.76	-0.08	0.48	1.439	29	0.161
4 th week - (5.40±2.06)	-0.20±1.35	-0.70	0.30	-0.812	29	0.423
12 th week - (4.73±2.50)	-0.87±1.53	-1.44	-0.30	-3.112	29	0.004

ΔMean±SD represents the change in mean score ± standard deviation (SD), t: t-statistic, Df: degrees of freedom

Before the treatment, the mean VAS score of the patients was 7.40 ± 0.81 . This mean decreased significantly by 5.00 ± 2.41 points to 2.40 ± 2.40 at week 1 ($t(29) = -11.378$; $p < 0.05$). By the 4th week, the mean VAS score further decreased by 5.13 ± 2.37 points to 2.27 ± 2.59 compared to pre-treatment, and this decrease remained significant ($t(29) = -11.843$; $p < 0.05$). At week 12, the mean VAS score decreased by 3.73 ± 2.79 points to 3.67 ± 3.08 compared to pre-treatment, and this decrease was also significant ($t(29) = -7.327$; $p < 0.05$). However, it is noteworthy that there was an increase between the 4th and 12th weeks.

On the other hand, the mean TAU score of the patients before the treatment was 14.47 ± 3.46 . This mean decreased significantly by 9.93 ± 5.60 to 4.53 ± 3.93 at week 1 ($t(29) = -9.713$; $p < 0.05$). In the 4th week, the mean TAU score decreased by 11.07 ± 5.54 compared to pre-treatment, reaching 3.40 ± 3.60 , and this decrease was again significant ($t(29) = -9.942$; $p < 0.05$). The mean TAU score at the 12th week decreased by 7.93 ± 6.19 to 6.53 ± 5.17 compared to pre-treatment, and this decrease was also significant ($t(29) = -7.024$; $p < 0.05$). However, an increase was noted between the 4th and 12th weeks

Table 3. VAS and TAU Findings

Pre-treatment (Mean±sd)	Post-treatment (Mean±sd)	Δ Mean±sd	95% CI Δ		t	Df	p
			Lowest	Highest			
	1 st week - (2.40±2.40)	-5.00±2.41	-5.90	-4.10	-11.378	29	0.000
VAS (7.40±0.81)	4 th week - (2.27±2.59)	-5.13±2.37	-6.02	-4.25	-11.843	29	0.000
	12 th week - (3.67±3.08)	-3.73±2.79	-4.78	-2.69	-7.327	29	0.000
	1 st week - (4.53±3.93)	-9.93±5.60	-12.02	-7.84	-9.713	29	0.000
TAU (14.47±3.46)	4 th week - (3.40±3.60)	-11.07±5.54	-13.14	-9.00	-10.942	29	0.000
	12 th week - (6.53±5.17)	-7.93±6.19	-10.24	-5.62	-7.024	29	0.000

VAS: Visual Analogue Scale scores, TAU: Total Analgesic Use, ΔMean±SD represents the change in mean score ± standard deviation (SD), t: t-statistic, Df: degrees of freedom

DISCUSSION

Upon evaluating the results, it can be concluded that TCRFT had a positive effect on chronic pain, analgesic use, and patient satisfaction in individuals with myofascial pain syndrome. Following the application of TCRFT, there was a significant reduction in both VAS scores and TAU from the 1st week, with this reduction persisting through the 4th week and even surpassing the 1st week values. By the 12th week, although there was a slight increase in both VAS and TAU scores, they remained significantly lower compared to pre-treatment levels, indicating the sustained efficacy of TCRFT in alleviating chronic pain severity and reducing analgesic dependence.

Regarding patient satisfaction, approximately 77% reported satisfaction with the treatment in the 1st week. Satisfaction levels increased in the 2nd week but declined thereafter, with satisfaction dropping to around 62% by the 12th week. Ultimately, while the initial impact of TCRFT on quality of life was notably positive, there was a subsequent decrease of approximately 20% by the 4th week.

In a pivotal prospective, randomized controlled study by Choe Tae et al. conducted in 2017, the comparative efficacy of interfacial field local anesthetic and PRF treatment modalities was meticulously scrutinized in patients afflicted with MPS.¹⁴ Initially, the investiga-

tion revealed no discernible disparity between the two treatment groups during the initial 2-week follow-up period. However, as the study progressed, a notable divergence emerged: by the 4th week, a striking decrease in pain intensity was unequivocally discerned within the PRF treatment cohort when juxtaposed against their counterparts receiving local anesthetic. This pivotal finding underscored the superior efficacy of PRF therapy in assuaging the relentless burden of pain experienced by MPS patients. The profound impact of PRF therapy on pain amelioration was further emphasized during the protracted 8-week follow-up, wherein the PRF-treated group exhibited an unprecedented reduction in pain intensity by nearly 70%. Despite the technical variances inherent between the PRF application techniques employed in the referenced study and those of our own investigation, the congruence of outcomes underscores a compelling narrative: the non-invasive therapeutic approach harnessed in our study yielded outcomes strikingly akin to those gleaned from the rigorous examination by Choe Tae et al.¹⁴ This congruence substantiates the compelling efficacy of PRF therapy as a potent weapon in the armamentarium against the relentless scourge of MPS-associated pain.

In the realm of pain medicine, the rapid advancement of RF technology has been a catalyst for transformative therapeutic modalities. Among these, RF therapy has emerged as a cornerstone approach, particularly renowned for its effectiveness in addressing the intricate complexities of MPS.¹⁵ This syndrome, characterized by localized muscular pain and dysfunction, presents a significant clinical challenge, necessitating innovative treatment strategies. RF therapy operates on a sophisticated mechanism, leveraging controlled thermal energy to selectively target and disrupt abnormal peripheral nerves. By modulating hyperplastic tissue, releasing soft tissue contractures, and enhancing microcirculation, RF therapy orchestrates a comprehensive therapeutic response.¹⁶

Within the spectrum of RF therapies, PRF treatment has garnered considerable attention for its potential in alleviating MPS-related symptoms. However, existing PRF treatment studies often entail invasive procedures, leading to a constellation of post-procedural complications. These complications, ranging from mild discomfort to more severe tissue damage, underscore the inherent risks associated with invasive interventions. In stark contrast, PRF therapy has demonstrated a remarkable safety profile, characterized by its non-invasive nature and minimal risk of adverse effects.^{17,18}

TCRFT, as a non-invasive variant of RF therapy, holds promise in circumventing the pitfalls associated with invasive procedures. Given its non-invasive nature, TCRFT is anticipated to offer a safer and more accessible therapeutic avenue for individuals grappling with MPS. In a meticulous study involving 30 participants, our investigation aimed to evaluate the safety and efficacy of TCRFT in managing MPS symptoms. Throughout the course of treatment and a 12-week follow-up period, careful monitoring revealed no instances of complications or adverse effects.

This observed absence of complications underscores the inherent safety and tolerability of TCRFT as a non-invasive therapeutic modality for MPS. Furthermore, it highlights the potential of TCRFT to serve as a valuable addition to the armamentarium of pain management strategies, offering a safe and effective alternative to invasive interventions. As the field of pain medicine continues to evolve, the burgeoning role of non-invasive modalities such as TCRFT heralds a promising era of patient-centered care and improved treatment outcomes for individuals navigating the complexities of chronic pain conditions like MPS.

Upon conducting an extensive review of existing literature, it becomes evident that transcutaneous radiofrequency therapy (TCRFT) has primarily been investigated and utilized in the context of managing shoulder pain, demonstrating notable effectiveness as documented in previous studies.¹²⁻¹⁸ A seminal study conducted by Lin et al., involving a cohort of 64 patients, stands out for its direct comparison of TCRFT and transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in mitigating shoulder pain.¹⁸ While both treatment modalities were deemed safe, TCRFT emerged as the superior option in terms of effectiveness, marking a significant stride in the therapeutic landscape.

Delving deeper into the mechanisms underpinning the efficacy of TENS and TCRFT, it is illuminating to note the differential impact of these modalities on pain management. TENS operates by leverag-

ing electrical currents to stimulate the release of endorphins and enkephalins, natural analgesic substances that inhibit the transmission of pain signals to the brain. This mechanism, akin to the action of traditional pharmaceuticals, offers a non-invasive and risk-free alternative for pain relief.¹⁹

However, despite the adjustability of electrical stimulation frequency and intensity in TENS, its penetration capacity remains constrained by the relatively low frequency (approximately 150 Hz) compared to TCRFT (approximately 500 kHz). This disparity in frequency profoundly influences the ability of these modalities to penetrate tissues, with TCRFT exhibiting superior tissue penetration capabilities owing to its higher frequency. This penetration capacity is particularly noteworthy considering the impedance barrier presented by human skin, which exhibits substantially higher impedance levels (approximately 1–2 M Ω) compared to underlying tissues (approximately 500–1.5 K Ω).²⁰

Moreover, the electrical conduction dynamics of skin and tissues, flowing to a parallel circuit, further elucidate the superior efficacy of TCRFT in delivering energy to target tissues. The skin and tissues can be conceptualized as a parallel circuit, where impedance and capacitance significantly influence electrical conduction, particularly the capacitor impedance.^{20,21} TCRFT's capacity to circumvent the impedance barrier of the skin enables more efficient energy delivery to underlying tissues, thereby enhancing its therapeutic efficacy compared to TENS.

This comprehensive understanding of the mechanisms underlying the differential efficacy of TENS and TCRFT underscores the pivotal role of tissue penetration in dictating therapeutic outcomes. By overcoming the impedance barrier of the skin and delivering a more substantial energy dose to target tissues, TCRFT emerges as a promising modality for effectively managing shoulder pain and potentially extending its application to other pain syndromes.

The principles of electrical theory underscore a fundamental relationship between stimulation frequency and capacitor impedance: a higher frequency leads to a lower impedance. This foundational theorem elucidates why TCRFT, characterized by a markedly elevated frequency compared to TENS, exhibits superior tissue penetration and conductivity.¹⁸ TCRFT's enhanced frequency enables it to traverse deeper anatomical structures, including neuronal pathways, beyond the superficial layers of the skin, thereby eliciting more profound and comprehensive pain relief compared to TENS.

Expounding on this principle, it becomes evident that the distinctive efficacy observed between TENS and TCRFT stems from their respective frequency-dependent mechanisms of action. While TENS predominantly delivers electrical impulses through the skin, constrained by its lower frequency, TCRFT's higher frequency empowers it to engage with neuronal structures nestled within deeper tissues. This expanded reach enables TCRFT to influence a broader array of anatomical targets, thus offering a more holistic and potent approach to pain management.

Reinforcing this understanding, a thorough review conducted by Sara-Ahmed et al. systematically evaluated prior TENS studies focusing on myofascial pain and underscored the pivotal role of frequency in achieving optimal pain control outcomes.²² Notably, higher frequencies were correlated with greater efficacy in mitigating pain, aligning with the underlying pathophysiological mechanisms of MPS. Crucially, the review highlighted TCRFT's potential to achieve enhanced pain control by accessing frequency ranges beyond the capability of conventional TENS devices.

While our study did not directly compare TCRFT with TENS, the observed trends in patient satisfaction provide corroborative evidence for the frequency-dependent efficacy of TCRFT. Despite an initial decrease in satisfaction levels post-4th week, significant satisfaction persisted at the 12th week compared to baseline. This sustained pain control over the 12-week period lends credence to the notion that TCRFT's higher frequency and deeper tissue penetration contributes to its enduring effectiveness in managing MPS-associated pain.

While our study contributes valuable insights into the potential efficacy of TCRFT for managing MPS, it is important to acknowledge several limitations that warrant consideration. Foremost among these is the absence of a double-blind, placebo-controlled trial,

which is widely regarded as the gold standard in clinical research for rigorously evaluating treatment efficacy. Despite this, our decision to employ a single-arm study design was influenced by the established evidence supporting the mechanisms of action of TCRFT and its clinical utility in pain management settings.

Furthermore, our study specifically focused on evaluating the effects of a single session of TCRFT on MPS symptoms. This approach was guided by the limited existing literature exploring the use of TCRFT in MPS patients, particularly within the context of a single treatment session. While this allowed us to generate preliminary insights into the potential therapeutic benefits of TCRFT, the relatively small sample size of 30 participants and the absence of a control group are notable limitations.

Indeed, the modest sample size may have constrained the statistical power of our findings, potentially limiting our ability to detect subtle treatment effects or variations among different patient subgroups. Additionally, the absence of a control group precludes direct comparisons with alternative treatments or placebo interventions, which could provide valuable context for interpreting the observed treatment effects.

CONCLUSION

Despite these limitations, it is important to recognize that our study serves as an exploratory pilot investigation, laying the groundwork for future, more robust studies to further elucidate the efficacy and applicability of TCRFT in the management of MPS. Future research endeavors should aim to address these limitations by incorporating larger sample sizes, randomized controlled designs, and comparative effectiveness analyses to provide a more comprehensive understanding of the role of TCRFT in MPS management. Furthermore, while our study did not explicitly assess the cost-effectiveness of TCRFT compared to traditional pulsed radiofrequency therapy or other treatment modalities, this represents an important avenue for future research. Evaluating the economic implications and cost-effectiveness of TCRFT in comparison to existing treatments would offer valuable insights for healthcare decision-makers and when considering treatment options for MPS patients.

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

Author Contributions: Mustafa Karaoğlan conceived and designed the study. Suna Akin Takmaz and Mustafa Karaoğlan collected and analyzed the data. Mustafa Karaoğlan wrote the paper.

REFERENCES

1. Leite FM, Atallah AN, El Dib R, et al. Cyclobenzaprine for the treatment of myofascial pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3). doi: 10.1002/14651858.CD006830.pub3
2. Yap EC. Myofascial pain--an overview. *Ann Acad Med Singapore.* 2007;36(1):43-48.
3. Wheeler AH, Aaron GW. Muscle pain due to injury. *Curr Pain Headache Rep.* 2001;5(5):441-446. doi:10.1007/s11916-001-0055-5
4. Desai MJ, Saini V, Saini S. Myofascial pain syndrome: a treatment review. *Pain Ther.* 2013;2(1):21-36. doi:10.1007/s40122-013-0006-y
5. Gerwin RD. Diagnosis of myofascial pain syndrome. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2014;25(2):341-355. doi:10.1016/j.pmr.2014.01.011
6. Chua NH, Vissers KC, Sluijter ME. Pulsed radiofrequency treatment in interventional pain management: mechanisms and potential indications--a review. *Acta Neuroch (Wien).* 2011;153(4):763-771. doi:10.1007/s00701-010-0881-5
7. Chang MC. Efficacy of pulsed radiofrequency stimulation in patients with peripheral neuropathic pain: a narrative review. *Pain Physician.* 2018;21(3): E225-E234.
8. Van Zundert J, de Louw AJ, Joosten EA, et al. Pulsed and continuous radiofrequency current adjacent to the cervical dorsal root ganglion of the rat induces late cellular activity in the dorsal horn. *Anesthesiology.* 2005;102(1):125-131. doi:10.1097/0000542-200501000-00021
9. Balogh SE. Transcutaneous application of pulsed radiofrequency: four case reports. *Pain Pract.* 2004;4(4):310-313. doi:10.1111/j.1533-2500.2004.04408.x

10. Berger A, Sadosky A, Dukes E, Edelsberg J, Oster G. Use of pregabalin in patients with painful neuropathic disorders under the care of general practitioners in the U.K. *Pain Pract.* 2009;9(1):18-34. doi:10.1111/j.1533-2500.2008.00226.x
11. Taverner MG, Ward TL, Loughnan TE. Transcutaneous pulsed radiofrequency treatment in patients with painful knee awaiting total knee joint replacement. *Clin J Pain.* 2010;26(5):429-432. doi:10.1097/AJP.0b013e-3181d92a87
12. Taverner M, Loughnan T. Transcutaneous pulsed radiofrequency treatment for patients with shoulder pain booked for surgery: a double-blind, randomized controlled trial. *Pain Pract.* 2014;14(2):101-108. doi:10.1111/papr.12059
13. Cho IT, Cho YW, Kwak SG, Chang MC. Comparison between ultrasound-guided interfascial pulsed radiofrequency and ultrasound-guided interfascial block with local anesthetic in myofascial pain syndrome of trapezius muscle. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(5). doi:10.1097/MD.00000000000006019
14. Cao QW, Peng BG, Wang L, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of myofascial pain syndrome. *World J Clin Cases.* 2021;9(9):2077-2089. doi:10.12998/wjcc.v9.i9.2077
15. Lin ML, Chiu HW, Shih ZM, et al. Two transcutaneous stimulation techniques in shoulder pain: transcutaneous pulsed radiofrequency (TPRF) versus transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS): a comparative pilot study. *Pain Res Manag.* 2019; 2019:2823401. doi:10.1155/2019/2823401
16. Niraj G. Pathophysiology and management of abdominal myofascial pain syndrome (AMPS): a three-year prospective audit of a management pathway in 120 patients. *Pain Med.* 2018;19(11):2256-2266. doi:10.1093/pm/pnx343
17. Park SM, Cho YW, Ahn SH, et al. Comparison of the effects of ultrasound-guided interfascial pulsed radiofrequency and ultrasound-guided interfascial injection on myofascial pain syndrome of the gastrocnemius. *Ann Rehabil Med.* 2016;40(5):885-892. doi:10.5535/arm.2016.40.5.885
18. Vance CG, Dailey DL, Rakel BA, Sluka KA. Using TENS for pain control: the state of the evidence. *Pain Manag.* 2014;4(3):197-209. doi:10.2217/pmt.14.13
19. Ahn AC, Colbert AP, Anderson BJ, et al. Electrical properties of acupuncture points and meridians: a systematic review. *Bioelectromagnetics.* 2008;29(4):245-256. doi:10.1002/bem.20403
20. Johng HM, Cho JH, Shin HS, et al. Frequency dependence of impedances at the acupuncture point Quze (PC3). *IEEE Eng Med Biol Mag.* 2002;21(2):33-36. doi:10.1109/memb.2002.1000183
21. Ahmed S, Haddad C, Subramaniam S, Khattab S, Kumbhare D. The effect of electric stimulation techniques on pain and tenderness at the myofascial trigger point: a systematic review. *Pain Med.* 2019;20(9):1774-1788. doi:10.1093/pm/pny278
22. Ahmed S, Haddad C, Subramaniam S, Khattab S, Kumbhare D. The effect of electric stimulation techniques on pain and tenderness at the myofascial trigger point: a systematic review. *Pain Med.* 2019;20(9):1774-1788. Doi:10.1093/pm/pny278



Yoğun Bakımda Pnömoni Tanılı Geriatrik Hastalarda Prognozun Nötrofil-Lenfosit Oranı, Trombosit-Lenfosit Oranı ve Nötrofil-Trombosit Oranı ile İlişkisi Var mıdır?

Is There a Relationship Between Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet-Lymphocyte Ratio and Neutrophil-Platelet Ratio and Prognosis in Geriatric Patients Diagnosed with Pneumonia in the Intensive Care Unit?

Melek DOĞANCI¹, Merve SARIYILDIZ PEHLİVAN¹, Mustafa Özgür CIRIK¹, Güler ERARSLAN DOĞANAY¹, Oya KAYBAL¹, Gülay ÜLGER¹, Ali ALAGÖZ¹, Hilal SAZAK¹, Metin TAHHAN²

ÖZET

AMAÇ: Yoğun bakım ünitesinde özellikle geriatrik hastalarda sistemik inflamasyon ve enfeksiyonun erken dönemde saptanması tedavi başarısını ve mortaliteyi etkilemektedir. Bunun saptanması için günümüzde ucuz, hızlı ve kolay bir şekilde bakılan yöntemler tercih edilmektedir. Bu çalışmada pnömoni nedeni ile yoğun bakım ünitesine kabul edilen geriatrik hastaların nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve nötrofil-trombosit oranı (NPR) değerlerinin prognoz açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 1 Ocak 2017-1 Ocak 2020 tarihleri arasında pnömoni nedeni ile yoğun bakım ünitesine yatırılan 65 yaş ve üstü 176 hasta retrospektif olarak incelendi. Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi-II (APACHE II), demografik veriler ve Charlson Komorbidite İndeks Skoru (CCIS), yoğun bakım yatış süresi, Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (SOFA), hastane yatış süresi ve 28 günlük mortalite durumları kaydedildi. YBÜ yatışları sırasında bakılan mutlak nötrofil, lenfosit ve trombosit değerleri ile hesaplanan NLR, PLR ve NPR değerlerinin prognoz ve mortalite ile ilişkisi değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmamızda NLR ($r:0,33$; $p<0,05$) ve NPR değeri ile SOFA skoru arasında pozitif yönde orta düzeyde ($r:0,36$; $p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görüldü. NPR ve CCIS skoru arasında pozitif yönde düşük düzeyde ($r:0,2$; $p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görüldü. Bir ay içinde exitus olan hastalarda NPR değerleri daha yüksek saptandı ($p<0,05$). KOAH olan hastalarda NLR ve PLR değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$).

SONUÇ: Çalışmamızda NPR ile CCIS arasında ve NPR ve NLR ile SOFA skoru arasında bulduğumuz pozitif ilişki, YBÜ'ye pnömoni nedeni ile yatırılan geriatrik hastalarda NLR ve NPR değerlerindeki artışın hastaların prognozunu bir göstergesi olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Geriatrik hasta, nötrofil-lenfosit oranı, nötrofil-trombosit oranı, pnömoni, trombosit-lenfosit oranı

ABSTRACT

AIM: In the intensive care unit (ICU), especially in geriatric patients, the early detection of systemic inflammation and infection impacts the success of treatment and mortality. Nowadays, methods that are cost-effective, rapid, and easy to perform are preferred for this detection. This study aims to assess the prognostic significance of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), neutrophil-platelet ratio (NPR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) in geriatric patients admitted to the ICU due to pneumonia.

MATERIAL AND METHOD: From January 1, 2017 to January 1, 2020, 176 patients aged 65 and above, who were admitted to the ICU due to pneumonia, were retrospectively examined. Demographic data, Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA), Charlson Comorbidity Index Score (CCIS), Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-II (APACHE II), duration of ICU stay, length of hospital stay, and 28-day mortality were documented. The relationship between prognosis and mortality was assessed in relation to the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), and neutrophil-platelet ratio (NPR) values, which were determined based on the absolute neutrophil, lymphocyte, and platelet assessments acquired during ICU admissions.

RESULTS: A statistically noteworthy and moderate positive correlation was observed between NLR ($r:0,33$; $p<0,05$) and NPR values and SOFA score. Furthermore, there was a statistically notable positive correlation at a low level ($r:0,2$; $p<0,05$) between NPR and CCIS score. Additionally, NPR values were significantly elevated in patients who experienced mortality within one month ($p<0,05$). Moreover, NLR and PLR values were found to be elevated in patients diagnosed with COPD ($p<0,05$).

CONCLUSION: Based on our study findings, the positive correlations observed between NPR and CCIS, as well as between NPR and NLR in conjunction with the SOFA score, imply that elevated NLR and NPR values may serve as valuable indicators for assessing the prognosis of elderly patients admitted to the ICU with pneumonia.

Keywords: Geriatric patient, neutrophil-lymphocyte ratio, neutrophil-platelet ratio, pneumonia, platelet-lymphocyte ratio

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Makale geliş tarihi / Submitted: Şubat 2024 / February 2024

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Melek DOĞANCI

Adres: Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sanatoryum Cad.

Pınarbaşı Mah. Ardahan Sok. No: 25 Pınarbaşı, Keçiören, 06290, Ankara, Türkiye

Tel: +90 505 842 8813

E-posta: melekdidik@hotmail.com

Makale kabul tarihi / Accepted: Temmuz 2024 / July 2024

Yazar bilgileri:

Melek DOĞANCI: e-posta: melekdidik@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-3710-4570

Merve SARIYILDIZ PEHLİVAN: e-posta: saryldzm@gmail.com, ORCID: 0009-0005-5412-7482

Mustafa Özgür CIRIK: e-posta: dr.ozgur@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-9449-9302

Güler ERARSLAN DOĞANAY: e-posta: gulerdoganay@hotmail.com.tr, ORCID: 0000-0003-2420-7607

Oya KAYBAL: e-posta: kaybaloya@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7550-6730

Gülay ÜLGER: e-posta: gulayulger@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1926-4770

Ali ALAGÖZ: e-posta: mdalagoz@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7538-2213

Hilal SAZAK: e-posta: hilalgun@yahoo.com, ORCID: 0000-0003-1124-7861

Metin TAHHAN: e-posta: metintahhan@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-0658-0072

GİRİŞ

Pnömoni dünya genelinde morbidite ve mortaliteye öncülük eden yaygın sebepler arasında olan, yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde özellikle yaşlı hastalarda sık karşılaşılan ciddi bir alt solunum yolu enfeksiyonudur.^{1,2} Kısa ve uzun dönem mortalitede sonuçlar yaşlılarda gençlere oranla daha kötü seyirli seyretmektedir.³ Pnömoni için risk faktörlerinden bazıları kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), asitim ve kalp yetmezliği gibi eşlik eden hastalıklardır.⁴

Pnömonide CURB-65 skoru, toplum kökenli pnömoni için ölüm riskini tahmin ederek, yatarak tedavi ile ayaktan tedavi kararlarına rehberlik etmeye yardımcı olur.⁵ YBÜ'de ise hastalığın ciddiyetini belirlemek, morbidite ve mortalite oranlarını tahmin etmek için Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi-II (APACHE II), Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme (SOFA) skoru ve Charlson Komorbidite İndeks skoru (CCIS) gibi çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır.⁶

Tam kan sayımı, YBÜ'de rutin olarak uygulanan kolay ve ucuz bir şekilde kan hücrelerinin değerlendirildiği bir yöntemdir. Nötrofil-Lenfosit oranı (Neutrophil Lymphocyte Ratio-NLR), Trombosit-Lenfosit oranı (Platelet Lymphocyte Ratio-PLR) ve Nötrofil-Trombosit oranlarının (Neutrophil Platelet Ratio-NPR) birçok hastalıkta sistemik inflamasyon ve enfeksiyonun belirteci olarak kullanılabilmesi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^{7,8} KOAH gibi inflamasyonun eşlik ettiği hastalıklarda CRP, sedimantasyon gibi inflamatuvar belirteçlere NLR ve PLR yüksekliğinin de eşlik ettiği görülmüştür.⁹ Ancak şimdiki kadar çok az çalışma pnömonide kan parametrelerinin tanılma değerini araştırmıştır.

Bu çalışmada pnömoni nedeni ile YBÜ'ye kabul edilen geriatrik hastaların YBÜ yatışları sırasında bakılan nötrofil, lenfosit, trombosit değerleri ile hesaplanan NLR, PLR ve NPR değerlerinin prognoz açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi erişkin 3. basamak YBÜ'de 1 Ocak 2017-1 Ocak 2020 tarihleri arasında pnömoni nedeni ile yatmış 65 yaş ve üstü 176 hasta çalışmaya dahil edildi. Kurumumuz Etik Kurulu tarafından 2012-KAEK-15/2731 sayılı, 21.06.2023 tarihli etik kurul onayı alındıktan sonra, hastaların hastane bilgi yönetim sistemi kayıtları ve dosyaları retrospektif olarak incelendi.

CURB-65 skoru mortalite riski yüksek hastaları ayırt etmek için tanımlanmış bir puanlama sistemi olup, bilinç bulanıklığı, kan üre azotu, solunum sayısı, kan basıncı ve yaş değerlerine bakarak 2 ve üstü puan alan hastaların yatarak tedavi edilmesi gerektiğini göstermektedir.¹⁰ Çalışmamızda American Thoracic Society (ATS) yoğun bakım kriterlerine göre ve CURB-65 skoruna göre hastalar yoğun bakıma kabul edilmiştir.¹¹ Klinik bulgu, fizik muayene, laboratuvar bulguları, radyolojik değerlendirme ile toplum kökenli pnömoni tanısı konulan ve CURB-65 ve ATS skoruna göre yoğun bakım yatış endikasyonu olan 65 yaş üstü pnömoni hastaları çalışmaya dahil edildi. 65 yaş altı olanlar, hematolojik ve immünyüpresif hastalığı olanlar, son 1 ay içinde immünyüpresif tedavi almış olan hastalar, otoimmün hastalığı olan hastalar, kronik karaciğer hastalığı olanlar, son iki hafta içinde kan transfüzyonu alanlar, YBÜ'ye yatışı sırasında kardiyak arrest olanlar, pnömoni dışında başka bir enfeksiyon tablosu da eşlik eden hastalıklar, kronik inflamatuvar hastalığı bulunan hastalar ve araştırma için gerekli verilerinde eksikliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Pnömoni nedeni ile YBÜ'ye kabul edilmiş geriatrik hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (Body Mass Index, BMI), komorbiditeleri, CCIS, APACHE-II skoru, SOFA skoru, YBÜ yatış süresi, hastane yatış süresi, 28 günlük mortalite durumu ile YBÜ'ye kabul sırasında bakılan nötrofil, lenfosit ve trombosit değerleri kaydedildi. Hastaların bakılan nötrofil, trombosit ve lenfosit değerleri ile NLR, PLR ve NPR değerleri hesaplandı. Nötrofil referans aralığı: 2-7($\times 10^3/\mu\text{L}$), Lenfosit referans aralığı: 0.8-4 ($\times 10^3/\mu\text{L}$), Trombosit referans aralığı: 150-450 ($\times 10^3/\mu\text{L}$) olarak kabul edildi. NLR, mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına, PLR mutlak trombosit sayısının mutlak lenfosit sayısına ve NPR ise mutlak nötrofil sayısının mutlak trombosit sayısına bölünmesi ile hesaplandı. Bulunan bu oranlar ile APACHE-II, SOFA skoru, CCIS, komorbiditeleri, hastanede ve YBÜ'de kalış süreleri, tip-1 ve tip-2 solunum yetmezliği durumu ve yoğun bakım yatışı

sonrası 28 günlük mortalite durumu karşılaştırılarak prognoz ve mortalite açısından ilişki durumu değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz:

Tüm veriler, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22 programında kaydedilmiş ve analiz edilmiştir. Verilerin analizi için öncelikle hangi testlerin (parametrik/nonparametrik testler) uygulanacağına karar vermek amacıyla gerekli varsayımlar incelenmiştir. Dağılımın normal olduğuna karar vermek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmış, ayrıca normal dağılımın diğer varsayımları olan homoskedastiklik ve çarpıklık değerleri de göz önüne alınmıştır. Bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmalar için t-testi (Bağımsız örneklem t-testi) kullanılmış, sayısal değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Elde edilen sonuçların anlamlılığını değerlendirmek için 0.05 anlamlılık düzeyi kullanılmıştır.

BULGULAR

Hastaların demografik ve klinik verileri, YBÜ ve hastanede kalış süreleri, YBÜ skorları ile NLR, PLR, NPR oranlarının ortalama değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Grup	n	%
Cinsiyet	Erkek	100	57,5
	Kadın	74	42,5
KOAH	Yok	108	62,07
	Var	66	37,93
TIP 1 SY	Yok	112	64,37
	Var	62	35,63
TIP 2 SY	Yok	60	34,48
	Var	114	65,52
28 günlük Mortalite	Yok	116	66,67
	Var	58	33,33
Ort±SS			
BMI		166,23±106,28	
Yaş (yıl)		79,18±8,66	
APACHE-II		23,99±6,82	
Hastane yatış süresi (gün)		16,82±16,46	
YBÜ yatış süresi (gün)		4,91±4,69	
CCIS		6,79±1,98	
SOFA		6,43±2,03	
NLR		15,77±17,52	
PLR		341,92±272,61	
NPR		0,05±0,04	

Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SS), kategorik değişkenler ise sayı (yüzde) olarak ifade edilmiştir.

KOAH:Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı TIP 1 SY: Tip 1 solunum yetmezliği TIP 2 SY: Tip 2 solunum yetmezliği BMI: Body Mass Index, APACHE-II: Akut Fizyoloji Ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi-II, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, CCIS: Charlson Komorbidite İndeks skoru, SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme skoru, NLR: Nötrofil-Lenfosit oranı, PLR: Trombosit-Lenfosit oranı, NPR: Nötrofil-Trombosit oranı

Ortalama değerlere bakıldığında KOAH olan hastalarda NLR ve PLR değerlerinin KOAH olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunduğu görüldü ($p<0,05$). NPR değeri bir aylık mortalite durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermekte olup, ortalama değerlere bakıldığında bir aylık mortalitesi pozitif olan hastalarda NPR değerlerinin daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). NLR, PLR ve NPR değerleri diğer değişkenler yönünden değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$)

Tablo 2. NLR, PLR ve NPR Değerlerinin Klinik Değişkenlere Göre Karşılaştırılması

Değişken	Grup	n	Ort±SS	t	P	
KOAH	NLR	Var	66	20,96±22,68	2,21	0,03
		Yok	108	12,60±12,68		
	PLR	Var	66	423,73±331,72	2,24	0,03
		Yok	108	291,92±217,80		
	NPR	Var	66	0,05±0,06	0,78	0,44
		Yok	108	0,04±0,03		
TIP 1 SY	NLR	Var	62	17,09±20,74	0,52	0,60
		Yok	112	15,04±15,62		
	PLR	Var	62	325,63±304,54	-0,41	0,68
		Yok	112	350,93±255,70		
	NPR	Var	62	0,05±0,06	1,09	0,28
		Yok	112	0,04±0,03		
TIP 2 SY	NLR	Var	114	14,92±15,51	-0,62	0,53
		Yok	60	17,39±21,02		
	PLR	Var	114	347,55±254,69	0,26	0,79
		Yok	60	331,22±308,13		
	NPR	Var	114	0,04±0,03	-1,08	0,28
		Yok	60	0,05±0,06		
28 günlük Mortalite	NLR	Var	58	20,77±22,00	1,91	0,06
		Yok	116	13,27±14,37		
	PLR	Var	58	370,58±346,35	0,69	0,49
		Yok	116	327,59±229,29		
	NPR	Var	58	0,06±0,06	2,32	0,02
		Yok	116	0,04±0,03		

t: Bağımsız örneklem t testi

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; TIP 1 SY: Tip 1 solunum yetmezliği; TIP 2 SY: Tip 2 solunum yetmezliği, NLR: Nötrofil-Lenfosit oranı, PLR: Trombosit-Lenfosit oranı, NPR: Nötrofil-Trombosit oranı

Hastaların YBÜ'de kalış süreleri, hastanede kalış süreleri ve YBÜ skorları ile NLR, PLR, NPR oranları karşılaştırıldığında NLR değeri ile SOFA skoru arasında pozitif yönde orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (r:0,33; p<0,05). NPR değeri ile CCIS skoru arasında pozitif yönde düşük düzeyde (r:0,21), SOFA skorları arasında pozitif yönde orta düzeyde (r:0,36) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görüldü (p<0,05)

Tablo 3. NLR, PLR ve NPR Değerleri ile Diğer Klinik Değişkenlerin Karşılaştırılması

		APACHE-II	Hastane yatış süresi	YBÜ yatış süresi	CCIS	SOFA
NLR	r	-0,08	-0,12	-0,02	0,13	0,33
	p	0,46	0,26	0,85	0,24	0,00
PLR	r	-0,15	-0,13	-0,03	-0,06	0,13
	p	0,18	0,25	0,77	0,61	0,22
NPR	r	0,04	-0,05	0,04	0,21	0,36
	p	0,68	0,65	0,69	0,04	0,00

Spearman correlation analysis

APACHE-II: Akut Fizyoloji Ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi-II, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, CCIS: Charlson Komorbidite İndeksi skoru, SOFA: Aritik Organ Yetmezliği Değerlendirme skoru, NLR: Nötrofil-Lenfosit oranı, PLR: Trombosit-Lenfosit oranı, NPR: Nötrofil-Trombosit oranı

TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen, pnömoni tanılı 176 geriatric hastanın verilerinin analiz edildiği bu çalışmada bir ay içinde eksitus olan hastalarda NPR değerlerinin daha yüksek ve NPR ile CCIS arasında ve NPR ve NLR ile SOFA skoru arasında pozitif bir ilişki olduğu saptandı. Ayrıca KOAH hastalarında NLR, PLR değerleri de daha yüksek bulundu.

KOAH tanısı olan 100 hasta ve 60 sağlıklı denek üzerinde yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında NLR ve PLR oranının stabil KOAH hastalarında arttığı ve KOAH alevlenmesi durumunda bu değerlerin daha da yükseldiği gösterilmiştir.¹² Başka bir vaka-kontrol çalışmasında da 100 KOAH'lı hasta ile 100 sağlıklı denek incelenmiş ve NLR ve PLR'nin akut alevlenmede kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁹ 533 hastanın incelendiği retrospektif başka bir çalışmada ise NLR ve PLR'nin KOAH akut alevlenmede 28 günlük mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹³ KOAH hastalarında inflamasyonun ve inflamatuvar belirteçlerin akut alevlenme döneminde arttığı gösterilmiştir.¹⁴ KOAH hastalarında hem atak döneminde hem de atak dışı devam eden bir inflamatuvar süreç söz konusudur. Çalışmamızda da KOAH hastalarında inflamatuvar biyobelirteçlerden sayılan NLR, PLR değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı görülmüştür. KOAH hastalarında akut alevlenme sebeplerinden biri olan pnömone NLR ve PLR'de artış görülmesi, çalışmamızda KOAH olan hastalarda NLR, PLR'nin prognostik faktör olarak daha yüksek olmasını destekler niteliktedir.

Hastaneye başvuran pnömoni 318 geriatric hasta üzerinde yapılan bir çalışmada SOFA'nın hastane içi ve taburculuk sonrası mortaliteyi tahmin etmede etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁵ En sık yatış sebeplerinden biri pnömoni olan 100 geriatric YBÜ hastasının dahil edildiği prospektif bir çalışmada, 48 saatlik SOFA skorunun ve SOFA skoruındaki değişikliğin hastaların prognostik sonuçları ile ilişkili olduğu bulunmuştur.¹⁶ Bu sonuçlar SOFA skorunun enfeksiyon ve pnömone prognoz ile ilişkili önemli bir skorlama sistemi olduğunu göstermektedir. YBÜ'de pnömoni ile takipli hastalarda SOFA skoru prognozu öngörmek için kullanılmaktadır.⁶ Sepsis ve septik şok ile YBÜ'ye yatırılan 114 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada NLR'nin sepsis ve septik şokta yükseldiği ve SOFA skoru ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve sepsiste prognozun değerlendirilmesinde kolay ve hızlı bir seçenek olabileceği düşünülmüştür.¹⁷ Li ve ark. yaptığı bir çalışmada ise sepsis nedeniyle başvuran 302 hasta incelenmiş ve SOFA skoru ve NLR kombinasyonunun 28 günlük mortaliteyi öngörmeye etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁸ Acil servise sepsis nedeniyle başvuran 50 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada da NLR ile SOFA skoru arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir.¹⁹ Pnömoni nedeni YBÜ'ye yatırılan 112 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada prognozu öngörmeye NLR'nin SOFA'dan daha etkili olduğu gösterilmiştir.²⁰ NLR'nin trombosit sayısına bölünmesiyle hesaplanan Neutrophil Lymphocyte-Platelet Ratio (NLRP) değerinin de septik hastalarda mortalite için bağımsız bir faktör olduğu, SOFA ile birlikte mortalitenin tahmininde kullanılabileceği bulunmuştur.²¹ SOFA skoru kriterlerinden olan trombositopeni varlığı NPR oranının yüksek olmasına neden olacaktır. Çalışmamızda NPR ve NLR ile SOFA skoru arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır. NLR ve SOFA arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar çoğunlukla sepsisli hastalar üzerinde olsa da sepsisin nedenlerinden birinin pnömoni olduğu düşünülmüş bulgularımız literatür ile uyumludur. Bu çalışmada NPR ve SOFA arasında ilişki olduğunun gösterilmesinin literatüre ciddi bir katkı yapabileceği görüşündeyiz. YBÜ'de pnömoni nedeni takip edilen geriatric hastalar üzerinde yapılan çalışmamızda NLR ve NPR'nin SOFA skoru ile ilişkili olması, pnömoni hastaların prognozunu öngörmemizde hızlı ve pratik bir belirteç olarak NLR ve NPR'yi kullanabileceğimizi düşündürdü. NLR ve NPR basit ve hızlı bir şekilde hesaplanan bir indekstir.

CCIS'in tüm nedenlere bağlı hastane içi mortaliteyi öngörmeye en etkili parametre olduğu gösterilmiştir.²² 535 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada pnömoni nedeni hastaneye yatırılan yaşlı hastalar incelenmiş ve CCIS'in hastane içi mortaliteyi göstermede etkili olduğu bulunmuştur.²³ 20696 YBÜ hastası üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise CCIS, trombositopenisi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında trombositopeni gelişen hastalarda daha yüksek saptanmıştır.²⁴ Ayrıca CCIS yüksek olan hastalarda nötrofil sayısının yüksek olmasının tromboemboli riskini artırarak prognozu etkilediği gösterilmiştir.²⁵ Bizim de çalışmamızda NPR ile CCIS arasında pozitif korelasyon saptandı. NPR ve CCIS arasında pozitif korelasyon olması NPR'nin prognoz tahmininde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

NPR değerinin mortalite ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.^{26,27} Biz de çalışmamızda bir ay içinde eksitus olan hastalarda NPR değerlerinin daha yüksek olduğunu bulduk. NPR'nin prognoz ve mortalite belirteçlerinden olan SOFA ve CCIS ile ilişkili olması, bulgumuzu destekler niteliktedir. SOFA ve CCIS skorlarının NPR değeri ile birlikte kullanımının prognoz tayininde oldukça önemli olabileceği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Çalışmamızın retrospektif ve tek merkezli bir çalışma olması örneklem küçüklüğü nedeniyle verilerin genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Ayrıca çalışmamıza yalnızca pnömoni nedenli YBÜ'ye yatırılan geriatrik hastaların dahil edilmesi, sonuçların genel popülasyona ve pnömoni dışı enfeksiyonlar ile YBÜ'ye yatırılan hastalara genellenmesini de kısıtlamaktadır. Bu nedenle, çok merkezli ve ileriye dönük prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ

Çalışmamızda NPR ile CCIS arasında ve NPR, NLR ile SOFA skoru arasında bulduğumuz pozitif ilişki, YBÜ'ye pnömoni nedenli yatışı yapılan geriatrik hastalarda NLR ve NPR değerlerindeki artışın hastaların prognozunun bir göstergesi olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak pnömoni ve bunun sonucunda ortaya çıkan sepsiste karmaşık tablo göz ardı edilmemelidir ve sepsis hastalarını değerlendirirken izlenen sistematik yaklaşımın hiçbir skorlama sisteminin yerine geçmeyeceği unutulmamalıdır. Basit, ucuz ve hızlı bir şekilde bakılan NLR ve NPR değerleri, sistemik inflamasyon ve enfeksiyonun belirteci olarak kullanılabilirse de genel popülasyon ve diğer enfeksiyon sebepleri düşünüldüğünde ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi: Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Yazar Katkıları: Yazarların tamamı çalışmanın planlanması, tasarımı, hasta takip formunun hazırlanması, literatür taraması, verilerin toplanması ve analiz edilmesi, istatistiksel değerlendirme, bulguların yorumlanması ve yazım süreçlerine katıldıklarını ve son halini onayladıklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Cillóniz C, Dominedò C, Pericàs JM, Rodríguez-Hurtado D, Torres A. Community-acquired pneumonia in critically ill very old patients: a growing problem. *European Respiratory Review*. 2020;29(155):190126.
2. Cillóniz C, Torres A, Niederman MS. Management of pneumonia in critically ill patients. *BMJ*. 2021;375:e065871. doi: 10.1136/bmj-2021-065871. PMID: 34872910.
3. Furman CD, Leinenbach A, Usher R, Elikkottil J, Arnold FW. Pneumonia in older adults. *Curr Opin Infect Dis*. 2021;34(2):135-41. doi: 10.1097/QCO.0000000000000718.
4. Ticona JH, Zaccone VM, McFarlane IM. Community-Acquired Pneumonia: A Focused Review. *Am J Med Case Rep*. 2021;9(1):45-52.
5. Patel S. Calculated decisions: CURB-65 score for pneumonia severity. *Emerg Med Pract*. 2021;23(Suppl 2):CD1-CD2. PMID: 33529515.
6. Sarkar R, Martin C, Mattie H, Gichoya JW, Stone DJ, Celi LA. Performance of intensive care unit severity scoring systems across different ethnicities in the USA: a retrospective observational study. *Lancet Digit Health*. 2021;3(4): 241-9.
7. Pantzaris ND, Platanaki C, Pierrako C, Karamouzou V, Velissaris D. Neutrophil-to-lymphocyte ratio relation to sepsis severity scores and inflammatory biomarkers in patients with community-acquired pneumonia: a case series. *J Transl Int Med*. 2018;6(1):43-6.
8. Huang Y, Deng W, Zheng S, et al. Relationship between monocytes to lymphocytes ratio and axial spondyloarthritis. *Int Immunopharmacol*. 2018;57:43-46. doi: 10.1016/j.intimp.2018.02.008.
9. El-Gazzar AG, Kamel MH, Elbahnasy OKM, El-Naggar ME. Prognostic value of platelet and neutrophil to lymphocyte ratio in COPD patients. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(1):111-6. doi: 10.1080/17476348.2019.1675517.
10. Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community

acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003; 58(5): 377-82.

11. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2007; 44(2): 27-72. DOI: 10.1086/511159
12. Ardestani ME, Naeini NA. Evaluation of the prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Res Med Sci*. 2022; 27(1):50. doi: 10.4103/jrms.JRMS_512_20.
13. Luo Z, Zhang W, Chen L, Xu N. Prognostic Value of Neutrophil:Lymphocyte and Platelet:Lymphocyte Ratios for 28-Day Mortality of Patients with AECOPD. *Int J Gen Med*. 2021; 14:2839-48. doi: 10.2147/IJGM.S312045.
14. Peng Z, Zhang W, Qiao J, He B. Melatonin attenuates airway inflammation via SIRT1 dependent inhibition of NLRP3 inflammasome and IL-1 β in rats with COPD. *Int Immunopharmacol*. 2018;62:23-8.
15. Fimognari FL, Corsonello A, Rizzo M, et al. Contribution of clinical severity and geriatric risk factors in predicting short-term mortality of older hospitalized pneumonia patients: the Pneumonia in Italian Acute Care for Elderly units (PIACE) study. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(6):1419-27. doi:10.1007/s40520-021-02063-y.
16. Chopra S, Pednekar S, Karnik ND, Londhe C, Pandey D. A Study of the Outcome of Critically Ill Elderly Patients in a Tertiary Care Hospital Using SOFA Score. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(6):655-9. doi: 10.5005/jip-journals-10071-23883.
17. Drăgoescu AN, Pădureanu V, Stănculescu AD, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)-A Useful Tool for the Prognosis of Sepsis in the ICU. *Biomedicines*. 2021; 10(1):75. doi:10.3390/biomedicines10010075.
18. Li Y, Wang J, Wei B, Zhang X, Hu L, Ye X. Value of Neutrophil:Lymphocyte Ratio Combined with Sequential Organ Failure Assessment Score in Assessing the Prognosis of Sepsis Patients. *Int J Gen Med*. 2022; 15:1901-8. doi:10.2147/IJGM.S348200.
19. Velissaris D, Pantzaris ND, Bountouris P, Gogos C. Correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and severity scores in septic patients upon hospital admission. A series of 50 patients. *Rom J Intern Med*. 2018;56(3):153-7. doi: 10.2478/rjim-2018-0005.
20. Altas OF, Kizilkaya M. The Effects of Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet-Lymphocyte Ratio and Prognostic Markers in Determining the Mortality in Patients Diagnosed With Pneumonia in Intensive Care. *Medeni Med J*. 2021;36(2):130-7. doi:10.5222/MMJ.2021.64160.
21. Shi Y, Yang C, Chen L, Cheng M, Xie W. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte and platelet ratio in in-hospital mortality in septic patients. *Heliyon*. 2022;8(11):e11498.
22. Bahlis LF, Diogo LP, Fuchs SC. Charlson Comorbidity Index and other predictors of in-hospital mortality among adults with community-acquired pneumonia. *J Bras Pneumol*. 2021; 47(1):e20200257. doi:10.36416/1806-3756/e20200257.
23. Nguyen MTN, Saito N, Wagatsuma Y. The effect of comorbidities for the prognosis of community-acquired pneumonia: an epidemiologic study using a hospital surveillance in Japan. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):817. doi:10.1186/s13104-019-4848-1.
24. Williamson DR, Lesur O, Tétrault JP, Nault V, Pilon D. Thrombocytopenia in the critically ill: prevalence, incidence, risk factors, and clinical outcomes La thrombocytopénie chez les personnes gravement malades: prévalence, incidence, facteurs de risque et pronostics cliniques. *Can J Anesth/J Can Anesth*. 2013;60(7):641-51.
25. Kushnir M, Cohen HW, Billett HH. Persistent neutrophilia is a

marker for an increased risk of venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;42(4):545-51.

26. Lin Y, Dai W, Chen Y, He X, Xu Y. Neutrophil-to-platelet ratio predicts mortality following percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Front Physiol*. 2022;13:1011048.

27. Akan OY, Bilgir O. Effects of neutrophil/monocyte, neutrophil/lymphocyte, neutrophil/platelet ratios and c-reactive protein levels on the mortality and intensive care need of the patients diagnosed with Covid-19. *Eurasian J Med Investigation*. 2021;5(1):21-6.



Risk-Reducing Surgeries in Gynecological Cancers: A Review of the Current State

Jinekolojik Kanserlerde Risk Azaltıcı Cerrahiler: Güncel Duruma Bakış

Bilal Esat TEMİZ¹, Utku AKGÖR¹

Abstract

Risk-reducing surgery has an important role to play in the prevention of gynecological cancers, particularly in women who are at high risk of these cancers. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy (rrBSO) has been shown to significantly reduce the risk of ovarian and fallopian tube cancers and all-cause mortality in women with BRCA1/2 mutations. Combined prophylactic hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy is recommended for patients with Lynch syndrome and has been shown to reduce the risk of endometrial and ovarian cancer. Although long-term data are needed, opportunistic salpingectomy is considered to be an effective method of reducing the risk of epithelial ovarian cancer. Based on genetic mutations and individual risk factors, risk-reducing surgery for gynecological cancers is an important component of personalised treatment plans. The aim of this review is to provide a comprehensive analysis of the different surgical strategies associated with BRCA1/2 mutations, Lynch syndrome and other hereditary conditions. It evaluates the role and potential benefits of surgical interventions such as risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy (rrBSO), prophylactic hysterectomy and opportunistic salpingectomy in clinical practice, and assess their efficacy and feasibility.

Keywords: Risk-reducing surgery, endometrial cancer, bilateral salpingo-oophorectomy, hereditary cancer syndromes, ovarian cancer

Özet

Risk azaltıcı cerrahi, özellikle yüksek risk altındaki kadınlarda jinekolojik kanserlerin önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Risk azaltıcı bilateral salpingo-oofektomi (rrBSO), BRCA1/2 mutasyonları taşıyan kadınlarda over ve fallop tüpü kanserlerine bağlı mortalite riskini anlamlı şekilde azaltmaktadır. Lynch sendromu olan hastalarda kombine profilaktik histerektomi ve bilateral salpingo-oofektomi önerilmektedir ve bu yaklaşımın endometriyal ve over kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir. Uzun dönem verilerine ihtiyaç duyulmasına rağmen, fırsatçı salpenjektomi, epitelyal over kanseri riskini azaltmada etkili bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Genetik mutasyonlar ve bireysel risk faktörlerine dayanarak, jinekolojik kanserler için risk azaltıcı cerrahi, kişiselleştirilmiş tedavi planlarının önemli bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. Bu derleme, BRCA1/2 mutasyonları, Lynch sendromu ve diğer kalıtsal durumlarla ilişkili çeşitli cerrahi stratejileri kapsamlı bir şekilde analiz etmeyi amaçlamaktadır. rrBSO, profilaktik histerektomi ve fırsatçı salpenjektomi gibi cerrahi müdahalelerin etkinliğini ve uygulanabilirliğini değerlendirerek, bu prosedürlerin klinik pratikteki rolünü ve potansiyel yararlarını incelemeyi amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Risk azaltıcı cerrahi, endometriyum kanseri, bilateral salpingo-oofektomi, kalıtsal kanser sendromları, yumurtalık kanseri

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

Makale geliş tarihi / Submitted: Mayıs 2024 / May 2024

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Utku AKGÖR
Address: Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Hacettepe University, 06230, Ankara, Turkey
E-mail: utkuakgor@gmail.com
Phone: +90 549 519 7799
Fax number: +90 312 310 7632

Makale kabul tarihi / Accepted: Ağustos 2024 / August 2024

Yazar bilgileri:

Bilal Esat TEMİZ: ORCID: 0000-0002-4329-1376, bilalesat20@gmail.com
Utku AKGÖR: ORCID: 0000-0003-1377-2651, utkuakgor@gmail.com

1. Introduction

Significant advances have been made in cancer screening, prevention and treatment, but gynecological cancers remain a major global health challenge. According to GLOBOCAN 2022 data, cervical cancer is the second most common cancer worldwide, while endometrial cancer ranks 6th and ovarian cancer ranks 7th.¹ Although modern gynecological cancer screening programmes are effective in cancer prevention, the prevalence of hereditary cancers remains a major concern. Technological advances and comprehensive data from the Human Genome Atlas Project highlight the continued risk of gynecological cancers in patients with hereditary predisposition.² Based on the evaluation of family history, genetic counselling and individualised risk analysis in cases of suspected individual risk are current and evolving approaches to cancer prevention.³ Tailored risk-reduction strategies are gaining in importance and continuing to evolve in cancer prevention. For gynecological cancers, risk-reduction approaches include medical, surgical and lifestyle modifications. The use of oral contraceptives, breastfeeding and a healthy lifestyle can reduce the risk of cancer. However, for women at high risk, the main treatment option is risk-reducing surgery.⁴

The term “risk-reducing” has replaced “prophylactic” in current usage because even surgical procedures such as salpingo-oophorectomy cannot completely prevent peritoneal cancer in women with BRCA1-2 mutations. Choosing risk-reducing surgical options is a complex decision involving ethical considerations, quality of life, patients’ fertility wishes, preferences for medical treatment, the increased risk of gynecological malignancies with delayed surgery, the potential risks of surgery and the side effects of drugs.⁵

This review aims to analyse the current state of risk-reducing surgical practices for gynecological cancers, including risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy (rrBSO), prophylactic hysterectomy and opportunistic salpingectomy, and to assess their effectiveness in preventing hereditary cancer.

2. BRCA Mutations and Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy

The BRCA1 and BRCA2 tumor suppressor genes play a critical role in the homologous recombination repair (HRR) of double-stranded DNA breaks. Hereditary breast and ovarian cancers associated with pathogenic variants of the BRCA1/2 are characterised by an autosomal dominant inheritance pattern. These genetic mutations significantly increase susceptibility to breast and ovarian cancer, often at a younger age than sporadic tumors. In the general population, the prevalence of carriers of BRCA1/2 mutations is estimated to be between 1 in 500 and 1 in 800.⁶ BRCA1 and BRCA2 mutated women have an increased overall risk of developing 22 different types of cancer. The risk is much higher for women with a BRCA1 mutation, with a cumulative lifetime risk of 72% for breast cancer and 44% for ovarian cancer. However, women with a BRCA2 mutation have a cumulative lifetime risk of 69% for breast cancer and 17% for ovarian cancer.⁷

Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy (rrBSO) is used to reduce the risk of developing epithelial cancer of the ovaries and fallopian tubes in patients with hereditary cancer syndrome. A 2014 meta-analysis showed that rrBSO in BRCA1/2 carriers reduced the risk of ovarian cancer by 80% (risk ratio [RR] 0.19, 95% CI 0.13–0.27) and all-cause mortality by 68% (RR 0.32, 95% CI 0.27–0.38).⁸

The risk for ovarian cancer in women with BRCA 1 mutations increases substantially from age 35, with 2–3% developing ovarian cancer by age 40, and the average age at diagnosis is 50. The increased risk of ovarian cancer increases significantly from the age of 35, with 2–3% developing ovarian cancer by the age of 40, with an average age of diagnosis of 50, a decade later, with an average age of diagnosis of 60, similar to the general population, as BRCA2s tend to present with ovarian cancer 8–10 years after the onset of symptoms compared to BRCA1s.^{9–11} Therefore, international guidelines recommend rrBSO for women with known or likely pathogenic BRCA1/2 variants, typically between the ages of 35 and 40.¹² In the context of women who test positive for pathogenic or likely pathogenic BRCA2 variants, it may be reasonable to delay rrBSO until the age of 40–45, as their risk of ovarian cancer tends to develop later. However, if fa-

mily history indicates an earlier age of diagnosis, it may be necessary to consider this prophylactic surgery earlier.^{13,14} Patients should be referred to a gynecological oncologist for discussion of this surgery, and specific protocols have been recommended for pathological review and follow-up of abnormal findings.

Alternative approaches such as risk-reducing salpingectomy followed by delayed oophorectomy have been considered because of concerns about the risks of bone and heart disease following surgical menopause after oophorectomy, and the challenges of managing hormone replacement therapy (HRT). This strategy is being considered because of the potential tubal origin of ovarian cancer, the presence of serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) in risk-reducing surgery, and the role of endosalpingiosis in female pelvic serous tumors.¹⁵ If salpingectomy is omitted, it is unclear whether the surgeon can completely remove the fimbriated end of the fallopian tube, as the surface of the ovary and the mesovarium may harbor tubal epithelium, which may be a potential source of epithelial ovarian cancer. Furthermore, the function of the ovaries and the potential benefits of ovarian salvage may be reduced because the bipolar cautery device used for salpingectomy may inadvertently damage the ovarian cortex and collateral vessels.¹⁶ The development of stage 4 ovarian cancer in patients with BRCA mutations who have undergone salpingectomy has been reported in population-based studies.¹⁷ However, it is known that new ovarian neoplasms can develop not only after salpingectomy but also after rrSO. The clinical practice statement from the Society of Gynaecologic Oncology (SGO) states that salpingectomy may be an appropriate and achievable strategy to reduce the risk of ovarian cancer, but emphasises that further studies are needed to determine the safety of this practice.¹⁸ For this reason, the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines state salpingectomy alone is not the usual treatment. With regard to the ongoing trials of salpingectomy, the analysis of effectiveness in terms of risk reduction is a long-term assessment. The completion dates for these trials are beyond 2030.¹⁹

Thorough examination of the abdomen (including the liver, diaphragm, omentum, appendix, bowel, and paracolic ducts), pelvis (including the uterus, ovaries, fallopian tubes, and posterior pelvic cavity) and the entire peritoneum is essential in performing rrBSO. To ensure that no ovarian cells remain on the peritoneal surface, if adhesions are present between peritoneal structures during rrBSO, all adhesions together with the ovary must be resected.²⁰ The aim should be to remove as much of the fallopian tube as possible. Special care should be taken to ensure that the fimbriae are completely removed.²¹ Complete removal of the fallopian tube is recommended, although the interstitium is usually left after rrBSO and there are no documented cases reported of malignant transformation from this part.²²

The literature shows that occult gynecological neoplasia, including both invasive neoplasia and epithelial lesions, has been found in 4.5% to 9% of cases with a pathogenic BRCA1/2 variant who have undergone rigorous pathological evaluation of the ovaries and fallopian tubes by rrBSO.²³ Occult disease is more likely to be diagnosed in women with a BRCA1 mutation, at a rate of 4.2%, compared with a rate of 0.6% in women with a BRCA2 mutation.²⁴ Peritoneal carcinomatosis should be considered as a phenotypic variant of ovarian cancer. Women undergoing rrBSO are still at risk of developing this malignancy, with an incidence of approximately 1.7%.²⁵ There is a lack of evidence on the optimal surveillance methods for peritoneal cancer after rrBSO. However, patients can be followed for up to 10 years using a combination of annual pelvic examinations, transvaginal ultrasound and serum CA 125 testing. STIC was identified in 5% to 8% of women with BRCA1/2 variants undergoing rrBSO. The incidence and significance of these early lesions in the general population remains to be clarified, as STIC has been identified in individuals who have undergone surgery for risk reduction or other gynecological reasons.²⁶

Historically, rrBSO has been shown to have an approximately 50% reduction in breast cancer risk in patients with BRCA1/2 mutations.²⁷ However, some prospective studies in the literature suggest that this effect may not be present.²⁸ Consequently, there is evidence that rrBSO may also have a beneficial effect on the risk of breast cancer in premenopausal women.

The SEE-FIM (Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated End) protocol is highly recommended for patients undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy (rrBSO) because of its effectiveness in detecting early malignancy. This detailed evaluation of the fallopian tubes, particularly the fimbriated end, is critical for those with BRCA1/2 mutations or other high-risk profiles. The implementation of the SEE-FIM protocol in rrBSO procedures will improve the detection of pre-cancerous lesions such as serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC), ensuring early intervention and better outcomes for the patient.²⁹

The SEE-FIM protocol involves serial sectioning of the fallopian tubes at 2-3 mm intervals, with particular attention to the fimbriated end. Microscopic precancerous lesions, such as STIC, can be identified through this meticulous examination. The implementation of the SEE-FIM protocol in rrBSO procedures improves the detection of these precancerous lesions. This allows for early intervention and better patient outcomes.³⁰

In addition to BRCA1/2, many other genes are now known to contribute to the development of breast and ovarian cancer. These genes include PALB2, MSH2, CDH1, BARD1, NF1, BRIP1, RAD51D, STK11, CHEK2, ATM, MSH6, PMS2, MLH1, EPCAM, and RAD51C. The efficacy of rrBSO in individuals with these gene mutations is also being investigated. Recommendations for rrBSO based on genetic analysis are given in Table 1. This includes genes for which rrBSO is recommended, as well as those for which rrBSO is not recommended alone, but should be considered in conjunction with family history for risk analysis and decision making.

3. Opportunistic Risk-Reducing Surgery

Opportunistic salpingectomy (OS) is the prophylactic removal of the fallopian tubes during pelvic surgery in patients with an average risk of developing epithelial cancer of the ovaries, fallopian tubes or peritoneum. Retrospective studies have consistently shown that tubal ligation reduces the risk of developing epithelial ovarian cancer, particularly endometrioid and clear cell histotypes, possibly by preventing the passage of endometriotic or endosalpingiotic cells.³¹ A meta-analysis of three trials with an average follow-up of 18 to 36 years evaluated the effect of bilateral salpingectomy on the prevention of epithelial ovarian cancer (EOC). Patients who underwent prophylactic bilateral salpingectomy were almost 50% less likely to develop EOC than those who did not undergo salpingectomy (odds ratio 0.51, 95% CI 0.35 to 0.75). The absolute rate of EOC was similar in both groups, 0.8% for salpingectomy and 0.7% for no salpingectomy.³² The evaluation of the role of OS in the prevention of epithelial ovarian cancer requires a large number of patients to undergo OS for primary prevention, with long follow-up periods to observe a reduction in the incidence of ovarian cancer below the expected norms. Opportunistic salpingectomy for primary prevention of ovarian cancer can be recommended in patients who are seeking surgical sterilisation or planning to undergo hysterectomy for other reasons, based on retrospective data. Patients should be informed that spontaneous pregnancy is not possible after bilateral salpingectomy and that the procedure is irreversible.³³

4. Prophylactic Uterine Surgery

A significant association between BRCA mutations and endometrial cancer has been demonstrated in recent studies, with 4.3% of women with endometrial cancer carrying BRCA mutations.³³ A large cohort study of families with BRCA1/2 mutations showed a 2.83-fold increased risk of any endometrial cancer and a 9.77-fold increased risk of serous endometrial cancer compared with the general population.³⁴

Prophylactic hysterectomy is therefore a consideration and can be performed by laparotomy, laparoscopy or transvaginal approaches, often in conjunction with rrSO. A population-based Australian study showed that hysterectomy combined with rrSO significantly reduced all-cause mortality (Hazard Ratio (HR) .69; 95% CI .53 to .89; $p < 0.005$), particularly in premenopausal women (HR .45; 95% CI .25 to .79; $p < 0.006$), and breast cancer-specific mortality (HR .43; 95% CI .24 to .79; $p < 0.006$).³⁵ However, the current evidence is not sufficient to make a general recommendation for prophylactic hysterectomy alone for the prevention of serous endometrial cancer in

women with a BRCA mutation. Further trials and long-term data are needed to establish definitive guidelines.

Lynch syndrome, the most common cause of hereditary colorectal cancer (CRC), significantly increases the risk of other malignancies, including endometrial and ovarian tumors. Therefore, prophylactic hysterectomy combined with bilateral salpingo-oophorectomy (BSO) is recommended.³⁶ There is strong evidence in support of this recommendation. A large prospective cohort study of 315 patients with Lynch syndrome found that none of the patients undergoing prophylactic hysterectomies had endometrial cancer, whereas the rate was 33%. In addition, none of the patients who underwent BSO developed ovarian cancer, compared with an incidence of 5% in the control group.³⁷ The American College of Obstetrics and Gynaecology, the SGO and the American College of Gastrointestinal Surgeons recommend 40 to 45 years, while the American Society of Clinical Oncology and the European Society for Medical Oncology recommend 35 years.³⁸⁻⁴¹ NCCN guidelines recommend that total hysterectomy be considered based on individual factors such as desire to have children, comorbid conditions, family history, and genetic mutations, but do not specify a specific age.⁴²

Risk-reducing surgery for gynecological cancers can be performed laparoscopically, robotically, abdominally or vaginally. The choice of the most appropriate approach should be an individual one, with consideration of the patient's specific circumstances, and should be discussed in detail with the patient. Minimally invasive techniques, such as laparoscopic and robotic surgery, are preferable for patients who meet the relevant criteria. They tend to offer advantages such as shorter recovery times and lower complication rates. To ensure optimal outcomes, it is important to tailor the surgical approach to each individual patient.

5. Conclusion

In the prevention of gynecological cancers, risk-reducing surgeries play a crucial role for high-risk patients, particularly in reducing the incidence of fallopian tube, peritoneal, ovarian, and endometrial cancers. For BRCA1 mutation carriers, risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy (rrBSO) is recommended between the ages of 35-40, and for BRCA2 mutation carriers, between the ages of 40-45. Following these surgical interventions, the onset of early menopause and associated side effects should be considered, and hormone replacement therapy (HRT) should be carefully planned, taking individual risk factors into account. Additionally, other surgical approaches, such as opportunistic salpingectomy, have shown potential benefits in reducing the risk of epithelial ovarian cancer; however, further data are needed to confirm their long-term efficacy.

For individuals with Lynch syndrome mutations, prophylactic hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy (BSO) are recommended after childbearing is complete, typically after the age of 35-40. These surgical interventions significantly reduce the risk of endometrial and ovarian cancers.

It is also essential to provide genetic counseling services for patients at high risk for hereditary cancers, ensuring that personalized risk reduction strategies are developed based on the results of genetic testing.

Conflict of interest
None to declare.
Funding
None to declare.
Acknowledgments
None to declare.
Author contributions:

BET: Conception and design of the study, acquisition-analysis-interpretation of data, writing

UA: Conception and design of the study, acquisition-analysis-interpretation of data, writing, review and editing

REFERENCES

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834
2. Iijima M, Banno K, Okawa R, et al. Genome-wide analysis of gynecologic cancer: The Cancer Genome Atlas in ovarian and endometrial cancer. *Oncol Lett.* 2017;13(3):1063-1070. doi:10.3892/ol.2017.5582
3. NCCN Guidelines. Available online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf (accessed on 20 November 2022)
4. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaz GM, et al, eds. *Seattle: GeneReviews: University of Washington*; 1993.
5. Conte C, Pelligra S, Sarpietro G, et al. Hereditary Women's Cancer: Management and Risk-Reducing Surgery. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(2):300. doi:10.3390/medicina59020300
6. Evans O, Gaba F, Manchanda R. Population-based genetic testing for Women's cancer prevention. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2020;65:139-153. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.007>
7. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Jama.* 2017;317(23):2402-2416. doi:10.1001/jama.2017.7112
8. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Womens Health.* 2014;14:150. doi:10.1186/s12905-014-0150-5
9. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA.* 2000;283(17):2260-5. doi:10.1001/jama.283.17.2260
10. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003;72(5):1117-30. doi:10.1086/375033
11. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science.* 2003;302(5645):643-6. doi:10.1126/science.1088759
12. Daly MB, Pal T, Berry MP, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(1):77-102. doi:10.6004/jnccn.2021.0001
13. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1331-7. doi:10.1200/jco.2007.13.9626
14. Society of Gynecologic Oncologists Clinical Practice Committee Statement on Prophylactic Salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol.* 2005;98(2):179-81. doi:10.1016/j.ygyno.2005.05.002
15. Kurman RJ, Shih Ie M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(3):433-43. doi:10.1097/PAS.0b013e3181cf3d79
16. Kwon JS, Tinker A, Pansegrau G, et al. Prophylactic salpingectomy and delayed oophorectomy as an alternative for BRCA mutation carriers. *Obstet Gynecol.* 2013;121(1):14-24. doi:10.1097/aog.0b013e3182783c2f
17. Lugo Santiago N, Smith E, Cox M, et al. Ovarian Cancer After Prophylactic Salpingectomy in a Patient With Germline BRCA1 Mutation. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):1270-4. doi:10.1097/aog.0000000000003864
18. SGO clinical practice statement: Salpingectomy for ovarian cancer prevention. Available at: www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/sgo-clinical-practice-statement-salpingectomy-for-ovarian-cancer-prevention/ (Accessed on December 11, 2019).
19. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, version 3.2024. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1503> (Accessed on April 17, 2024).
20. Dowdy SC, Stefanek M, Hartmann LC. Surgical risk reduction: prophylactic salpingo-oophorectomy and prophylactic mastectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1113-23. doi:10.1016/j.ajog.2004.04.028
21. Kauff ND, Barakat RR. Surgical risk-reduction in carriers of BRCA mutations: where do we go from here? *Gynecol Oncol.* 2004;93(2):277-9. doi:10.1016/j.ygyno.2004.03.016
22. Alvarado-Cabrero I, Young RH, Vamvakas EC, Scully RE. Carcinoma of the fallopian tube: a clinicopathological study of 105 cases with observations on staging and prognostic factors. *Gynecol Oncol.* 1999;72(3):367-79. doi:10.1006/gy.1998.5267
23. Sherman ME, Piedmonte M, Mai PL, et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: primary results from Gynecologic Oncology Group Trial GOG-0199. *J Clin Oncol.* 2014;32(29):3275-83. doi:10.1200/jco.2013.54.1987
24. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama.* 2019;322(7):652-65. doi:10.1001/jama.2019.10987
25. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2002;346(21):1609-15. doi:10.1056/NEJMoa020119
26. Paley PJ, Swisher EM, Garcia RL, et al. Occult cancer of the fallopian tube in BRCA-1 germline mutation carriers at prophylactic oophorectomy: a case for recommending hysterectomy at surgical prophylaxis. *Gynecol Oncol.* 2001;80(2):176-80. doi:10.1006/gy.2000.6071
27. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(2):80-7. doi:10.1093/jnci/djn442
28. Chai X, Domchek S, Kauff N, Rebbeck T, Chen J. RE: Breast Cancer Risk After Salpingo-Oophorectomy in Healthy BRCA1/2 Mutation Carriers: Revisiting the Evidence for Risk Reduction. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(9):djv217. doi:10.1093/jnci/djv217
29. Arora S, Yelikar BR, Karigoudar MH. Evaluation of SEE-FIM (Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated End) Protocol in Identifying Fallopian Tube Precursor Lesions in Women with Ovarian Tumors. *J Obstet Gynaecol India.* 2019;69(Suppl 2):153-9. doi:10.1007/s13224-018-1155-z
30. Koc N, Ayas S, Arinkan SA. Comparison of the Classical Method and SEE-FIM Protocol in Detecting Microscopic Lesions in Fallopian Tubes with Gynecological Lesions. *J Pathol Transl Med.* 2018;52(1):21-7. doi:10.4132/jptm.2016.06.17
31. Garrett LA, Growdon WB, Goodman A, Boruta DM, Schorge JO, del Carmen MG. Endometriosis-associated ovarian malignancy:

a retrospective analysis of presentation, treatment, and outcome. *J Reprod Med.* 2013;58(11-12):469-76.

32. Yoon SH, Kim SN, Shim SH, Kang SB, Lee SJ. Bilateral salpingectomy can reduce the risk of ovarian cancer in the general population: A meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2016;55:38-46. doi:10.1016/j.ejca.2015.12.003

33. Pölcher M, Hauptmann S, Fotopoulou C, et al. Opportunistic salpingectomies for the prevention of a high-grade serous carcinoma: a statement by the Kommission Ovar of the AGO. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(1):231-4. doi:10.1007/s00404-015-3697-y

34. de Jonge MM, de Kroon CD, Jenner DJ, et al. Endometrial Cancer Risk in Women With Germline BRCA1 or BRCA2 Mutations: Multicenter Cohort Study. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(9):1203-11. doi:10.1093/jnci/djab036

35. Obermair A, Youlden DR, Baade PD, Janda M. The impact of risk-reducing hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy on survival in patients with a history of breast cancer--a population-based data linkage study. *Int J Cancer.* 2014;134(9):2211-22. doi:10.1002/ijc.28537

36. Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA.* 2012;308(15):1555-65. doi:10.1001/jama.2012.13088

37. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354(3):261-9. doi:10.1056/NEJMoa052627

38. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):223-62; quiz 263. doi:10.1038/ajg.2014.435

39. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-society Task Force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(8):1159-79. doi:10.1038/ajg.2014.186

40. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut.* 2013;62(6):812-23. doi:10.1136/gutjnl-2012-304356

41. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol.* 2015;33(2):209-17. doi:10.1200/jco.2014.58.1322

42. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf (Accessed on April 08, 2019).

43. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, version 3.2024. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1503> (Accessed on April 17, 2024).



YAYIN KURALLARI

GENEL BİLGİLER

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi; Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nin süreli bilimsel yayın organıdır. Nisan, ağustos ve aralık aylarında olmak üzere yılda üç sayı olarak yayımlanır. Tıbbin her dalı ile ilgili olabilecek retrospektif, prospektif veya deneysel araştırma, (davetli) derleme, olgu sunumu, editöryal yorum / tartışma, editöre mektup, tıbbi ve cerrahi tedavi teknikleri, tıbbi kitap değerlendirmeleri ve tıp gündemini belirleyen güncel konuları yayımlayan, ulusal ve uluslararası tüm tıp camiasına ulaşmayı hedefleyen bilimsel bir dergidir.

AMAÇ VE KAPSAM

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi; Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nin süreli bilimsel yayın organı olup 1966 yılında yayın hayatına başlamıştır. Nisan, ağustos ve aralık aylarında olmak üzere yılda üç sayı olarak yayımlanır.

Tıbbin her dalı ile ilgili olabilecek retrospektif, prospektif veya deneysel araştırma, (davetli) derleme, olgu sunumu, editöryal yorum / tartışma, editöre mektup, tıbbi ve cerrahi tedavi teknikleri, tıbbi kitap değerlendirmeleri ve tıp gündemini belirleyen güncel konuları yayımlayan, ulusal ve uluslararası tüm tıp camiasına ulaşmayı hedefleyen, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan açık erişimli bilimsel bir dergidir.

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, kapsam olarak tıbbin her dalı ile ilgili retrospektif, prospektif veya deneysel araştırma, (davetli) derleme, olgu sunumu, editöryal yorum / tartışma, editöre mektup, tıbbi kitap değerlendirmeleri yayımlayan bilimsel, uluslararası hakemli bir dergidir.

Derginin yazım kurallarına göre gönderilen çalışmalar TÜBİTAK-DERGİPARK online yayın platformu üzerinden kabul edilmektedir. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Yayımlanmak için gönderilen makalelerin daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir.

Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise editör ve en az iki danışmanın incelemesinden geçip gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır.

Amacımız, bilime katkı yapmaya çalışan değerli araştırmacılarımızın yoğun emeklerinin eseri olan çalışmalarının karar verme ve yayımlanma sürecini en kısa sürede sonuçlandırmaktır. Dergimizin bilimsel kalitesini yükseltmek için yazar, hakem ve okuyucularımızın değerli görüş, öneri, bildirim ve yapıcı eleştirilerine açık olduğumuzu, bunlara gereken hassasiyeti gösterdiğimizi bildiririz.

AÇIK ERİŞİM VE MAKALE DEĞERLENDİRME

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, açık erişimli bir dergidir.

Dergi, elektronik ortamda online olarak yayımlanan sayılara ve sayı içeriğinde yer alan makalelerin tam metinlerine, yayımlandığı anda ücretsiz erişim sağlar.

Dergi, tüm kullanıcılara makalelerin tam metinlerini okuma, indirme, kopyalama, dağıtma, yazdırma, arama veya bağlantı verme, dizine eklemek için tarama, veri olarak yazılıma aktarma veya başka herhangi bir yasal amaç için kullanma izni verir.

Yazar(lar)dan yazılarının yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

Okuyucular dergi içeriğini akademik veya eğitsel kullanım amaçlı olarak ücretsiz indirebilirler.

Dergi herkese, her an ücretsizdir. Bunu sağlayabilmek için dergi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nin fiziksel imkanlarından, DERGİPARK bilimsel dergi yayın platformunun ücretsiz makale değerlendirme ve online yayın sisteminden ve editörlerin ve hakemlerin süregelen gönüllü çabalarından yararlanmaktadır.

BİLİMSEL SORUMLULUK

Yayımlanmak üzere gönderilen çalışmalarda ismi yer alan tüm yazarların akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Yazar olarak belirlenen isim aşağıdaki özelliklerin tamamına sahip olmalıdır.

*Makaledeki çalışmayı planlamalı veya yapmalı,

*Makaleyi yazmalı veya revize etmeli,

*Son halini kabul etmelidir.

Çalışmaların bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Gönderilen tüm çalışmalarda, yazarların çalışmaya verdiği katkılar açıkça belirtilmiş olmalıdır. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu'nun (International Committee of Medical Journal Editors) standartlarını uygulamayı kabul etmiştir. Yazarlar "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication)"daki yazarlık kriterlerini karşılamalıdır. Bu konudaki bilgiye www.icmje.org adresinden ulaşılabilir.

ETİK SORUMLULUK

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi' ne gönderilen çalışmaların etik ve bilimsel standartlara uygun olması gerekmektedir. Yayımlanan makalelerin bilimsel, etik ve hukuki sorumlulukları yazar(lar)a ait olup editör, editörler kurulu ve yayın kurulu üyelerinin görüşlerini yansıtmaz.

Dergi, yayımladığı makalelerde, konu ile ilgili en yüksek etik ve bilimsel standartlarda olması ve ticari kaygılar olmaması şartını **gözetmektedir**. Bu çerçevede herhangi bir ticari ürün reklamına yer vermemektedir. Editörler ve yayın kurulu, yayımlanan makalelerde yer verilen ticari ürünlerin özellikleri ve açıklamaları konusunda hiçbir garanti vermemekte ve sorumluluk kabul etmemektedir.

Yayımlanmak için gönderilen çalışmaların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Eğer çalışmada daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise çalışmanın sorumlu yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu çalışmada belirtmek zorundadır. Dergiye gönderilen çalışma biçimsel esaslara ve gönderildiği dilin yazım kurallarına uygun ise editör / alan editörü ve en az iki danışmanın incelemesinden geçip gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır.

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalar dahil, tüm prospektif ve retrospektif çalışmalar ile yürürlükteki mevzuat gereği etik kurul onayı alınması gereken diğer çalışmalar için Etik Kurul Onayı alınmalı ve yazının "Gereç ve Yöntem" bölümünde Etik Kurul Onayının alındığı kurum, onay numarası ve alındığı tarih (gün-ay-yıl) belirtilmelidir. Dergi, insan ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklarasyonu Prensipleri' ne uygunluk (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>) ilkesini kabul eder. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlar, çalışmanın "Gereç ve Yöntemler" bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, etik kurul onayı ve çalışmaya katılmış insanlardan "Bilgilendirilmiş rıza (informed consent)" aldıklarını belirtmek zorundadırlar.

Çalışmada 'hayvan' ögesi kullanılmış ise yazarlar, çalışmanın "Gereç ve Yöntemler" bölümünde, "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (<https://www.nap.edu/catalog/5140/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals/>)" prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve hayvan deneyleri etik kurulu onayı aldıklarını belirtmek zorundadırlar.

Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan "Bilgilendirilmiş rıza (informed consent)" alınmalı ve çalışma içinde bu durum belirtilmelidir. Kişisel Verilerin Korunması Hakkında Kanun Çerçevesinde onam alınması ve yetkili merciler tarafından talep edilmesi halinde sunulması, yazarların sorumluluğundadır.

Eğer çalışmada doğrudan veya dolaylı ticari bağlantı ya da çalışma için maddi destek alınan kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma ile hiçbir ticari ilişkilerinin olmadığını veya bir ilişkileri varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar, vb), editöre sunum sayfasında bildirmek zorundadır. Çalışmaların etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

İNTİHAL TARAMASI



TELİF HAKKI FORMU

...../...../20

Makale Başlığı:

.....
.....

Sayın Editör,

Yayınlanması dileğiyle Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi'ne gönderdiğimiz makalenin yazarları olarak;

Bu çalışmanın:

1. Bilimsel etik ve sorumluluğunun bize ait olduğunu,
2. Daha önce yurtiçinde veya yurtdışında Türkçe veya yabancı bir dilde yayınlanmadığını
3. Başka bir yayın organına yayınlanmak üzere gönderilmediğini
4. Yayın için kabulü halinde Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 (CC-BY-NC-SA) Uluslararası Lisansı altında lisanslanacağını kabul ediyoruz

1.

İmza:

Yazışma Adresi :

Tel: Faks :

e-posta :

2.

İmza:

Yazışma Adresi :

Tel: Faks :

e-posta :

3.

İmza:

Yazışma Adresi :

Tel: Faks :

e-posta :

4.

İmza:

Yazışma Adresi :

Tel: Faks :

e-posta :

5.

İmza:

Yazışma Adresi :

Tel: Faks :

e-posta :



TELİF HAKKI FORMU

6.

İmza:

Yazışma Adresi :

Tel: Faks :

e-posta :

7.

İmza:

Yazışma Adresi :

Tel: Faks :

e-posta :

8.

İmza:

Yazışma Adresi :

Tel: Faks :

e-posta :

9.

İmza:

Yazışma Adresi :

Tel: Faks :

e-posta :

10.

İmza:

Yazışma Adresi :

Tel: Faks :

e-posta :

11.

İmza:

Yazışma Adresi :

Tel: Faks :

e-posta :

12.

İmza:

Yazışma Adresi :

Tel: Faks :

e-posta :



COPYRIGHT FORM

...../...../20

Article Title:

.....
.....

Dear Editor,

As the authors of the article we sent to Ankara Education and Research Hospital Medical Journal with the hope of publication;

We accept and declare about this study that;

1. Scientific ethics and responsibility belong to us,

2. Previously not published at home or abroad in Turkish or foreign languages

3. Not to be submitted to another publication for publication

4. Will be Licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 (CC-BY-NC-SA) International Licence if accepted for publication.

1.

Signature:

Address:

Phone: Fax:

e-mail:

2.

Signature:

Address:

Phone: Fax:

e-mail:

3.

Signature:

Address:

Phone: Fax:

e-mail:

4.

Signature:

Address:

Phone: Fax:

e-mail:

5.

Signature:

Address:

Phone: Fax:

e-mail:



COPYRIGHT FORM

6.

Signature:

Addressi:

Phone: Fax:

e-mail:

7.

Signature:

Addressi:

Phone: Fax:

e-mail:

8.

Signature:

Addressi:

Phone: Fax:

e-mail:

9.

Signature:

Addressi:

Phone: Fax:

e-mail:

10.

Signature:

Addressi:

Phone: Fax:

e-mail:

11.

Signature:

Addressi:

Phone: Fax:

e-mail:

12.

Signature:

Addressi:

Phone: Fax:

e-mail:



YAYIN KURALLARI

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi intihale sıfır tolerans politikası izlemektedir. Bu politikanın bir sonucu olarak Dergiye gönderilen tüm çalışmalar yazarları tarafından lisanslı bir uygulama (iThenticate ya da Turnitin) ile taranmalı ve benzerlik raporu makale dosyaları ile birlikte sisteme yüklenmelidir. Kabul edilebilir benzerlik oranı %20' nin altıdır. Belirlenen oranın üzerinde benzerliğe sahip yazılar değerlendirilmeye alınmadan reddedilir.

EPİDEMİYOLOJİK VE İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel inceleme yapılan tüm retrospektif, prospektif ve deneysel araştırma makaleleri dergiye gönderilmeden önce biyoistatistik incelemelerin geçerliliği ve gücü açısından değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir. Editörler, gerekli gördükleri takdirde istatistiksel incelemeye ait ham verileri isteme haklarını saklı tutarlar

YAZIM DİLİ YÖNÜNDE DEĞERLENDİRME

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Türkçe çalışmalarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya "https://sozluk.gov.tr/" adresinde yer alan çevrimiçi sözlük esas alınmalıdır. Varsa ilgili branş derneklerinin kendi terim sözlükleri de kullanılabilir. İngilizce çalışmalar ve İngilizce özetler, dergiye gönderilmeden önce İngilizce dil uzmanı ve/veya ana dili İngilizce olan (native speaker) bir kişi tarafından değerlendirilmelidir. Çalışmayı, İngilizce yönünden değerlendiren kişi yazarlardan biri değil ise bu kişinin ismi makalenin sonunda bulunan "Teşekkür (Acknowledgement)" bölümünde belirtilmelidir. Dergimize yayımlanmak üzere gönderilen ve değerlendirme sonucunda yayıma kabul edilen çalışmalarda yazım ve dilbilgisi hatalarının yazarlar tarafından düzeltilmesi gerekmektedir. Beraber, gerek gördüğü takdirde, çalışmanın bilimsel içeriğine dokunmadan, redaksiyon komitesi tarafından ayrıca düzeltilebilir. Yazarlar bu düzeltmeleri kabul etmiş sayılırlar.

MAKALE DEĞERLENDİRME SÜRECİ

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi'ne gönderilen çalışmalardan yayımlanabilir olduğu düşünülenler sıkı bir double-blind peer review sürecinden geçirmektedir.

Dergiye yayımlanması dileğiyle gönderilen her çalışma, yazım kurallarına uygunluk açısından bir ön inceleme tabi tutulmaktadır. Ön incelemeden geçen çalışmalara konusuna uygun olarak bir alan editörü belirlenir ve çalışma bu editöre yönlendirilir.

İlgili Alan editörü çalışmaya en az iki hakem atayarak çalışmanın bilimsel değerlendirme sürecini başlatır. Hakem seçimi çalışmanın konusuna göre yapılır. Çalışmada yer alan yazarlarının kimlikleri, çalıştıkları kurumlar ve çalışmanın yapıldığı kurum/kurumlar hakemlerden gizli tutulmaktadır. Hakemler, dolduracakları "makale değerlendirme formu" ile alan editörlerine, çalışmanın bilimsel değeri, metodolojisi, istatistiksel değerlendirmelerin yerindeliği, verilerin tartışılmasının yeterliliği ve varılan sonuçların verilerle uyumlu olup olmadığı gibi konularda kendi bilimsel görüşlerini iletirler. İstatistik açısından daha detaylı incelenmesi gerektiği düşünülen çalışmalar istatistik uzmanlarına gönderilir. İlgili Alan editörü hakem değerlendirme formlarını da kapsayan genel bir değerlendirme ile kanaatini Dergi Editörler Kurulu'na sunar.

Hakem yorumları, değerlendirmeleri, eleştirileri ve önerileri elektronik olarak çalışmanın sorumlu yazarına iletilir. Çalışmaların hakeme gönderilmesinde olduğu gibi bu süreçte de hakem kimlikleri yazara iletilmez ve gizli tutulur. Hakemler tarafından istenen düzeltmelerin yapılması için yazarlara geri gönderilen çalışmalarda Derginin daha önceden ilan ettiği süre içinde gerekli düzeltmelerin yapılarak, yeniden değerlendirmeye sunulması beklenir.

İstenen düzeltmelerin yapılması için geri gönderilen çalışmaların takip sorumluluğu yazarlara aittir. Hakem önerileri doğrultusunda düzeltilip derginin belirlediği süre içinde sisteme yüklenmeyen çalışmalar reddedilecektir.

YAYIN PLATFORMU

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, elektronik ortamda TÜBİTAK-DERGİPARK online bilimsel dergi yayıncılık platformu üzerinden yayımlanmaktadır.

Derginin web adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/aeahd>

Dergiye çalışma gönderimi ve süreç takibi DERGİPARK sistemi üzerinden yürütülmektedir. Çalışma gönderebilmek için öncelikle DERGİPARK platformuna üye olunmalıdır.

Derginin yayın kurallarına <https://dergipark.org.tr/tr/pub/aeahd/writing-rules> adresinden elektronik olarak ulaşılabilir.

Çalışmanın DERGİPARK' a yüklenmesini takiben, Derginin e-posta adresine de makalenin DERGİPARK ID numarası ve başlığını da içeren bir bilgilendirme e-postası gönderilmesi gerekmektedir.

İletişim için e-posta adresi: ankarahastanesidergisi@gmail.com

YAYIN HAKKI

Ankara Eğitim ve araştırma Hastanesi Tıp Dergisi' nde yayımlanan makaleler, Creative Commons Atıf – Gayri Ticari-Aynı Lisansla Paylaş 4.0 (CC BY-NC-SA 4.0) Uluslararası Lisansı altında lisanslanmış olup lisans şartlarına uygun şekilde paylaşılmasına izin verilmiştir. Dergide yayımlanan çalışmalar, ticari olmamak, uygun bir şekilde atıf vermek, ve yukarıda belirtilen lisanslama koşullarına uymak kaydı ile kullanılabilir, kopyalanabilir, çoğaltılabilir ve uyarlanabilir. Yayımlanan çalışmalarda yer alan düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez.

Yazarlar, "Yayın Hakları Formu" nu doldurup, çalışma ile birlikte göndermelidirler. Yayın Hakları Formu olmadan gönderilen çalışmalar değerlendirilmeye alınmayacaktır.

YAZI ÇEŞİTLERİ

Dergiye yayımlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri şu şekildedir.

EDİTÖRDEN:

Dergide yayımlanarak bilimsel çevrelere ulaştırılmasına gerek görülen editör, editör yardımcısı ya da davetli yazar (lar) tarafından kaleme alınan kısa yazılardır.

MAKALE YORUMU:

Yayımlanan orijinal araştırma makaleleri ile ilgili olarak araştırmacının yazarlarından olmayan, araştırma konusunun uzmanı farklı bir bilim insanı tarafından yapılan değerlendirmedir.

ÖZGÜN ÇALIŞMA:

Prospektif ya da retrospektif her türlü deneysel ve klinik çalışmalar yayımlanabilmektedir.

Özgün çalışmalar aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır:

Özet (Abstract): Türkçe ve İngilizce olarak ayrı ayrı en fazla 300 kelime içermelidir. Amaç (aim), gereç ve yöntem (material and method), bulgular (results), sonuç (conclusion) bölümlerinden oluşmalıdır.

Anahtar Kelimeler (Keywords): Türkçe ve İngilizce olmak üzere en az 3, en fazla 5 kelimedenden oluşmalı, Medical Subject Headings (MeSH)' e uygun olarak verilmelidir.

Giriş (Introduction): çalışmanın kısa ve anlaşılır şekilde amacının açıklandığı kısımdır.

Gereç ve Yöntem (Material and Method): Çalışmada kullanılan gereç, yöntem, istatistik değerlendirme vb nin detaylı şekilde açıklandığı kısımdır. Etik kurul onayı



YAYIN KURALLARI

alınması gereken çalışmalar için etik kurul onayının alındığı kurum, tarih ve sayısı açık bir şekilde bu kısımda belirtilmelidir. Etik kurul onayı / bilgilendirilmiş onam formu olmayan yazılar değerlendirilmeye alınmadan reddedilecektir.

Bulgular (Results): Çalışmada elde edilen bulguların detaylı şekilde açıklandığı kısımdır

Tartışma (Discussion): Elde edilen bulguların güncel literatür eşliğinde tartışıldığı kısımdır.

Sonuç (Conclusion): Elde edilen bulgular ve tartışma sonunda yazarların vardığı sonucun açıklandığı kısımdır.

Teşekkür (Acknowledgements): Çalışmaya katkıda bulunmakla beraber yazarlar içinde yer almayan kişilerle çalışmada katkısı olan kurum ve kuruluşların açıklandığı ve kendilerine teşekkür edilen kısımdır. Çalışmada herhangi bir kişi, kurum ya da kuruluştan maddi destek sağlanmış ise bu bölümde belirtilmelidir. Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması olup olmadığı da bu bölümde açıklanmalıdır.

Kaynaklar (References): Makale içinde geçiş sırasına göre tüm kaynakların verildiği kısımdır.

DERLEME:

Dergi sadece davetli derleme kabul etmektedir. Editörler kurulu tarafından belirlenen tıbbi bir konuda en son tıbbi gelişmeleri de kapsayacak şekilde davet edilen yazar ya da yazarlar tarafından hazırlanır. Yazar / yazarların ilgili konu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedenidir. Derleme makalelerinin yapısı aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır:

Özet (Abstract): Türkçe ve İngilizce olarak ayrı ayrı en fazla 250 kelime içermelidir. Derleme makalelerin özetlerinde bölüm olması zorunlu değildir.

Anahtar Kelimeler (Keywords): Türkçe ve İngilizce olmak üzere en az 3, en fazla 5 kelimedenden oluşmalı, MeSH İndeksine uygun olarak verilmelidir.

Temel bölümler ardışık olarak numaralandırılmalıdır. Alt bölümler 1.1, 1.2 gibi alt başlıklarla belirtilmelidir. Derlemelerin başlıkları içerdikleri konuyu açıklayıcı olmalıdır.

Kaynaklar (References): Makale içinde geçiş sırasına göre tüm kaynakların verildiği kısımdır.

OLGU SUNUMU:

Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık ya da yenilik gösteren olguların sunulduğu makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır. Olgu sunumlarının yapısı aşağıdaki gibi olmalıdır:

Özet (Abstract): Türkçe ve İngilizce olarak ayrı ayrı en fazla 150 kelime içermelidir. Bölümsüz olmalıdır.

Anahtar Kelimeler (Keywords): Türkçe ve İngilizce olmak üzere en az 3, en fazla 5 kelimedenden oluşmalı, MeSH İndeksine uygun olarak verilmelidir.

Giriş (Introduction): Olgunun sunum gerekçesinin kısaca belirtildiği, tanı, tedavi, laboratuvar verilerinin detaylı olarak açıklandığı kısımdır.

Tartışma (Discussion): Olgunun tartışıldığı kısımdır.

Kaynaklar (References): En fazla 12 tane olmalıdır.

Olgu sunumunda sunulan hastalardan (18 yaşından küçükler için yasal vasisinden) "bilgilendirilmiş onam formu (informed consent)" alınmalı ve çalışma içeriğinde belirtilmelidir.

EDİTÖRE MEKTUP:

Son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili olarak, okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren en fazla 500 kelimelik yazılardır. Başlık ve özet bölümleri yoktur. Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır. Hangi makaleye (sayı, tarih verilerek) ithaf olunduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu, adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar) tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

TIBBİ EĞİTİM:

Güncel tıbbi konularda okuyucuya mesaj veren son klinik ve laboratuvar uygulamaların da desteklediği bilimsel makalelerdir. Yapısı aşağıdaki gibi olmalıdır:

Özet (Abstract): Türkçe ve İngilizce olarak ayrı ayrı en fazla 150 kelime içermelidir.

Temel bölümler ardışık olarak numaralandırılmalıdır. Alt bölümler 1.1, 1.2 gibi alt başlıklarla belirtilmelidir.

Kaynaklar (References)

TIBBİ KİTAP DEĞERLENDİRMELERİ:

Güncel değeri olan ulusal veya uluslararası kabul görmüş kitapların değerlendirmeleridir.

YAZIM KURALLARI

Yazım kurallarına uygun olmayan çalışmalar değerlendirmeye alınmayacaktır. Derginin yazım kurallarına uygun taslak formlara

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/aeahtd/writing-rules> adresinden ya da Derginin basılı halinin son kısmından ulaşılabilir. Dergiye yayınlanması için gönderilen çalışmalarda aşağıdaki biçimsel esaslara uyulmalıdır.

Çalışma, PC uyumlu bilgisayarlarda Microsoft Word Programı ile "Times New Roman" yazı formatında, 11 punto büyüklüğünde ve 1,5 satır aralığı verilerek yazılmalıdır. Özgün araştırma çalışmalarının toplam uzunluğu 5000 kelimeyi geçmemelidir.

Çalışmalar, Derginin internet sitesinde "formlar" kısmında, basılı halinde son sayfalarında yer alan "çalışma gönderimi için son kontrol listesi" ne göre kontrol edildikten sonra sisteme yüklenmelidir.

Editöre Sunum Sayfası:

Çalışmadan ayrı bir sayfa olarak "editöre sunum" başlığı ile gönderilmelidir. Gönderilen çalışmanın kategorisi, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri, çalışma İngilizce ise İngilizce yönünden kontrolünün, araştırma makalesi ise biyoistatistiksel kontrolünün yapıldığı belirtilmelidir. Örnek sayfaya Derginin internet sitesinde "formlar" kısmından ya da Derginin basılı halinin son sayfalarından ulaşılabilir.

Başlık Sayfası:

Çalışmadan ayrı bir sayfa olarak "başlık sayfası" başlığı ile gönderilmelidir. Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce), tüm yazarların ad- soyadları, kurumları, ORCID numaraları, telefon numaraları, e-posta ve yazışma adresleri belirtilmelidir. Başlık sayfasında sorumlu (başlıca) yazar belirtilmelidir. Çalışma daha önce herhangi bir bilimsel toplantıda sunulmuş ise tebliğ yeri ve tarihi belirtilmelidir. Örnek sayfaya Derginin internet sitesinde "formlar" kısmından ya da Derginin basılı halinin son sayfalarından ulaşılabilir.

Özetler:

Yazı çeşitleri bölümünde belirtilen şekilde Türkçe ve İngilizce hazırlanarak, makale metni ile birlikte gönderilmelidir.

Anahtar Kelimeler:

En az 3, en fazla 5 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Anahtar kelimeler 'Medical Subject Headings (MeSH)' e uygun olarak verilmelidir (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Anahtar kelimeler özet sayfasının en alt kısmında yer almalıdır.



YAYIN KURALLARI

Kısaltmalar:

Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir ve tüm metin boyunca aynı kısaltmalar kullanılır. Uluslararası kabul görmüş kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" kaynağına başvurulabilir.

Özet kısmında kısaltma kullanılamaz.

Herkes tarafından genel kabul görmüş ve kısaltma hali ile kullanılan kelimeler (DNA, RNA vb.) açık hali verilmeden de kullanılabilir.

Şekil, Resim, Tablo ve Grafikler:

Şekil, resim, tablo ve grafikler çalışmada işleniş sırasına uygun olarak numara verilip, kaynaklar kısmından sonra her biri ayrı sayfada olmak üzere gönderilmelidir. Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmelidir. Şekil ve resimler için altında, tablo ve grafikler için üstünde olacak şekilde açıklamaları eklenmelidir.

Çalışmanın Word dosyasına eklenecek şekil, resim, tablo ve grafik, 1 MB dan büyük ise, ayrı bir jpg dosyası olarak ta sisteme eklenebilir. Bu durumda, jpg dosyasına, çalışmanın Word şeklinin içinde geçen numaralara göre isim verilmelidir. Baskı kalitesinde standardın sağlanabilmesi için şekil, resim, tablo ya da grafiklerin en az 300 dpi çözünürlükte hazırlanarak sisteme eklenmesi gerekmektedir.

Şekil, resim, tablo ve grafiklerde kullanılan kısaltmalar ilgili görselin açıklamasında belirtilmelidir.

Şekil, resim ve grafikler, en fazla 16*20 cm, en az 8 cm büyüklükte olmalı ve büyütülerek ya da küçültülerek deforme edilmemiş olarak gönderilmelidir.

Daha önce başka bir yerde basılmış ya da yayımlanmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yayın hakkı sahibinden yazılı izin alınmalıdır. Bu izin şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.

Çalışma içerisinde ve eklerinde geçen uzunluk, yükseklik, hacim ölçümleri metrik ünitelerle (metre, kilogram ya da litre) ve bunların ast ve üst katları şeklinde verilmelidir. Sıcaklık ölçümleri derece santigrad (0 C), kan basıncı ölçümleri milimetre civa olarak (mmHg) belirtilmelidir. Laboratuvar değerleri International System of Units' e (SI) uygun olarak belirtilmelidir. SI karşılığı olmayan değerler metin içinde açıklanmak kaydıyla kullanılabilir.

Dört ve üzeri haneli sayılarda binlik basamaklar arasında boşluk bırakılmalıdır (Örnek: 1 000 000). Çift haneli sayılar, yazı içinde rakamla, tek haneli sayılar ise yazıyla verilmelidir. Ancak değerleri belirten ifadelerde tek haneler rakamla verilmelidir (Örnek: 1 cm). Yazı içinde ve tablolarda yüzdelik değerler virgülden sonra iki basamak, p değerleri virgülden sonra üç basamak olarak verilmelidir. Yazı, tablo ve şekillerde yer alan ondalık sayılar Türkçe yazılarda virgül ile İngilizce yazılarda nokta ile ayrılmalıdır.

Kaynaklar:

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, kaynak gösterim şekli olarak AMA standartlarını kabul etmektedir. AMA standartlarıyla ilgili detaylı bilgiye https://www.bcit.ca/files/library/pdf/bcit-ama_citation_guide.pdf adresinden ulaşılabilir.

Dergiye gönderilecek çalışmalarda kaynaklar makalede yer alış sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen sonra üstel olarak belirtilmelidir. (örnek: kaynak.1)

Çalışmaya katkı veren yazar sayısı 6 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp Türkçe kaynaklarda "ve ark.", İngilizce makalelerde "et al" eklenmelidir.

Yazarlar, kaynakların güncellik ve geçerliliğinden sorumludur.

Kongre bildirimleri ve tezler ancak çok zorunlu ise kaynak olarak gösterilebilir.

Kişisel deneyimler ve basılmamış yayınlar ancak tartışma kısmında kullanılabilir, kaynak olarak gösterilemez.

İnternet adresleri tek başına kaynak olarak gösterilemez (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/aeahtd> gibi).

Elektronik ortamda yayımlanmış makaleler ilgili makalenin web adresi ve alıntı yapıldığı tarih belirtilerek kaynak gösterilebilir. Elektronik ortamdaki kaynak kitaplar için de aynı kurallar geçerlidir.

Kaynakların yazımı için örnekler (Noktalama işaretlerine lütfen dikkat ediniz):

Makale için;

Yazar (lar) ın soyad (lar) ı ve isim (ler) inin baş harf (ler) i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayı, sayfa numarası belirtilmelidir. Varsa DOI ve /veya PMID numarası belirtilebilir (zorunlu değildir)

Alti ve daha fazla yazar varsa: Wells CR, Townsend JP, Pandey A, Moghadas SM, Krieger G, Singer B, et al. Optimal COVID-19 quarantine and testing strategies. Nat Commun. 2021;12(1):356. doi: 10.1038/s41467-020-20742-8. PMID: 33414470; PMCID: PMC7788536.

Alti ve daha az yazar varsa: Özcan NN, Özçam G, Koşar P, Özcan A, Başar H, Kaymak Ç. Correlation of computed tomography, magnetic resonance imaging and clinical outcome in acute carbon monoxide poisoning. Braz J Anesthesiol. 2016; 66(5): 529-32. doi: 10.1016/j. bja.2014.05.006

Kitap için;

Yazar (lar) ın soyad (lar) ı ve isim (ler) inin baş harf (ler) i, bölüm başlığı, Kitap ismi, editörün (lerin) ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar.

Türkçe yayın: Sözen TH. Bruselloz. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. Cilt 1. Sistemlere Göre İnfeksiyonlar.1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.s.636-42

Yabancı dilde yayınlanan kitaplar için: Philips SJ, Whistant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM; eds. Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Pr;1995.p.466-78

Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için;

Yazar (lar) ın /editörün soyad (lar) ı ve isim (ler) inin baş harf (ler) i, bölüm başlığı, editörün (lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Türkçe yayın: Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Önemlilik testleri. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V, editörler. Biyoistatistik. 8. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi;1998.s.76-156.

Yabancı dilde yayınlanan kitaplar için: Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. In: Solcia E, Capella C, Kloppel G, eds. Tumors of the Pancreas.2nd ed.Washington: Armed Forces Institute of Pathology. 1997.p.145-210.

Kongre bildirimleri için:

Ozsoy MH, Koca G, Dincel E, et al."Surgery and adjuvant Yttrium-90 radiosynovectomy in the treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis (DPVNS) of the knee". 5th Meeting of the European Federation of Associations of Orthopaedic Sports Traumatology (EFOST); 67pp, November 26-30, 2008, Antalya, Türkiye

Tezler için:

Karaca G. Kolon Anastomozlarında, Harmonic Scalpel, Bisturi ve Monopolar Elektrokoter Kullanılarak Yapılan Rezeksiyon Sonrası Anastomozlarda, Bu Araçların Anastomoz Sağlığı ve İyileşmesi Üzerine Etkileri. T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, Türkiye, 2010.

Elektronik ortamda yayımlanan makaleler için:

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>. Erişim tarihi:25.09.2018 (Accessed September 25,2018)

Elektronik ortamda yayımlanan kaynak kitaplar için:

Musculoskeletal MRI Atlas. Available at: <http://www.gla.med.va.gov/mriatlas/Index.html>. Erişim tarihi 25.09.2018. (Accessed September 25,2018.)



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

YAYIN KURALLARI

İLETİŞİM:

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi

Adres: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hacettepe Mah. Ulucanlar Cad. No: 89 06230 Altındağ, Ankara, TÜRKİYE

Tel: +90 312 595 3069

Faks: +90 312 363 3396

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/aeahtd>

e-posta: ankarahastanesidergisi@gmail.com

EDİTÖRE SUNUM ÖRNEĞİ

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi Editörlüğüne,

Yayımlanması dileğiyle derginize gönderdiğimiz "....." başlıklı çalışmamızın amacı;.....olup bilimsel içeriği tüm yazarlar tarafından incelenmiş ve onaylanmıştır. Çalışmanın özgün olduğunu, daha önce başka bir bilimsel dergide yayınlanmamış olduğunu ve eşzamanlı olarak bir başka dergiye gönderilmediğini, derginin yazım kurallarına göre hazırlandığını ve tüm yazar bilgilerinin ve kurumlarının güncel ve doğru olduğunu beyan ve kabul ederiz.

Çalışmamız herhangi bir kurumdan finansal destek almamıştır /..... Kurumundan finansal destek almıştır.

Çalışma ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır. Çalışmamızın tarafınızdan değerlendirilmeye alınmasını arz ederiz.

Tüm yazarlar adına
Sorumlu Yazar Adı-Soyadı
Tarih / İmza



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

GENERAL INFORMATION

Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital is the periodic scientific publication of Ankara Training and Research Hospital. It is published three times a year, in April, August, and December. Retrospective, prospective, or experimental trials, reviews, case reports, editorials, commentaries, descriptions of newly introduced medical and surgical treatment techniques, letters to the editor, and medical book reviews relevant to hot topics of medicine are all welcome.

AIM & SCOPE

Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital is the periodic scientific publication of Ankara Training and Research Hospital and started its publication life in 1966. It is published three times a year, in April, August, and December. Retrospective, prospective, or experimental trials, (invited) reviews, case reports, editorials, commentaries, descriptions of newly introduced medical and surgical treatment techniques, letters to the editor, and medical book reviews relevant to hot topics of medicine are all welcome. It is an open access scientific journal aiming to reach the medical community and publishing within the framework of unbiased and double-blind refereeing principles.

Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital is a scientific, international refereed journal that publishes retrospective, prospective or experimental research, (invited) review, case report, editorial comment / discussion, letter to the editor, medical book reviews related to every branch of medicine.

Studies submitted according to the writing rules of the journal are accepted through the TÜBİTAK-DERGİPARK online publication platform. The publication languages of the journal are Turkish and English. Articles submitted for publication must not have been previously published elsewhere or submitted for publication.

If the article sent to the journal complies with the formal principles, it is reviewed by the editor and at least two advisors and, if necessary, after the requested changes are made by the authors, it is published.

Our aim is to finalize the decision-making and publication process of the works of our valuable researchers who are trying to contribute to science as soon as possible. In order to increase the scientific quality of our journal, we declare that we are open to valuable opinions, suggestions, notifications and constructive criticisms of our authors, referees and readers, and that we show the necessary sensitivity to them.

OPEN ACCESS POLICY AND ARTICLE PROCESSING

Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital provides open access for academic publications.

The journal provides free access to the full texts of all articles immediately upon publication. The journal gives permission to all users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose.

The journal does not request any charges for article processing or article submission.

There is no charge for readers to download journal contents for their own scholarly use.

The journal is free to all at any time. To provide this the journal relies on physical resources of Ankara Training and Research Hospital and the free online article evaluation system and online publishing opportunities of DERGİPARK scientific journals publication platform, the voluntary work of the editorial team and advisory board, and the continuing support of the network of peer reviewers.

SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should meet all of the following criteria:

- Planned or performed the study,
- Wrote the paper or reviewed the study,
- Approved the final version

It is the author's responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criteria.

In all submitted studies, the contributions of the authors to the study should be clearly stated.

Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital has agreed to use the standards of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). The author(s) should meet the criteria for authorship according to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. It is available at www.icmje.org.

ETHICAL RESPONSIBILITY

Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital publishes papers conforming ethical and scientific standards. The ethical, scientific and legal responsibilities of the articles published in the journal belong to the author(s) and do not reflect the opinions of the editorial board members. The journal pays regard to the highest ethical and scientific standards and the absence of commercial concerns among the articles. This framework does not include any commercial product advertisements. The editors and editorial board do not give any guarantees and take no responsibility for the features and explanations of the commercial products included in the published articles.

Papers submitted for publication must not have been previously published elsewhere or submitted for publication. Direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and authors.

All articles are subject to review by the editor and two or more referees if they are convenient to stylistic rules and published following the revisions made by the authors if needed.

Ethics Committee Approval should be obtained for all prospective and retrospective studies, including experimental animal studies, and for other studies that require ethics committee approval in accordance with the current legislation, and in the "MATERIAL AND METHOD" section of the article, the institution, approval number and date of receipt of the Ethics Committee Approval (day-month-year) should be specified.

The Journal adheres to the principles outlined in the Helsinki Declaration (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>) and holds that all reported research involving 'Human beings' conducted by following such principles. Reports describing data obtained from research conducted on human participants must contain a statement in the "Material and Methods" section indicating approval by the ethical review board and affirmation that "Informed Consent" was obtained from each participant.

All papers reporting experiments using animals must include a statement in the "Material and Methods" section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (<https://www.nap.edu/catalog/5140/guide>)



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

de-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals) and indicate approval by the animal experiment ethical review board.

Case reports should be accompanied by "Informed Consent" whether the identity of the patient is disclosed or not. It is the author's responsibility to obtain and present consent to the authorities if requested by following the Personal Data Preservation code.

If the proposed publication has a commercial interest or a funder directly or indirectly, the author must include in the cover letter a statement indicating that the author(s) has (have) no financial or other interest in the product or explain the nature of any relation (including consultancies) between the author(s) and the manufacturer or distributor of the product. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets ethical criteria.

SCREENING FOR PLAGIARISM

Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital implements a zero-tolerance policy against plagiarism. As a result of this policy, all manuscripts submitted to the journal should be scanned by a licensed application (iThenticate or Turnitin) and the similarity report should be uploaded to the system together with the article files. Acceptable similarity rate should be below 20%. Articles with a higher similarity rate than accepted will be rejected without being evaluated.

EPIDEMIOLOGICAL AND STATISTICAL EVALUATION

All retrospective, prospective, and experimental research articles that have been statistically analyzed should be evaluated for the validity and power of biostatistical reviews before being submitted to the journal and should be specified with appropriate planning, analysis, and reporting. Editors reserve the right to request raw data for statistical analysis if they deem it necessary.

LANGUAGE

The publication languages of the Journal are Turkish and English. In Turkish manuscripts, the Turkish dictionary of the Turkish Language Association or the online dictionary at the address "<https://sozluk.gov.tr/>" should be taken as a basis. If available, the term dictionaries of the relevant branch associations can also be used. Manuscripts and **abstracts** in English should be evaluated by an English language expert and/or a native speaker before being submitted to the journal. If the person who evaluated the study in terms of English is not one of the authors, the name of this person should be mentioned in the "Acknowledgment" section at the end of the article. Although the spelling and grammatical errors in the studies submitted to our journal for publication and accepted for publication after scientific evaluation must be corrected by the authors. The manuscripts can be corrected separately by the editorial committee, if deemed necessary, without affecting the scientific content of the study. The authors are deemed to have accepted these corrections.

MANUSCRIPT EVALUATION PROCESS

Double blind peer review

Among the manuscripts submitted to the Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital, those considered to be publishable are subject to a strict double-blind peer review process.

Every manuscript sent to the journal with the wish to be published is subjected to a preliminary examination in terms of compliance with the writing rules. A field editor is determined in accordance with the subject of the manuscripts that have passed the preliminary examination and the manuscript is directed to this editor.

The relevant field editor appoints at least two reviewers to the manuscript and starts the scientific evaluation process. Reviewer selection is made according to the subject of the manuscript.

The identities of the authors, affiliations and the institution/institutions where the study was conducted are kept confidential from the reviewers. With the "article evaluation form" they will fill out, the reviewers convey their scientific opinions to the field editors on issues such as the scientific value of the study, its methodology, the appropriateness of statistical evaluations, the adequacy of discussing the data, and whether the results are compatible with the data or not. Manuscripts that are considered to be examined in more detail in terms of statistics are sent to statistics editors. The relevant field editor presents his/her opinion to the Editorial Board of the Journal with a general evaluation including the reviewer evaluation forms.

Reviewer comments, evaluations, criticisms and suggestions are electronically forwarded to the corresponding author. As with sending the manuscripts to the reviewer, the identities of the reviewers are not communicated to the author in this process and are kept confidential. For the corrections requested by the reviewers, the manuscripts sent back to the authors are expected to be re-evaluated by making the necessary corrections within the period previously announced by the Journal.

It is the responsibility of the authors to follow up on the submitted manuscripts to make the requested corrections. Manuscripts that are not corrected in line with the reviewers' suggestions and uploaded to the system within the period determined by the journal will be rejected.

PUBLICATION PLATFORM

Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital is published electronically through the TÜBİTAK-DERGİPARK online scientific journal publishing platform.

The web address of the journal: <https://dergipark.org.tr/pub/aeahtd>

Manuscript submission to the journal and process follow-up is carried out through the DERGİPARK system. To submit a study, you must first be a member of the DERGİPARK platform.

The publication rules of the journal are available electronically at <https://dergipark.org.tr/tr/pub/aeahtd/writing-rules>.

Following the upload of the manuscript to DERGİPARK, an e-mail including the DERGİPARK ID number and title of the article should be sent to the journal's e-mail address

E-mail address for communication: ankarahastanesidergisi@gmail.com

COPYRIGHT STATEMENT

Articles published in Medical Journal Ankara Training and Research Hospital are licensed under the Creative Commons Attribution – Non-Commercial-Share with Same License 4.0 (CC BY-NC-SA 4.0) International License and are allowed to be shared in accordance with the license terms. Articles published in the journal may be used, copied, reproduced and adapted, provided that they are non-commercial, attribution appropriately, and in compliance with the licensing conditions stated above. The opinions and suggestions contained in the published studies are entirely the responsibility of the authors. No copyright fee is paid for articles published in the journal.

Authors should fill in the "Copyright Form" and send it together with the manuscript. Manuscripts submitted without a Copyright Form will not be evaluated.



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

ARTICLE TYPES

The Journal publishes the following types of articles:

EDITORIAL COMMENTARY / DISCUSSION:

These are short articles written by the editor, assistant editors, or invited author(s) that need to be published in the journal and sent to scientific circles.

COMMENT:

It is the evaluation of the original research articles published by a different scientist who is not one of the authors of the original research, but who is an expert on the research subject.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES:

Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations are welcome.

Original works should consist of the following sections:

Abstract: It should contain a maximum of 300 words in Turkish and English respectively. The structured **abstract** should contain the following sections: Aim, material, and methods, results, conclusion.

Keywords: It should consist of at least 3, maximum 5 words in Turkish and English, and should be given by following Medical Subject Headings (MeSH).

Introduction: The section in which the purpose of the study is explained in brief and clearly.

Material and Method: This is the part where the materials, methods, statistical evaluation, etc. used in the study are explained in detail. For studies requiring ethics committee approval, the institution, date, and the number of ethics committee approval should be clearly stated in this section. Manuscripts without ethics committee approval / informed consent forms will be rejected without being evaluated.

Results: This is the part where the findings obtained in the study are explained in detail.

Discussion: This is the part where the findings are discussed in the light of the current literature.

Conclusion: This is the part where the conclusions reached by the authors are explained at the end of the findings and discussion.

Acknowledgments: This is the part where the institutions and organizations that contributed to the study, but were not included in the authors, are explained and thanked. If financial support is provided by any person, institution, or organization in the study, it should be stated in this section. Whether there is any conflict of interest in the study should also be disclosed in this section.

References: This is the part of the article where all the references are cited by the order in the text.

REVIEW ARTICLE:

The journal accepts only invited reviews. It is prepared by the invited author or authors, including the latest medical developments on a medical subject determined by the editorial board. It is especially preferred if the author/authors have published publications on the relevant subject. The structure of review articles should consist of the following sections:

Abstract: It should contain a maximum of 250 words in Turkish and English respectively. It is not obligatory to have a section in the **abstracts** of the review articles.

Keywords: It should consist of at least 3, maximum 5 words in Turkish and English, and should be given following the MeSH Index.

The main sections should be numbered consecutively. Subsections should be specified with subheadings such as 1.1, and 1.2 The titles of the reviews should be descriptive of the subject they contain.

References: This is the part of the article where all the references are cited by the order in the text.

CASE REPORT:

Brief descriptions of a previously undocumented disease process, a unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. It should be supported by an adequate number of photographs and figures. The structure of case reports should be as follows:

Abstract: It should contain a maximum of 150 words in Turkish and English respectively. It should be unsectioned.

Keywords: It should consist of at least 3, maximum 5 words in Turkish and English respectively, and should be given following the MeSH Index.

Introduction: This is the part where the reason for the presentation of the case is briefly stated.

Case: The diagnostic and therapeutic progress of the case and laboratory data are presented in detail.

Discussion: This is the part where the case is discussed in the light of current literature.

References: A maximum of 12 citations are allowed.

An "informed consent form" should be obtained from the patients (legal guardian for those under 18 years of age) presented in the case report and it should be stated in the study content.

LETTER TO THE EDITOR:

All readers are encouraged to submit commentary on articles published in the Journal. Letters are the articles with a maximum of 500 words containing the different opinions, experiences, and questions of the readers regarding the articles published in the journal in the last year. There are no title and **abstract** sections. The number of references is limited to 5. It should be stated to which article (number, date) it is attributed, and the name, affiliation, and address of the author(s) should be included at the end. The answer to the letter is given by the editor or the author(s) of the original article by publishing it in the journal.

MEDICAL EDUCATION:

These are scientific articles supported by the latest clinical and laboratory practices that give a message to the reader on current hot topics of medicine. They should be composed of the following sections:

Abstract: It should contain a maximum of 150 words in Turkish and English respectively.

The main sections should be numbered consecutively. Subsections should be specified with subheadings such as 1.1, and 1.2

References: List of references cited by the order in the text

MEDICAL BOOK REVIEWS:

These are the evaluations of up-to-date well-known local or global medical books.

MANUSCRIPT PREPARATION

Authors are encouraged to follow the following principles before submitting the material. Manuscripts that do not comply with the principles will not be evaluated. The principles and forms can be accessed from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/aeahtd/writing-rules> or the last part of the printed version of the Journal.

The article should be written on PC-compatible computers with Microsoft Word Program in "Times New Roman" font, with 11-point size and 1.5 lines spacing.



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

The total length of the work should not exceed 5000 words.

Studies should be uploaded to the system after they are checked according to the "final checklist for study submission" on the last page of the "forms" section of the Journal's website.

Cover letter:

It should be sent as a separate page from the work with the title "presentation to the editor". The cover letter should include statements about manuscript category designation, single journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, approval for language for articles in English, and approval for statistical analysis for original research articles and be submitted separately from the main text. The sample page can be accessed from the "forms" section of the Journal's website or the last pages of the journal's printed version.

Title Page:

It should be sent as a separate page from the work with the title "title page". The title of the article (in Turkish and English), the names and surnames of all authors, their affiliations, ORCID numbers, and e-mail and correspondence addresses should be specified. The corresponding (main) author should be indicated on the title page. The phone number(s) and postal address of the corresponding author should be added. If the study has been presented at any scientific meeting before, the place and date of the meeting should be specified. The sample page can be accessed from the "forms" section of the Journal's website or the last pages of the journal's printed version.

Abstract:

The **abstract** should be prepared in Turkish and English separately following the instructions in the "article types" and placed in the article file.

Keywords:

Located at the bottom of the **abstract** page, three to five words in Turkish and English. **Keywords** should be given following 'Medical Subject Headings (MeSH)' (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).

Abbreviations:

Abbreviations that are used should be defined in parentheses where the full Word is first mentioned. The same abbreviation should be used in the entire text. "Scientific Style and Format" can be referred to for international abbreviations. Abbreviations should not be used in the "**abstract**" section. Commonly accepted abbreviations (DNA, RNA, etc) can be used as it is.

Figures, Pictures, Tables, and Graphics:

Figures, pictures, tables, and graphics should be numbered following the order in which they are mentioned in the manuscript and should be sent on a separate page after the references section. The places where figures, pictures, tables, and graphics are used in the text should be indicated at the end of the relevant sentence. Explanations should be added below for figures and pictures and above for tables and graphics.

If any figure, picture, table, or graphic to be included in the Word file of the manuscript is larger than 1 MB, it can be added to the system as a separate jpg file. In this case, the jpg file should be numbered following the number of the figure, picture, table, or graphic in the text. To ensure the standard in print quality, figures, pictures, tables, or graphics should be prepared with a resolution of at least 300 dpi and submitted separately to the system.

Abbreviations used in figures, pictures, tables, and graphics should be specified in the legend of the related image.

Figures, pictures, tables, and graphics should be at most 16*20 cm, and at least 8*8 cm in size without any deformations due to resizing.

If figures, pictures, tables, and graphics that have been previously published or published elsewhere are used, written permission must be obtained from the copyright holder. This permission should be mentioned in the legend.

Length, height, and volume measurements in the manuscript and its annexes should be given in metric units (meter, kilogram, or liter) and their multiples/submultiples. Temperature measurements should be in degrees centigrade (OC), and blood pressure measurements in millimeters of mercury (mmHg). Laboratory data should be presented following the International System of Units (SI). Values without SI equivalents can be used provided they are explained in the text.

For numbers with four or more digits, a space must be left between the thousand digits (Example: 1 000 000). Double-digit numbers should be written in numbers, and single-digit numbers should be written in text. However, in expressions indicating values, single digits should be given with numbers (Example: 1 cm). Percentile values should be given as two digits after the comma, and p values should be given as three digits after the comma in the text and tables. Decimal numbers in the text, tables, and figures should be separated by commas in Turkish manuscripts and with periods in English manuscripts.

References:

Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital accepts AMA standards for citation of the references. Detailed information on AMA standards can be found at https://www.bcit.ca/files/library/pdf/bcit-ama_citation_guide.pdf.

The references should be written in arabic numbers in the order they appear in the manuscript and should be indicated exponentially right after the punctuation marks at the end of the sentence in the text. (example: source1)

All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six then add the "ve ark" or "et al" for Turkish and English references respectively. Authors are responsible for the topicality and validity of the sources.

Congress papers and theses can only be cited as a last resort.

Personal experiences and unpublished papers can only be used in the discussion section if necessary and cannot be cited as a source.

Internet addresses cannot be shown as a single source (such as <https://dergipark.org.tr/tr/pub/aeahtd>).

Articles published in the online environment can be cited by specifying the web address of the relevant article and the date of citation. The same rules apply to reference books in electronic media.

Examples for writing references (please note punctuation):

For the article;

The surname(s) of the author(s) and the initial(s) of the name(s), title of the article, journal name, year, volume number, issue, and inclusive pages should be stated. DOI and/or PMID number can be specified if available (not required)

More than six authors: Wells CR, Townsend JP, Pandey A, Moghadas SM, Krieger G, Singer B, et al. Optimal COVID-19 quarantine and testing strategies. Nat Commun. 2021;12(1):356. doi: 10.1038/s41467-020-20742-8. PMID: 33414470; PMCID: PMC7788536.

Six author or less: Özcan NN, Özçam G, Koşar P, Özcan A, Başar H, Kaymak Ç. Correlation of computed tomography, magnetic resonance imaging



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

and clinical outcome in acute carbon monoxide poisoning. *Braz J Anesthesiol.* 2016; 66(5): 529-32. doi: 10.1016/j. bjane.2014.05.006

For the book;

Author(s) surname(s) and first letter(s) of name(s), chapter title, Book title, editor(s) name, edition, city, publisher, date, and pages.

In Turkish: Sözen TH, Bruselloz. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. Cilt 1. Sistemlere Göre İnfeksiyonlar.* 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.s.636-42

For books published in a foreign language: Philips SJ, Whistant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM; eds. *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis, and management.* 2nd ed. New York: Raven Pr;1995.p.466-78

For books where the author and editor are the same;

Author(s)/editor's surname(s) and initial(s) of name(s), chapter title, editor(s) name, book title, edition, city, publisher, date, and pages should be stated.

In Turkish: Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Önemlilik testleri. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V, editörler. *Biyostatik.* 8. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi;1998.s.76-156.

For books published in a foreign language: Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. In: Solcia E, Capella C, Kloppel G, eds. *Tumors of the Pancreas.* 2nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology. 1997.p.145-210.

For congress papers:

Ozsoy MH, Koca G, Dincel E, Yigit H, Fakioglu O, Cavusoglu AT, Sakaogullari A, Korkmaz M. "Surgery and Adjuvant Yttrium-90 Radiosynovectomy in The Treatment of Diffuse Pigmented Villonodular Synovitis (DPVNS) of The Knee" 5 th Meeting of the European Federation of Associations of Orthopaedic Sports Traumatology (EFOST); 67pp, November 26-30, 2008, Antalya, Türkiye

For theses:

Karaca G. Kolon Anastomozlarında, Harmonic Scalpel, Bisturi ve Monopolar Elektrokoter Kullanılarak Yapılan Rezeksiyon Sonrası Anastomozlarda, Bu Araçların Anastomoz Sağlığı ve İyileşmesi Üzerine Etkileri. T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, Türkiye, 2010.

For articles published online:

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>. Erişim tarihi: 25.09.2018 (Accessed September 25,2018)

For books published online:

Musculoskeletal MRI Atlas. Available at: <http://www.gla.med.va.gov/mriatlas/Index.html>. Erişim tarihi 25.09.2018. (Accessed September 25, 2018.)

CORRESPONDENCE

The Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital

Address: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hacettepe Mah. Ulucanlar Cad. No: 89 06230 Altındağ, Ankara, TURKIYE

Phone: +90 312 595 3069

Fax: +90 312 363 3396

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/aeahtd>

e-mail: ankarahastanesidergisi@gmail.com



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ

**MEDICAL JOURNAL OF ANKARA
TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL**

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

"Dergimiz 2014 yılından itibaren TÜBİTAK - Ulakbim Türk Tıp Dizini' nde (TR-Dizin) dizinlenmektedir.

ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
1957



www.ankaraeah.saglik.gov.tr