

ISSN 1309-9833  
e-ISSN 1308-0865



# Pamukkale Tıp Dergisi

Pamukkale Medical Journal

Cilt/Vol: 14

Sayı/No: 3

Temmuz/July 2021

#### Sahibi

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi adına Dekan  
Prof. Dr. Zekiye Melek Küçükataç

#### Baş Editör

Dr. Selçuk Yüksel

#### Baş Editör Yardımcısı

Dr. Eylem Değirmenci

#### Bölüm Editörleri

Dr. Eylem Değirmenci  
Dr. Süleyman Erkan Alataş  
Dr. Çağdaş Erdoğan  
Dr. Ebru Nevin Çetin  
Dr. Nida Kaçar  
Dr. Gülfizar Varma  
Dr. Özmert Muhammet Ali Özdemir  
Dr. Nuray Akkaya  
Dr. Nilay Şen Türk  
Dr. Gamze Gököz Doğu  
Dr. Murat Özban  
Dr. Bayram Özhan  
Dr. Harun Reşit Güngör  
Dr. Duygu Herek  
Dr. Tuğba Sarı  
Dr. Samet Yılmaz  
Dr. Gökhan Ozan Çetin  
Dr. Başak Ünver Koluman  
Dr. Emrah Egemen  
Dr. Yusuf Özlülerden  
Dr. Mert Özen  
Dr. Esin Avcı

#### Yayın/ Danışma Kurulu

Dr. Selçuk Yüksel, Pamukkale Üniversitesi, Denizli  
Dr. Eylem Değirmenci, Pamukkale Üniversitesi, Denizli  
Dr. Zeynep Birsin Özçakar, Ankara Üniversitesi, Ankara  
Dr. Banu Çelikel Acar, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara  
Dr. Murat Bülent Rabuş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul  
Dr. Mehmet Uludağ, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul  
Dr. Güven Çetin, Bezmîâlem Vakfı Üniversitesi, İstanbul  
Dr. Cengiz Candan, Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

#### Yayın Koordinatörü

Dr. Eylem Değirmenci

#### Sekreter

Bil.İşl. Kutsel Onaç  
Memur Burcu Ateş

#### İngilizce Redaktör

Öğr. Gör. Ayşe Yavuz

#### Grafik Tasarım/Dizgi

Cansu Ekinci

Pamukkale Tıp Dergisi, TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, Türkiye Atıf Dizini, TÜRK MEDLINE, ve CrossRef tarafından indekslenmektedir.

**Dergi Adı:** Pamukkale Tıp Dergisi  
**Web Adresi:** <http://dergipark.gov.tr/patd/writing-rules>  
**Dergi Statüsü:** Hakemli Süreli Yayın  
**Yayınlanma Süresi:** Yılda 4 Sayı  
**ISSN:** 1309-9833 **e-ISSN:** 1308-0865

**Adres:** Pamukkale Tıp Dergisi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Yunusre mah. no:3/F, Kınıklı Kampüsü, 200070 Pamukkale, Denizli.  
**E-posta:** [tipdergisi@pau.edu.tr](mailto:tipdergisi@pau.edu.tr)  
**Tel:** +902582961619  
**Fax:** +902582961765



## İÇİNDEKİLER - CONTENTS

### Araştırma Makaleleri - Research Articles

- Intra-abdominal apselerde görüntüleme yöntemleri rehberliğinde kateterle perkütan drenaj**  
*Percutaneous drainage with a catheter in intra-abdominal abscesses under the guidance of imaging methods* 522-528  
Muhammet Arslan, Halil Serdar Aslan, Furkan Ufuk, Muhammed Tekinhatun, Muhammed Efe, Mustafa Ay, Gözde Songut, Tuğba Sarı
- Dil ve konuşma terapisi öğrencilerinin gözünden aile merkezli hizmet**  
*Viewpoints of speech and language therapy students on family-centered service* 530-537  
Pınar Zengin Akkuş, Tuğçe Karahan, Evin İltar Bahadur, Elif Nursel Özmert
- Basic strategy in nursing education: management of Diabetes Mellitus by simulation method** 538-547  
*Hemşirelik eğitiminde temel strateji: simülasyon yöntemi ile Diabetes Mellitus yönetimi*  
Gulcan Bakan, Arife Azak, Umran Özdemir
- Üniversite öğrencilerinde fiziksel aktivite düzeyinin akademik öz-yeterlik, anksiyete ve stres üzerine etkisinin incelenmesi**  
*Investigation of the effects of physical activity level on academic self-efficacy, anxiety and stress in university students* 548-554  
Feride Yarar, Emine Aslan Telci, Serbay Şekeröz
- Kompozit bitirme ve cilalama işlemlerinin süt dişi pulpal sıcaklık değişimine etkisi**  
*The effect of composite finishing and polishing procedures on primary tooth pulp temperature change* 556-564  
Yıldırım Erdoğan, İhsan Furkan Ertuğrul
- Diş hekimliği öğrencilerinin üst ekstremité antropometrik ölçüleri ve bu ölçülerin laboratuvar başarısı ile ilişkisi** 566-572  
*Upper extremity anthropometric measurements of dentistry students and their relationship with laboratory success*  
Ceren Oğuz, Özgür Sevinç, Erkan Barış
- Dünya genelinde COVID-19 pandemisi yaygınlığı ile ilişkili faktörlere yönelik bir ekolojik çalışma** 574-583  
*An ecological study of factors associated with the prevalence of the COVID-19 pandemic worldwide*  
Ceren Oğuz, Özgür Sevinç, Erkan Barış
- Laboratuvar gözüyle beş yıllık tüberküloz deneyimi**  
*Five-year experience of tuberculosis through the eyes of the laboratory* 584-596  
Pınar Sağıroğlu, Mustafa Altay Atalay, Ayşe Nedret Koç, Hüseyin Kılıç

**Can neutrophil lymphocyte ratio be a marker in stage 1 testicular tumor occult metastasis parameters?**

*Nötrofil lenfosit oranı evre 1 testis tümöründe okkült metastaz parametrelerinde belirteç olabilir mi?* 598-603

Aykut Başer, Bekir Aras

**Akut alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatan çocuklarda Multiplex-PCR ile saptanan enfeksiyöz etkenlerin değerlendirilmesi**

*Evaluation of infectious factors detected by Multiplex-PCR in hospitalized children due to acute lower respiratory tract infection* 604-610

Gül İrem Kanberoğlu, Elif Güdeloğlu, Özlem Bağ, Çiğdem Ömür Ecevit

**The alterations of left atrial functional parameters in high left atrial volume index and diastolic dysfunction**

*Yüksek sol atriyal hacim indeksi ve diyastolik disfonksiyonunda sol atriyum fonksiyonel parametrelerindeki değişiklikler* 612-619

Mehmet Furkan Özen, Sara Çetin Şanlıalp, Hande Şenol, Havane Asuman Kaftan Tellioglu

**İnfertil erkek hastalarda karyotip analizi ve Y kromozom mikrolelesyon analiz sonuçları**

*Karyotype analysis and Y chromosome microdeletion analysis results in infertile male patients* 620-625

Derya Karaer, Bahtiyar Şahinoğlu, Abdullah İhsan Gürler, Kadri Karaer

**Akut apandisit nedeni ile opere edilen hastalarda bilgisayarlı tomografi ve laboratuvardeğerlerinin analizi**

*Analysis of computed tomography and laboratory indices in patients operated for acute appendicitis* 626-631

Serkan Akbulut, Muhammet Arslan

**Evaluation of the impact of COVID-19 pandemia on pediatric urological operations and the number of outpatient clinic patients in a province with the highest birth rate Turkey**

*Türkiye'nin en yüksek doğum oranına sahip ilinde COVID-19 pandemisinin pediatrik ürolojik operasyonlar ve poliklinik hasta sayısına etkisinin değerlendirilmesi* 632-637

Eser Ördek, Mehmet Demir, İsmail Yağmur

**Ailesel akdeniz ateşi ön tanılı hastalarda MEFV mutasyonlarının gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ve yeni nesil dizileme ile karşılaştırmalı analizi-tek merkez deneyimi**

*Comparative analysis of MEFV mutations in patients with familial mediterranean fever by real time polymerase chain reaction and next generation sequencing-single center experience* 638-644

Onur Tokgün, Samet Türel, Pervin Elvan Tokgün, Taner Durak, Nedim Karagenç, Aydın Demiray, Hakan Akça

**Evaluation of dermatology consultations**

*Dermatoloji konsültasyonlarının değerlendirilmesi* 646-652

Aylin Öztürk, Melis Gönülal

- Parametrik hızlandırılmış başarısızlık (ölüm) zamanı (HBZ) modelleri ile erken evre meme kanseri hastalarında uygulama**  
*Application of parametric Accelerated Failure Time (AFT) model in early stage breast cancer patients* 654-665  
Nural Bekiroğlu, Ayşe Ülgen
- Over kanserinde nötrofil/lenfosit, trombosit/lenfosit, CRP/Albümin oranları ile klinikopatolojik özellikler ve sağkalım arasındaki ilişki**  
*Relationship between neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte, CRP/Albumin ratio and survival in ovarian cancer* 666-674  
Burcu Yapar Taşköylü, Esin Avcı, Atike Gökçen Demiray, Serkan Değirmencioğlu, Gamze Gököz Doğu, Arzu Yaren, Ahmet Ergin, Derya Kılıç, Canan Karan, Burçin Çakan Demirel, Tolga Doğan, Melek Özdemir
- Asistan hekimlerin Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ile ilgili bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi**  
*The Evaluation of knowledge and attitudes of resident doctors about Obstructive Sleep Apnea Syndrome* 675-683  
Selma Tekin, Nilüfer Emre
- Hematolojik kanser tanısıyla yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların klinik özelliklerinin ve sonuçlarının değerlendirilmesi: tek merkez deneyimi**  
*Evaluation of clinical features and results of patients followed up in the intensive care unit with the diagnosis of hematological cancer: a single center experience* 684-690  
İsmail Hakkı Akbudak
- Erişkin başlangıçlı kalıtsal metabolik hastalıklar: tek merkez deneyimi**  
*Adult onset inherited metabolic diseases: a single center experience* 692-705  
Burcu Öztürk Hişmi
- Retrospective comparison of the sociodemographic, clinical, radiological and laboratory findings of probable and definitive COVID-19 cases**  
*Olası ve kesin COVID-19 vakalarının sosyodemografik, klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularının retrospektif olarak karşılaştırılması* 706-716  
Ahmet Caliskan, Nese Dursunoglu, Sevin Baser, Goksel Altinisik, Sibel Pekcan
- Erkek meme kanserli hastaların analizi: tek merkez sonuçları**  
*Analysis of male breast cancer patients: single center results* 718-725  
Sevda Yılmaz, Yeliz Arman Karakaya, Muhammed Raşid Aykota, Utku Özgen, Ergun Erdem
- 50-70 yaş arası kişilerin kolorektal kanser risk faktörleri ve erken tanısına yönelik bilgi tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi**  
*Evaluation of knowledge, attitude and behavior for the colorectal cancer risk factors and early diagnosis in persons between 50-70 years* 726-733  
Sevda Yılmaz, Nilüfer Emre

**Psychometric properties of the revised Turkish version of the cancer patients needsquestionnaire for parents of children with cancer** 734-741

*Kanserli çocukların ebeveynleri için kanserli hasta gereksinimleri soru formunun Türkçe revize versiyonunun psikometrik özellikleri*

Elif Bilsin Kocamaz, Gülçin Özalp Gerçeker, Kamile Akça, Murat Bektaş

**Doku tiplendirme laboratuvarına gönderilmiş olan örneklerde HLA antijenlerinin dağılımının araştırılması** 742-746

*Study of HLA antigen distributions in samples sent in a tissue typing laboratory*

Ergun Mete

**İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) uygulanan infertil kadınlarda gebelik başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi** 748-759

*Evaluation of factors influencing pregnancy success rate in infertile women who underwent intracytoplasmic sperm injection (ICSI)*

Ümit Çabuş, Nazlı Çil, Cihan Kabukçu

**Olgu Sunumu - Case Report**

**Morel-Lavallee sendromu: cilt nekrozu ile seyreden Morel Lavallee lezyonu** 760-763

*Morel-Lavallee syndrome: morel-Lavallee lesion with skin necrosis*

Özgen Kıvanç, Erkan Kural, Barış Altaylı, İnci Gökalan Kara

**Göçmen bir hastada nutrisyonel rikets ve nadir klinik yansıması: myelofibrozis** 764-767

*Nutritional rickets in a refuge patient and its rare clinical reflection: myelofibrosis*

Doğan Köse, Seher Aydın

**COVID-19 pnömonisi ile ilişkili bir uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu olgusu** 768-773

*A case with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with COVID-19 pneumonia*

Fethiye Akgül, Pınar Atabey, Eren Zileligil

**Editöre Mektup - Letter to Editör**

**Ketamin/ksilazin anestezi hemoreolojik bakış açısından güvenlidir: bir ilk rapor “hakkında”** 774-775

*Ketamine/xylazine anesthesia is safe in hemorheological point of view: a preliminary report “about”*

Erkan Tomatır

**Ketamin/ksilazin anestezi hemoreolojik bakış açısından güvenlidir: bir ilk rapor “yazarın yanıtı”** 776-783

*Ketamine/xylazine anesthesia is safe in hemorheological point of view: a preliminary report “author’s response”*

İlknur Hatice Akbudak, Özgen Kılıç Erkek, Egem Burcu Tuzcu, Hilmiye Pakyürek, Melek Bor Küçükataş

## YAZARLARA AÇIKLAMALAR

### Kapsam

**Pamukkale Tıp Dergisi (Pam Tıp Derg) açık erişimli ücretsiz tıp dergisidir.**

**Pamukkale Medical Journal (Pam Med J) is an open-access free medical journal.**

*Pamukkale Tıp Dergisi* tıp alanında klinik ve deneysel çalışmaları, ilginç olgu sunumları, davet edilmiş derlemeleri, Editör'e mektupları yayınlar. Dergi yılda dört sayı olmak üzere üç ayda bir (Ocak, Nisan, Temmuz, Ekim) yayımlanır. Yayın dili Türkçe veya İngilizcedir.

Dergiye sunulan çalışmaların, etik kurul onayı sorumluluğu yazarlara aittir. Bununla beraber Editör, gerektiğinde yazarlardan etik kurul belgesi isteme hakkını saklı tutar. Yüklenmiş olan metnin tümünün veya bir bölümünün daha önce başka bir yerde yayınlanması söz konusu ise bu durum editöre bildirilmelidir.

Sorum yazar; tüm yazışmalardan, makale üzerindeki değişikliklerden (yazar sayı ve sırası dahil) ve yayına kabul edilen yazıların düzeltilmesinden sorumludur.

Pamukkale Tıp Dergisine başvuru sırasında yüklenen makale ile birlikte;

- 1- Her türlü yayın hakkının devredildiğine dair beyanlarını kapsayan "Yayın Hakları Devir Formu" (sitemizden indirilerek doldurularak, tüm yazarlara imzalatılarak),
- 2- Makale yazım sırasına göre, tüm yazarların unvan, adres, e-posta ve ORCID numaralarını belirten (sorumlu yazarın cep ttf.) yazar bilgileri dosyası, sisteme yüklenmelidir.

### 1. Makalenin Türü

Makalenizin türü aşağıdaki başlıklardan birine uygun olmalıdır:

- Araştırma makalesi
- Derleme makalesi
- Olgu sunumu
- Editör'e mektup

### 2. Makalenin başlığı

2a. Yazınızın başlığı ilk kelimenin baş harfi ve özel isimler dışında küçük harflerle yazılmalıdır.

Örnek: 'Omurilik yaralanmalı hastalarda temiz aralıklı kateterizasyona uyumu'

2b. Yazar isimleri ve adreslerinin olduğu bölüm metin içinde bulunmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. Bu sayfada mobil iletişim numarası, kurum bilgileri vb. bulunmalıdır.

### 3. Kısa Başlık

Makalenizin kısaltılmış başlığı 75 karakteri geçmeyecek şekilde belirtilmelidir.

Dip not olarak varsa teşekkür gerektiren kişi, kurum ve kuruluşlar ve yazı ile ilgili bilgiler (kongrede

sunulmuş olması, bir kurumun desteği, etik kurul onay tarih ve sayısı vb.), yazarların makaleye olan katkıları Kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

### 4. Yazar isimleri

4a. Yazar isimleri ilk harfleri dışında küçük harflerle yazılmalıdır (örnek: Ayşe Kaya).

4b. Yazar isimleri ve adreslerini olduğu Başlık sayfası ayrı bir dosya halinde yüklenmelidir. Makale ile birlikte yazar ve kurum isimleri görünmemelidir.

### 5. Kurum isimleri

**Çalıştığımız kurumun Tıp Fakültesi ya da hastane mi, Anabilim Dalı (AD) ya da klinik mi olduğu belirtilmelidir.**

### 6. Özet

Araştırma makaleleri için yapılandırılmış bir Türkçe özet (Amaç, Gereç ve yöntem, Bulgular, Sonuç), diğer türdeki makaleler için ise yalın tek bir paragraf yazılmalıdır. Özet 250 kelimedenden az olmalıdır. Özet bölümünde kısaltma kullanmaktan kaçınılmalıdır.

### 7. İngilizce Özet

Tüm makaleler için 250 kelimedenden az olmak koşuluyla İngilizce özet hazırlanmalı, araştırma makalelerinin özeti yapılandırılmış olmalıdır (Purpose, Materials and methods, Results, Conclusion).

### 8. Anahtar kelimeler

Türkçe ve İngilizce (Index Medicus MeSH'ye uygun olarak seçilmiş) en fazla beş adet anahtar sözcük kullanılmalıdır. <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

### 9. Makale düzeni

Makaleler aşağıdaki düzene göre hazırlanmalıdır.

#### 9a. Araştırma makaleleri için;

Giriş

Gereç ve yöntem

Bulgular

Tartışma

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazılmamalıdır (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir).

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

#### 9b. Olgu sunumları için;

Giriş

## Olgu sunumu

### Tartışma

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazmamalıdır (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir).

### Çıkar ilişkisi açıklaması

### Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

## 9c. Derleme makaleler için;

### Giriş

Metin 4000 kelime, 50 kaynak, Tablo ve Resim sayısı en fazla 4 adet olacak şekilde düzenlenmelidir.

Metnin gövdesi istenildiği şekilde başlık ve alt başlıklarla yapılandırılabilir.

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazmamalıdır (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir).

### Çıkar ilişkisi açıklaması

### Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

## 9d. Editöre Mektup makaleler için;

### Giriş

Metin 1000 kelime, 10 kaynak, Tablo ve Resim sayısı 1 adet olacak şekilde düzenlenmelidir.

Metnin gövdesi istenildiği şekilde başlık ve alt başlıklarla yapılandırılabilir.

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazmamalıdır. (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir.)

### Çıkar ilişkisi açıklaması

### Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

## 10. Makale metni

Metin Arial puntosu (boyut 12), 1.5 satır aralığı ve paragraf aralığı Önce: 0 nk ve Sonra: 0 nk. kullanılarak yazılmalıdır. Başlık, özet, abstract metin içerisine yazılmamalıdır. Ayrı dosya olarak yüklenmelidir. Tüm yüklenen dosyalar, dosya uzantısı ile değil isimleri ile yüklenmelidir. Örnek: Makale metni, Abstract, Resim gibi.

10a. Paragraf başlarında girinti olmalıdır (içerden başlamalıdır.)

10b. Başlık, Alt başlıklar, Kaynaklar, Resim alt yazıları normal sola dayalı bold olmalıdır.

10c. Kısaltmalar metin içinde ilk kullanıldığı yerde açık olarak tanımlanmalıdır.

10d. Metin içindeki her kaynak, şekil, resim ve tabloya atıf yapılmalıdır.

10e. Mikroorganizma cins, tür ve gen isimlerinde eğik (italik) karakterde harfler kullanılmalıdır: "... *Schistosoma haematobium*".

10f. İstatistiksel analizler için kullanılan 'p' için italik karakterde ve küçük harf kullanılmalıdır. p'den sonraki "=", ">", "<" işaretlerinden önce ve sonra boşluk bırakılmamalıdır. p<0.05. Bu kural ayrıca tablo ve şekiller için kullanılan 'p' için de geçerlidir.

10g. Başka durumlarda da ">", "<", "=" veya "±" işaretlerinden önce veya sonra boşluk bırakılmamalıdır.

10h. Birimler için SI birimleri kullanılmalıdır. Ör: "mL" ( "cc"değil ), "dL" gibi. Litre büyük harf kullanılarak kısaltılmalıdır.

10ı. Kimliğinizin çalıştığınız kurum veya daha önceden yaptığınız yayınlar vs. belirtilerek eleştirmenlere açıklanmadığından emin olunmalıdır. Eğer bunun yapılması gerekiyorsa

kırmızı renkli ve koyu karakterde yazılmalı ve resimlerinizin bir kurum ya da hasta adını açıklamadığından emin olunmalıdır.

10i. Bir ilacın, donanımın veya yazılımın üreticisini parantez içinde ve sonuna virgül koyarak belirtilip, daha sonra şirketin bulunduğu şehir ve ülke ismi virgül ile ayrılmalıdır: "...Şirketi, Ankara, Türkiye".

10j. Tartışma bölümünde araştırma makalenizdeki kısıtlılıklar, sınırlılıklar ya da eksikler belirtilmelidir.

10k. Makalede ondalık sayılar ifade edilecek ise Türkçe yazımlarda , (virgül) ile yazılmalıdır. Yazım İngilizce ise. (nokta) ile ifade edilmelidir. Örneğin: 12,17 (Türkçe yazım), 12.17 (İngilizce yazım).

## 11. Metin içerisinde kaynak kullanımı:

11a. Tüm kaynakların yazı içinde sıralı şekilde belirtilmiş olmasına dikkat edilmelidir.

11b. Sadece ilgili ve gerekli olan kaynaklar belirtilmelidir.

11c. Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalı, numaraları metinde cümlelerin sonunda veya yazar adı geçmişse isimden hemen sonra köşeli parantez ( ) içinde virgül ile ayrılacak



ve arada boşluk bırakılarak yazılmalıdır: [1, 4, 7-9].

11d. İki'den fazla ardışık kaynak için "kısa tire, -" kullanılmalıdır. "[7-9]".

11e. Eğer kullanılan kaynak tek yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmamalıdır. Örnek: "Abban [7] çalışmasında bu sıklığı..." veya "Yüksel [7] stated that...".

11f. Eğer kullanılan kaynak iki yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmamalıdır. Örnek: "Saçar ve Karabulut [7] bu sıklığı..." veya "Herek and Ergin [7] stated that...".

11g. Eğer kullanılan kaynak ikiden fazla yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmalıdır. Örnek: "Baki ve ark. [7] bu sıklığı..." veya "Aybek et al. [7] stated that...".

11h. Bir resim ya da tablo için kullanılan cümle bir kaynak ile bitiyorsa, kaynağı resim ya da tablo parantezinden sonra belirtilmelidir. (önce değil): "... (Tablo 1) [7].

## 12. Araştırma Etiği

Tüm araştırma makalelerinde, çalışma için etik kurul onamının alındığı Gereç ve yöntem bölümünde belirtilmelidir. Kaynaklar bölümünden sonra izinin hangi kurumdan, hangi tarihte ve hangi karar veya sayı numarası ile alındığı açıkça sunulmalıdır.

Dergimizde yayınlanacak olan makalelerle ilgili etik uygulamalar TR Dizin TÜBİTAK ULAKBİM, Cahit Arf Bilgi Merkezi tarafından önerilen aşağıdaki kurallar doğrultusunda gerçekleştirilmektedir.

Etik Kurul izni gerektiren araştırmalar:

. Anket, mülakat, odak grup çalışması, gözlem, deney, görüşme teknikleri kullanılarak katılımcılardan veri toplanmasını gerektiren nitel ya da nicel yaklaşımlarla yürütülen her türlü araştırmalar,

. İnsan ve hayvanların (materyal/veriler dahil) deneysel ya da diğer bilimsel amaçlarla kullanılması,

. İnsanlar üzerinde yapılan klinik araştırmalar,

. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar,

. Kişisel verilerin korunması kanunu gereğince retrospektif çalışmalar,

Ayrıca;

. Olgu sunumlarında "Aydınlatılmış onam formu"nun alındığının belirtilmesi,

. Başkalarına ait ölçek, anket, fotoğrafların kullanımı için sahiplerinden izin alınması ve belirtilmesi,

. Kullanılan fikir ve sanat eserleri için telif hakları düzenlemelerine uyulduğunun belirtilmesi

Geçmiş yıllarda tamamlanmış çalışma ve tezden üretilen yayınlar için geriye dönük Etik Kurul izni:

2020 yılı öncesi araştırma verileri kullanılmış, yüksek lisans/doktora çalışmalarından üretilmiş (makalede belirtilmelidir), bir önceki yıl dergiye yayın başvurusunda bulunmuş, kabul edilmiş ama henüz yayımlanmamış makaleler için geriye dönük etik kurul izni gerekmemektedir. Üniversite mensubu olmayan araştırmacılar için etik izin:

Üniversite mensubu olmayan araştırmacılar da bölgelerinde bulunan Etik Kurul'lara başvurabilir ve oradan izin alabilirler.

Ayrıca;

Dergiler "Yayın Etiği", "Araştırma Etiği" ve "Yasal/Özel izin belgesi alınması" ile ilgili kurallara uyduğunu uluslararası standartlara atıf yaparak, hem web sayfasında hem de basılı dergide herbiri için ayrı başlık açarak belirtmelidir.

. Dergilerde yayın etiğine uygunluk konusu sadece yazarların sorumluluğuna bırakılmamalı, dergi yayın etiği konusunda izleneceği yolu açık olarak tanımlanmış olmalıdır.

. Dergimizde yayımlanacak araştırma makalelerinde etik kurul izni ve/veya yasal/özel izin alınmasının gerekip gerekmediği makalede belirtilmiş olmalıdır. Eğer bu izinlerin alınması gerekli ise, izinin hangi kurumdan, hangi tarihte ve hangi karar veya sayı numarası ile alındığı açıkça sunulmalıdır.

. Çalışma insan ve hayvan deneklerinin kullanımını gerektiriyor ise çalışmanın uluslararası deklarasyon, kılavuz vb. uygun gerçekleştirildiği beyan edilmelidir.

## 13. Yayın Etiği Politikamız

Pamukkale Tıp Dergisi editör, editör yardımcısı ve alan editörleri, Davranış Kuralları ve Dergi Editörleri İçin En İyi Uygulama Kuralları (COPE Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors) ve Committee on Publication Ethics (COPE) 'nin yayınladığı Dergi Editörleri İçin En İyi Uygulama Kuralları (COPE Best Practice Guidelines for Journal Editors) ilkelerine dayanarak etik görev ve sorumluluklarını yerine getirmektedirler.

## 14. Çıkar İlişkisi (Conflict of interest)

Her yazar yazıyı yükleme aşamasında yazıda sunulan bilgiler hakkında çıkar ilişkisi oluşturabilecek ticari veya finansal ilişkilerini açıklamalıdır. Bu tür ilişkiler danışmanlık, hissedarlık veya araştırma için harcamaları içerir. Yazarlar bu çalışma için maddi destek almışlarsa bunu belirtmelidir. Bu tür bir ilişki yoksa Kaynaklar bölümünden önceki Çıkar İlişkisi açıklaması bölümüne;

Türkçe makalelerde: Çıkar İlişkisi: 'Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder'.

İngilizce makalelerde: **Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors. şeklinde yazılmalıdır.

## 15. Kaynaklar

1. Tüm kaynakların yazı içinde sıralı şekilde belirtilmiş olmasına dikkat edilmelidir.

2. Sadece ilgili ve gerekli olan kaynaklar belirtilmelidir.

3. Eğer altı ya da daha az yazar varsa hepsi listelenmelidir. Eğer yedi veya daha fazla yazar varsa ilk üç yazarın isminden sonra "ve ark. (et al.)" yazılmalıdır.

4. Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalıdır,

5. Dergilerin adları Index Medicus'da (www.ncbi.nlm.nih.gov/journals) kullanılan biçimde **kısaltılmalıdır**.

## 16. Kaynakta kullanılan Makaleler için:

Kaynak bir kitap ise aşağıdakilerden birisi gibi yazılmalıdır. Eğer online bir kitap ise, basılı değil ise erişim adresi ve tarihi ayrıntılı olarak verilmelidir.

1. Watanabe M, Takeda S, Ikeuchi H. Atlas of arthroscopy. 2nd ed. Tokyo: Igaku Shoin, 1969;57-59.
2. Hull RD, Hirsh J. Comparative value of tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Bernstein EF, ed. Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1985;779-796.

#### Basılı dergilerdeki kaynak yazılımı

Örnek

##### 1. Doi olmayan makalelerde;

Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. Ann Intern Med 2011;155:97-107.

##### 2. Doi olan makaleler:

Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. Ann Intern Med 2011;155:97-107. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-2-201107190-00005>

##### Henüz Basılmamış makaleler;

Örnek

Call JE, Mann JA, Linos KD, Perry A, Yost J. Linear lipoatrophy following intra-articular triamcinolone acetone injection mimicking linear scleroderma. Pediatr Dermatol 2018. <https://doi.org/10.1111/pde.13736> [Epub ahead of print]

##### Elektronik Dergiler;

Örnek

1. Kuah CY, Koleva E, Gan JLL, Iqbal T. Parry-Romberg syndrome in a patient with scleroderma. BMJ Case Rep 2018. pii: bcr-2018-226754. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-226754>
2. Rambon S, Brian J, Aneskievich J. TNIP1 in autoimmune diseases: regulation of toll-like receptor signaling. Immunol Res 2018;2018:3491269. <https://doi.org/10.1155/2018/3491269>
3. Chen Y, Yan H, Song Z. et al. Downregulation of TNIP1 expression leads to increased proliferation of human keratinocytes and severe psoriasis-like conditions in an imiquimod-induced mouse model of dermatitis. Plos One 2015;10:e0127957. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127957>

- a. Kaynak gösterilen makalenin ilk harfi dışındaki kelimeleri küçük harfle yazılmalıdır.
- b. Kaynakta iki nokta üst üstden sonra küçük harf kullanılmalıdır.
- c. Dergi kısaltmasından sonra nokta işareti kullanılmamalıdır.
- d. Yayınlanma yılından önce veya sonra ay belirten kısaltma yapılmamalıdır.

e. Yayınlanma yılından sonraki noktalı virgülden sonra boşluk bırakılmamalıdır.

f. Yayının cilt numarasından sonra sayı numarası yazılmamalıdır.

g. Yayının cilt numarasından sonra kullanılan iki nokta üst üste işaretinden sonra boşluk bırakılmamalıdır.

h. Kaynaklarda varsa doi numarası yazılmalıdır.

ı. Sayfa numaraları aralarında küçük tire işareti "-" kullanılmalıdır.

i. Son sayfa numarası tam olarak yazılmalıdır: "166-171.". Lütfen "166-9". "166-69" yazmayınız.

j. Kaynağın sonuna nokta koyulmalıdır.

#### 17. Kaynakta kullanılan kitap ve kitap bölümü için:

Örnek:

1. Watanabe M, Takeda S, Ikeuchi H. Atlas of arthroscopy. 2nd ed. Tokyo: Igaku Shoin, 1969;57-59.
2. Hull RD, Hirsh J. Comparative value of tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Bernstein EF, ed. Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1985;779-796.

17a. Kaynak gösterilen kitap veya bölüm adının ilk harfi dışındaki kelimeler küçük harfle yazılmalıdır.

17b. Yayınlanan şehrin isminden sonra iki nokta üst üste (:) kullanılmalıdır.

17c. Yayınevi isminden sonra virgül kullanılmalıdır.

17d. Yayınlanma yılından sonra noktalı virgül (;) kullanılmalıdır.

17e. Yayınlanma yılından sonraki noktalı virgülden sonra boşluk bırakılmamalıdır.

17f. Sayfa numaraları aralarında kısa tire işareti "-" kullanılmalıdır.

17g. Son sayfa numarası tam olarak yazılmalı: "914-916."

17h. Kaynağın sonuna nokta koyulmalıdır.

#### 18. İnternet (ağ) kaynakları için: Erişim tarihiniz belirtilmelidir.

Örnek:

Musculoskeletal MRI Atlas. Available at:

<http://www.gla.med.va.gov/mriatlas/Index.html>. Erişim tarihi 14 Eylül 2010 (yazarın makalesinin yazım dili Türkçe ise)

Accessed September 14, 2010 (yazarın makalesinin yazım dili İngilizce ise)

#### 19. Poster veya bildiri için:

Örnek:

Karabulut N, Çakmak V. Diffusion-weighted MR imaging of pulmonary lesions.

Paper presented at: ISMRM-ESMRMB Joint Annual Meeting 01-07 Mayıs 2010; Stockholm, Sweden.

## 20. Tez çalışmaları için:

Örnek:

Gündüz B. Hemşirelerde stresle başa çıkma biçimleri ile tükenmişlik arasındaki ilişkilerin incelenmesi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Eğitim Bilimleri Anabilim Dalı Rehberlik ve Psikolojik Danışmanlık Programı, Trabzon, 2000.

### Tablolar

- Tüm tabloların yazınızın içinde belirtilmesi gerekmektedir.
- Grafik, diyagram ve algoritmaların tablo değil, şekil olduğu unutulmamalıdır.
- Bütün tabloların üstünde numarası ve başlığı olmalıdır.
- Tabloların başlığından sonra nokta koyulmamalıdır.
- Tablolardaki kısaltmalar tablo altında açıklanmalıdır.
- Tablolar, Word'de tablo kurallarına uygun şekilde yüklenmelidir.

### Resimler ve şekiller

- Tüm resimlere yazı içerisinde atıf yapılmış olmalıdır.
- Görüntülerin üzerinde herhangi bir kurumun veya hastanın bilgileri olmamalıdır. Yüz fotoğraflarında gizliliği korumak için gözler kapatılmalıdır.
- Görüntüler en az 300 vpi çözünürlükte, 1280x960 piksel boyutunda çekilmiş, jpg veya tiff formatlarında kaydedilmiş olmalıdır.
- Her resim, şekil veya grafik ayrı bir belge olarak hazırlanmalı, yazının ekleri olarak yüklenmelidir. Ana metin içine yerleştirilmemelidir.
- Resim üzerinde ok vb. işaretler kullanılmış ise resim açıklamasında bu belirtilmelidir.
- Resim Yazısı:** makalenizle birlikte yükleyeceğiniz resimlerde dikkat çekmek istediğiniz noktaya lütfen işaret koyunuz (Oklar ince, yerine göre beyaz veya siyah renk olmalıdır). Resimlerin açıklama bölümüne ayrıntılı açıklama yazınız. Bazı resimlerde tedavi sonrası düzelme ifade ediliyorsa, resim yazısı olarak tedavi sonrası düzelmiş olan grafi, sintigrafi vs bulguları şeklinde bilgi ilave ediniz. Resimlerin orijinal haliyle 300 vpi çözünürlüğünde yüklenmelidir.

**NOT:** Hakem tarafından istenen düzeltmelere 2(iki) ay içerisinde cevap verilmemesi durumunda makaleler red'de alınacaktır.

### İntihal Kontrolü

Ocak 2015'den itibaren gönderilen makalelerin tümü IThenticate® intihal belirleme yazılımı kullanılarak kontrol edilmektedir. Yazılım tarafından üretilen benzerlik raporu doğrultusunda, Editörler Kurulu makalenin hakem değerlendirmesine alınmasına veya doğrudan ret edilmesine karar vermektedir.



# İntra-abdominal apselerde görüntüleme yöntemleri rehberliğinde kateterle perkütan drenaj

*Percutaneous drainage with a catheter in intra-abdominal abscesses under the guidance of imaging methods*

Muhammet Arslan, Halil Serdar Aslan, Furkan Ufuk, Muhammed Tekinhatur, Muhammed Efe, Mustafa Ay, Gözde Songut, Tuğba Sarı

Gönderilme tarihi:12.10.2020

Kabul tarihi:23.11.2020

## Öz

**Amaç:** İntra-abdominal apselere görüntüleme eşliğinde yaptığımız perkütan drenaj işlemlerinin etkinliğini, işlemlerin hangi kılavuz yöntemle yapıldığını, komplikasyonlarını, alınan örneklerden gelen kültür antibiyogram sonuçlarını ve hastalarımızın klinik sonuçlarını değerlendirmektir.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamız tek merkezli, retrospektif bir kohort çalışmasıdır. 01/06/2017-01/06/2019 tarihleri arasında hastanemiz girişimsel radyoloji bölümünde perkütan drenaj tedavisi uygulanan hastaların elektronik tıbbi kayıtları incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, işlemin yapılma yöntemi, kılavuz için kullanılan modalite, kullanılan kateter, oluşan komplikasyonlar, kateterin kaç gün kaldığı, hastaların kültür antibiyogram sonuçları araştırıldı.

**Bulgular:** Perkütan drenaj ile kateter yerleştirirken 187 işlemde Seldinger tekniği, 6 işlemde Trokar yöntemi uygulandığı görüldü. Kateter mal pozisyonu, kateter tıkanması, apsenin tekrarlaması, drenajın yeterli olmaması gibi nedenlerle perkütan drenaj yapılan abseslerden 89 (%50) tanesine ikinci bir işlem yapmak gerekti ve tekrarlayan kateter drenajı yapılan hastaların 75'i (%42) tedaviden sonra iyileşti. İntra-abdominal abselerde uygulanan perkütan drenaj tedavisinde toplamda başarı oranımız %84,9 olarak hesaplandı.

**Sonuç:** İntra-abdominal abselerde apse ile ilişkili intra-abdominal patoloji bulunmuyorsa perkütan drenaj işlemi tedavide ilk seçenek olarak değerlendirilmektedir. Perkütan drenaj işleminin erken dönem komplikasyonları yok denecek kadar az olup güvenli ve etkili bir tedavi yöntemidir. Hangi apselere sadece antibiyotik tedavisi verilmesi gerektiği, hangilerine ince iğneyle aspirasyonun yapılacağı, hangilerine drenaj kateteri yerleştirilmesi gerektiği, hangilerine açık cerrahi tedavi gerektiğine dair çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Perkütan drenaj, apse, mikrobiyoloji, batın içi.

Arslan M, Aslan HS, Ufuk F, Tekinhatur M, Efe M, Ay M, Songut G, Sarı T. İntra-abdominal abselerde görüntüleme yöntemleri rehberliğinde kateterle perkütan drenaj. Pam Tıp Derg 2021;14:522-528.

## Abstract

**Purpose:** Evaluation of the effectiveness of percutaneous drainage methods for intraabdominal abscesses, guiding method of the procedures, the complications, the culture antibiogram results from the samples taken, and the clinical results of our patients.

**Materials and methods:** Our study is a single-center, retrospective cohort study. Electronic medical records of patients undergoing percutaneous drainage treatment in our hospital interventional radiology department between 01/06/2017-01/06/2019 were examined. The age and gender of the patients, the method of performing the procedure, the modality used for the guideline, the catheter used, the complications that occurred, the number of days the catheter was left, and the culture antibiogram results of the patients were investigated.

Muhammet Arslan, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: dr.marslan@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0001-5565-0770) (Sorumlu Yazar)

Halil Serdar Aslan, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: draslan@outlook.com (https://orcid.org/0000-0002-5255-8618)

Furkan Ufuk, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: furkan.ufuk@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-8614-5387)

Muhammed Tekinhatur, Uzm. Dr. Diyarbakır Bismil Devlet Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Diyarbakır, Türkiye, e-posta: mtekinhatun@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-3240-6991)

Muhammed Efe, Öğrenci, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi, Denizli, Türkiye, e-posta: efe-0712320@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-9291-0508)

Mustafa Ay, Öğrenci, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi, Denizli, Türkiye, e-posta: aymstfa7@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-7960-6990)

Gözde Songut, Öğrenci, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi, Denizli, Türkiye, e-posta: gozdeesongut@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-1458-2294)

Tuğba Sarı, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: drtuğba82@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-3204-2371)

**Results:** It was observed that 187 of the catheter placement procedures with percutaneous drainage were applied Seldinger technique and 6 of them Trocar method. Due to reasons such as catheter malposition, catheter occlusion, recurrence of the abscess, insufficient drainage, 89 (50%) of the abscesses with percutaneous drainage were required to perform a second procedure, and 75 (42%) of the patients who underwent recurrent catheter drainage recovered after the treatment. Our overall success rate in percutaneous drainage treatment for intra-abdominal abscesses was calculated as 84.9%.

**Conclusion:** For intra-abdominal abscesses, if there is no intra-abdominal pathology associated with abscess, percutaneous drainage procedure is considered as the first choice in treatment. Early period complications of percutaneous drainage are almost none and it is a safe and effective treatment method. Studies need to be carried out on which abscesses should only be treated with antibiotics, which ones should be aspirated with a fine needle, which ones should be placed with a drainage catheter, and which ones require open surgical treatment.

**Key words:** Percutaneous drainage, abscess, microbiology, intra-abdominal.

Arslan M, Arslan HS, Ufuk F, Tekinhatun M, Efe M, Ay M, Songut G, Sarı T. Percutaneous drainage with a catheter in intra-abdominal abscesses under the guidance of imaging methods. Pam Med J 2021;14:522-528.

## Giriş

Intra-abdominal apse (İAA) karın boşluğu içerisinde yerleşmiş, fokal olarak sınırlanmış, süpüratif inflamatuvar materyalden oluşan kistik koleksiyonlardır. İAA'lar intraperitoneal, retroperitoneal ya da visseral yerleşimli olabilir. Apseyi kontrol altına almak için etkili bir antibiyoterapi başlanmalı ve uygun hastalarda apselerin içeriği boşaltılmalıdır [1]. Bu apselerin boşaltılmasında perkütan drenaj (PD) veya cerrahi yöntemler kullanılır. Perkütan drenaj daha kısa hastanede kalma süresi ve genel anestezi gerektirmeden yapılabildiği için ilk tercih edilen seçenektir [2]. PD sadece apse drenajı sağlanmamakta aynı zamanda sıvı içerisinden örnek alınması sağlanarak etken mikroorganizma tespit edilebilmektedir. Bu sayede mikroorganizmaya yönelik antibiyotik duyarlılık testlerinin çalışması ile etkene yönelik spesifik tedavi başlanmasına olanak sağlamaktadır.

Çalışmamızın amacı; merkezimizde İAA nedeniyle görüntüleme eşliğinde yapılan PD işlemlerinin etkinliğini, işlem komplikasyonlarını, alınan örneklerden gelen kültür ve antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarını ve hastalarımızın klinik sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmektir.

## Gereç ve yöntem

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra 01/06/2017-01/06/2019 tarihleri arasında hastanemiz girişimsel radyoloji bölümünde PD tedavisi

uygulanan hastaların elektronik tıbbi kayıtları incelendi. On sekiz yaşından küçük hastalar, apse drenajında kateter kullanılmayanlar ve batin dışı apse nedeniyle drenaj yaptığımız hastalar çalışmadan çıkarıldı. Aynı hastanın aynı apsesine ikinci veya üçüncü kez yaptığımız işlemler de çalışmadan çıkarıldı. Çalışma koşullarını sağlayan İAA nedeniyle PD yapılan toplam 178 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların demografik özellikleri, hastalara hangi görüntüleme yöntemi eşliğinde PD yapıldığı, işlem sırasında komplikasyon varlığı, apselerin hacmi ve lokalizasyonu, drenaj için hangi boyutta kateterin kullanıldığı, alınan örnekten gelen kültür ve antibiyogram sonuçları incelendi. Apselerin hacmi ve lokalizasyonları BT görüntüleri üzerinden değerlendirilerek çalışma cetveline not edildi. Bakteriyolojik tanı kanlı ağarda ve EMB ağarda bir gece 37°C'de inkübe edilerek hazırlanan örneklerde  $\geq 10^5$  cfu/ml bakteriyel üreme olması halinde konuldu. İzolatlar, konvansiyonel yöntemlerle tanımlandı ve antibiyotik duyarlılıkları EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kriterlerine uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile araştırıldı. Hasta takibinde kateterin hastada ne kadar kaldığı, hastanın kaç gün hastanede yattığı da incelendi.

PD işlemi öncesi tüm hastaların görüntüleme bulguları değerlendirilip, uygun giriş yolu, kılavuz modalite önceden seçildi. Tüm PD işlemleri görüntüleme yöntemleri kılavuzluğunda, standart steril şartlarda gerçekleştirildi. Sadece bir hastada anksiyete nedeniyle bilinçli sedasyon uygulanırken diğer hastaların tümünde lokal anestezi ile işlem gerçekleştirildi. Apseye giriş Seldinger veya Trokar yöntemiyle

yapıldı. Seldinger Tekniği'nde 18-gauge Chiba iğnesiyle apse içerisine girilerek lümenine 0,035 inch sert bir kılavuz tel (Amplatz Super Stiff, Boston Scientific, Heredia, Costa Rica) ilerletildi. Uygun trakt dilatasyonu sonrasında tel üzerinden apse içerisine 8-14 French çaplı kilitli çok amaçlı drenaj kateteri (Flexima Locking Pigtail, Heredia, Costa Rica) yerleştirildi. Trokar yönteminde ise tel kullanılmayarak ciltteki küçük insizyondan kateter direkt olarak apsenin içine yerleştirildi. Kateter cilde tespit edildikten sonra ucuna drenaj torbası bağlanarak işleme son verildi. Yoğun içerikli olduğunu düşündüğümüz apselere ilk 7 gün günde 4 defa 20 mL SF (Serum fizyolojik) ile yıkama önerildi. Apselerden günlük gelen miktarlar takip edildi ve 20 mL'nin altına düştüğü tespit edilenler ultrasonografi (US) veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile incelendi. Malpoze olan kateterler tekrar uygun yerlerine yerleştirildi. Kateterin yerinde olup apsesi küçülmüş olanlarda klinik ve laboratuvar düzelmesi de varsa kateterlerinin çekilmesine karar verildi.

Veriler SPSS 22.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, işlemin yapılma yöntemi, kılavuz için kullanılan görüntüleme yöntemi, kullanılan kateter, komplikasyon varlığı, drenaj kateterinin kalış süresi, hastaların kültür antibiyogram sonuçları araştırıldı. Sürekli veriler ortalama ve standart sapma veya ortanca ve aralık olarak ifade edildi. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak ifade edildi. İstatistiksel olarak *p* değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Abdominal bölgede apsesi olup PD tedavisi uygulanan 178 hastaya ait 193 apseye kateter yerleştirildiği tespit edildi. Toplam 15 hastaya birbiriyle ilişkisi olmayan birden fazla apsesi olması veya büyük boyutlu apse nedeniyle birden fazla drenaj kateteri yerleştirildi. Hastalarımızın 100'ü (%56,2) erkek, 78'i (%43,8) kadındı. Hastalarımızın yaşları 18 ile 91 arasında olup yaş ortalaması 57 olarak hesaplandı.

PD ile kateter yerleştirirken 187 işlemde Seldinger yöntemi, 6 işlemde ise Trokar yöntemi kullanıldığı görüldü. İşlemlerin çoğunluğunun sadece ultrasonografi (US) kılavuzluğunda (141 hasta), 34 hastanın işleminin US ve skopi eşliğinde, sadece 3 hastanın işleminin ise bilgisayarlı tomografi (BT) kılavuzluğunda yapıldığı tespit edildi. İşlem

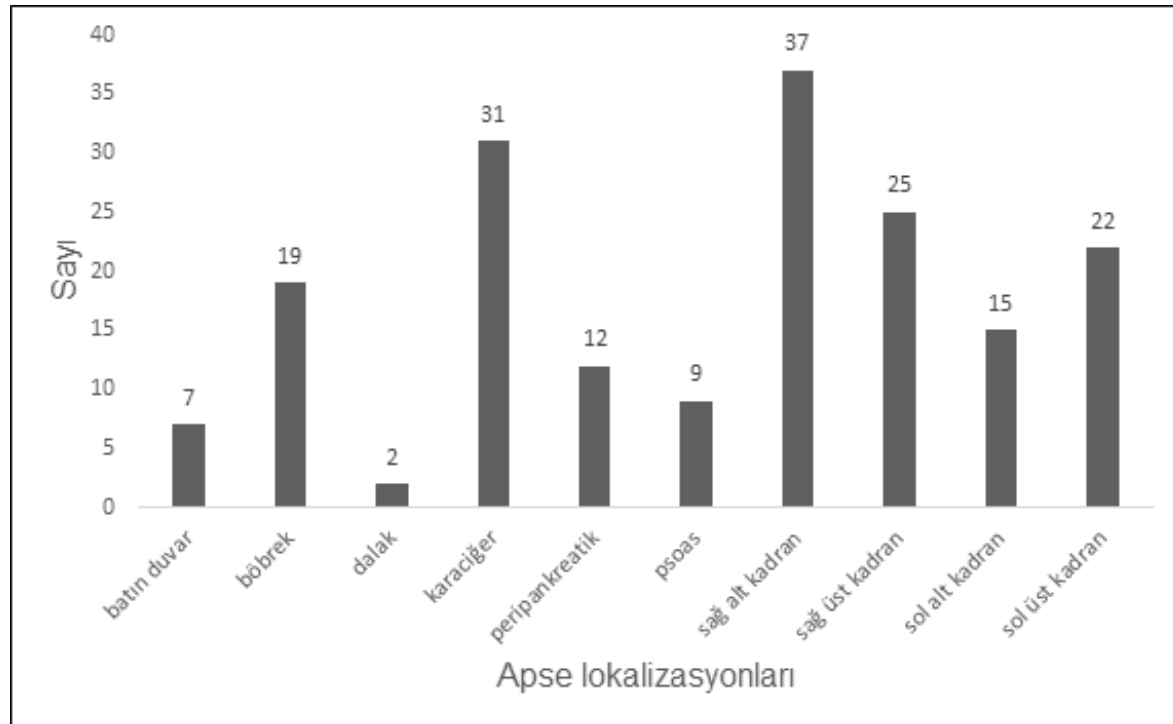
sırasında ağrı ve geçici bakteriyemi haricinde komplikasyon saptanmadı. 133 işlemde 8 french (F), 48 işlemde 10 F, 12 işlemde ise 12 F çapında kateter kullanıldığı görüldü. Kateter mal pozisyonu, kateter tıkanması, apsenin tekrarlaması, drenajın yeterli olmaması gibi nedenlerle perkütan drenaj yapılan apselere 89 (%50) tanesine ikinci bir işlem yapıldı. İkinci işlem genellikle yeniden perkütan drenaj işlemi iken bazı hastalar cerrahi tedavi açısından değerlendirilmek üzere genel cerrahi bölümüne yönlendirildi. Tekrarlayan kateter drenajı yaptığımız hastaların 75'i (%42) tedaviden fayda görerek iyileşti. Bununla birlikte apse tedavisinde perkütan drenajla toplamda başarı oranımız %84,9 olarak hesaplandı. Batın duvarı ve dalak apselerinin tamamı perkütan drenaj ile tedavi edilebildi. Peripankreatik bölge apselerinin yarısı (6 apse) perkütan drenaj kateterinden yeterli fayda göremedi. Sol üst kadranda ve sağ üst kadranda apselerinden beşer tanesi, karaciğer ve sol alt kadranda apselerinden dörder tanesi, sağ alt kadranda apselerinden 3 apse, psoas ve böbrek apselerinden birer apse kateter işleminden yeteri kadar fayda göremedi ve cerrahi tedavi açısından genel cerrahiye danışıldı.

Kateter için iğneyle apse içerisine giriş yapıldığında tüm hastalardan mikrobiyolojiye örnek gönderildi. Apse poş kültür sonucunda 98 (%55) kişide etken mikroorganizma saptanırken, 80 kişiden alınan örneklerde mikroorganizma üremesi olmadı. En çok saptanan mikroorganizma *Escherichia coli* olarak tespit edildi (Tablo 1).

Hastalara takılan ilk kateterin kalma süresi 1-60 gün arasında ortalama 13,27 (standart sapma: 11,07) gün olarak hesaplanmıştır (kadınlarda ort: 13,29 gün, erkeklerde ort: 13,25 gün). Ancak aynı apseye tekrarlayan girişimlerle 178 güne kadar uzayan kateter kalma süreleri bulundu. Hastalarımızdaki apselerin işlem öncesi hacmi 8,8-3575 mL aralığında ve ortalaması ise 328,18 mL idi. 175 apse 8,8 ile 1000 mL apse hacmine, 15 apse 1000-2000 mL apse hacmine ve 2 apse 2000-3000 mL apse hacmine sahipti. Sadece bir apse 3000 mL'den büyük apse hacmine sahipti. En küçük apsenin uzun aksı 3,2 cm, en büyük apsenin uzun aksı ise 24 cm idi. Hastalarımızda apse en çok sağ alt kadranda yer almaktaydı. Apse lokalizasyonları Şekil 1'de sunulmuştur.

**Tablo 1.** Apse poş kültüründen üretilen mikroorganizmalar

Mikroorganizmalar	Sayı/yüzde
<i>Escherichiacoli</i>	26/26,5
<i>Klebsiellapneumonia</i>	10/10
<i>Pseudomonasaeruginosa</i>	10/10
<i>Enterococcus</i>	7/7
<i>Staphylococcus</i>	6/6
Anaeroblar	6/6
Mantarlar	4/4
<i>Proteus</i>	2/2
<i>Streptococcus</i>	2/2
<i>Mycobacteriumtuberculosis</i>	1/1
Polimikrobiyal	24/24,5

**Şekil 1.** Apselocalizasyonlarının dağılımı



## Tartışma

Günümüzde İAA'ların ilk tercih edilen tedavisi antibiyotik ile birlikte perkütan tedaviler olmuştur [3-5]. Cerrahi drenajlar daha yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olduğundan ikinci seçenek olarak kullanılmalıdır [5]. Sadece apse ile ilişkili intra-abdominal patolojilerin varlığında cerrahi tedavi daha önemlidir [6]. Çalışmamızda ilk apse drenajı sonrası hastalarımızın %50'sinin iyileştiği görüldü. Bu oran literatürle kıyaslandığında biraz düşüktür. Akıncı ve ark.'nın [7] 300 hasta üzerinden yaptıkları çalışmada ilk perkütan drenaj sonrası tedavi başarısını %68 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada sadece kateter yerleştirilen değil iğne ile aspire edilen apseler de çalışmaya dahil edilmiştir. İlk kateterizasyonda tedavi başarımızın daha düşük olmasının nedenini sadece kateter yerleştirdiğimiz büyük boyutlu apseleri çalışmamıza almamız olduğunu düşünüyoruz; ancak tekrarlayan girişimler ile hastalarımızın %84,9'nun intra-abdominal apseleri iyileşmiştir. Bu oran da literatürde belirtilen %70-100 başarı ile uyumludur [7, 8].

Görüntüleme yöntemi eşliğinde yapılan PD işlemi öncesi tüm hastaların görüntüleme sonuçları değerlendirilip, uygun giriş yolu, kılavuz modalite önceden seçildiğinden ve İAA'lardan sadece PD'ye uygun olanlar işleme alındığından, işlemin teknik başarısı oldukça yüksektir. Bizim çalışmamıza PD işlemi yapılanlar dahil edildiğinden teknik başarımızı bilemiyoruz. Yine işlemin görüntüleme kılavuzluğunda yapılması sayesinde işleme bağlı büyük komplikasyon görülmesi çok nadir olup biz de işlemlerimizde erken dönemde büyük komplikasyona rastlamadık. Tekrar kateter yerleştirme nedenlerimiz arasında en sık olarak kateter mal pozisyonu ve kateter tıkanması yer alıyordu. Kateterin erken çekilmesi de tekrar kateter yerleştirilmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle günlük gelen miktarı 20 mL'nin altına düşse dahi apsenin durumunu görüntüleme yöntemlerinden biriyle değerlendirilmesi tekrar eden girişimleri önleyecektir [9]. Ayrıca apse içeriğinin yoğun olması da drenajı zorlaştırıp hastanın cerrahi drenaja gitmesine sebep olan faktörlerdendir. Kateterli drenaja rağmen iyileşmeyen hastalarımızın bir kısmında (3 hasta, %1,5) da gastrointestinal sistem fistülleri mevcuttu.

Kateterin hastada kalma süreleri morbiditeyi arttıran unsurlardan olup evde bakım hizmeti alabilenleri sadece kateter nedeniyle hospitalize etmek gereksizdir. Hastada kateterin kalma süresi literatürde 2 ile 120 gün arasında değişmekte olup ortalama kalma süresi ise 13 gündür [7]. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olup 13,4 gün olarak hesaplanmıştır.

Intra-abdominal apselerden 3 cm çapın altında olanların sadece antibiyotik ile tedavi edilmesi önerilmektedir [10]. Daha büyük apselerde ise drenaj önerilmekte olup hangilerine sadece aspirasyon, hangilerine kateter ile drenaj yapılacağına yönelik henüz tam bir fikir birliği yoktur. Genel olarak 4,5 cm ve üstündeki lezyonlara kateter ile drenaj önerilmektedir [11]. Çalışmamıza kateter taktığımız hastaları dahil ettiğimiz için apse boyutlarımız nispeten büyüktü. En küçük apse boyutumuz 3,2 cm olup en küçük apse hacmi ise 8 mL olarak ölçüldü. Apselerimizin ortalama hacmi 328 mL olup 1000 mL den büyük boyutlu 18 tane apsemiz vardı. Dev boyutlu bu apselere daha geniş çaplı drenaj kateteri veya aynı apseye birden fazla kateter takılabilir.

İAA'lar intraperitoneal, retroperitoneal ve visseral olarak sınıflandırılabilir. Biz çalışmamızda anatomik kadran sınıflamasını ve visseral organlara göre sınıflandırmayı tercih ettik. Apseler lokalizasyonları daha çok önceden geçirilmiş cerrahi operasyon ile ilişkilidir [8]. Diyabetes mellitus ve malignite geçirilmiş cerrahiden sonra en sık rastlanan etiyolojik nedenlerdendir [1]. Çalışmamızda en sık sağ alt kadranda apse ile karşılaştık ve bunun da nedeninin perfore apandisit bağı olabileceğini düşünmekteyiz.

Perkütan apse drenajı apse içindeki ölü dokuları ve lökositlerden oluşan materyali tahliye ederken tedavi sağlamaktadır. Drenaj sırasında alınan örnekten kültür antibiyogram çalışılması ise antibiyotik tedavisini değiştirebilir ve tedavinin etkinliğini artırabilir. Biz tüm hastalardan örnek olarak kültür antibiyogram gönderdik bu numunelerin %55'inde mikroorganizma üremesi oldu. PD öncesi ampirik antibiyotik tedavisi başlanan hastalar poş kültürünün sonuç vermemesine etki edebilmektedir [12]. Çalışmamızda en çok üretilen mikroorganizma *Escherichia coli* olup literatür ile uyumlu bulundu [1]. Apseler etiyolojisi ve lokalizasyonu ile mikroorganizma arasında

doğrudan ilişki olduğu gösterilmiştir [1]. Ancak çalışmamızda apse etiolojini araştırmak amaçlarımız arasında olmadığından bu ilişkiyi değerlendirmedik.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Çalışmamız retrospektif olması nedeniyle veriler hasta kayıtlarından toplanmıştır. Bir diğer sınırlılık ise çalışmamıza apsenin diğer tedavi yöntemlerini dahil etmedik. Bu nedenle cerrahi tedavi gibi yöntemlerle PD etkinliğini karşılaştıramadık. Hasta notlarından işlem sonrası geç dönem komplikasyonların kayıtlarına ulaşamadığımız için sadece işlem esnasındaki komplikasyon varlığını inceleyebildik. Son olarak, hastalarımızda apseye neden olan etiolojik nedenleri değerlendiremememiz, çalışmamızın amaçları dışında olsa da, bir sınırlılık olarak kabul edilebilir.

Sonuç olarak, İAA'da özellikle de apse ile ilişkili perforasyon veya fistül gibi intra-abdominal patoloji yoksa PD tedavi için ilk seçenek olarak değerlendirilmelidir. PD işleminin erken dönem komplikasyonları çok nadir olup güvenli ve etkili bir tedavi yöntemidir. Ayrıca kültür antibiyogram için örnek de alınabildiğinden, etkili antibiyotik tedavisi için büyük öneme sahiptir. Hangi apselere sadece antibiyotik tedavisi verilmesi gerektiği, hangilerine ince iğneyle aspirasyonun yapılacağı, hangilerine drenaj kateteri yerleştirilmesi gerektiği, hangilerine açık cerrahi tedavi gerektiğine dair çok merkezli randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

#### Kaynaklar

1. Akcam FZ, Ceylan T, Kaya O, Ceylan E, Tarhan OR. Etiology, treatment options and prognosis of abdominal abscesses: a tertiary hospital experience. *J Infect Dev Ctries* 2020;14:59-65. <https://doi.org/10.3855/jidc.11277>
2. Carbajo AY, Brunie Vegas FJ, García Alonso FJ, et al. Retrospective cohort study comparing endoscopic ultrasound-guided and percutaneous drainage of upper abdominal abscesses. *Dig Endosc* 2019;31:431-438. <https://doi.org/10.1111/den.13342>
3. Cai YL, Xiong XZ, Lu J, et al. Percutaneous needle aspiration versus catheter drainage in the management of liver abscess: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2015;17:195-201. <https://doi.org/10.1111/hpb.12332>

4. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:133-164. <https://doi.org/10.1086/649554>
5. Politano AD, Hranjec T, Rosenberger LH, Sawyer RG, Tache Leon CA. Differences in morbidity and mortality with percutaneous versus open surgical drainage of postoperative intra-abdominal infections: a review of 686 cases. *Am Surg* 2011;77:862-867.
6. Malik AA, Bari SU, Rouf KA, Wani KA. Pyogenic liver abscess: changing patterns in approach. *World J Gastrointest Surg* 2010;2:395-401. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v2.i12.395>
7. Akinci D, Akhan O, Ozmen MN, et al. Percutaneous drainage of 300 intraperitoneal abscesses with long-term follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28:744-750. <https://doi.org/10.1007/s00270-004-0281-4>
8. Damar Ç, Özdemir M, Hekimoğlu B. İntraabdominal apselerin görüntüleme eşliğinde perkütan drenajı. *Dicle Tıp Dergisi* 2019;46:73-83. <https://doi.org/10.5798/dicletip>
9. Springer JE, Doumouras AG, Nair S, Eskicioglu C, Forbes S. Does imaging before percutaneous drain removal affect rates of intra-abdominal abscess recurrence? *J Surg Res* 2018;232:408-414. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.06.062>
10. Cinquantini F, Piccinini A, Montanari N, Biscardi A, Tugnoli G, DiSaverio S. Percutaneous techniques for management of intra-abdominal abscesses. In: Di Saverio S, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Velmahos G, eds. *Acute Care Surgery Handbook*. Springer, Cham 2017;371-385. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-15341-4\\_21](https://doi.org/10.1007/978-3-319-15341-4_21)
11. Singh P, Tapasvi C, Kaur R, Aggarwal S, Nagpal N, Kaur R. Prospective randomized comparison of ultrasound-guided percutaneous needle aspiration with percutaneous catheter drainage of liver abscesses. *J Med Sci* 2019;39:67-73. [https://dx.doi.org/10.4103/jmedsci.jmedsci\\_74\\_18](https://dx.doi.org/10.4103/jmedsci.jmedsci_74_18)
12. Serraino C, Elia C, Bracco C, et al. Characteristics and management of pyogenic liver abscess: a European experience. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:628. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010628>

**Etik kurul onayı:** Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 10.06.2020 tarih ve 34118 sayı ile onay alınmıştır.

### **Yazarların makaleye olan katkıları**

M.A., M.T., M.E., M.A. ve G.S. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. M.A., M.E., M.A., G.S. ve H.S.A. teoriyi geliştirmiş ve gereç yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini M.A.,

H.S.A., T.S., F.U., M.T., M.A., M.E. ve G.S. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü M.A. ve H.S.A. tarafından yazılmış, F.U. ve T.S. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.



## Dil ve konuşma terapisi öğrencilerinin gözünden aile merkezli hizmet

### *Viewpoints of speech and language therapy students on family-centered service*

Pınar Zengin Akkuş, Tuğçe Karahan, Evin İlater Bahadır, Elif Nursel Özmert

Gönderilme tarihi:09.09.2020

Kabul tarihi:02.03.2021

#### Öz

**Amaç:** Çocuğun sağlığında ve gelişiminde ailenin önemi anlaşıldıkça, çocuk sağlığı hizmetinde, aile merkezli hizmet ideal yaklaşım olarak kabul edilmiştir. Uluslararası yazında eğitim sürecinde olan sağlık çalışanlarının aile merkezli hizmet (AMH) hakkındaki görüşlerini ve uygulamalarını değerlendiren çalışmalara rastlanırken ülkemizde bu konuda yapılmış çok kısıtlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmada dil ve konuşma terapisi bölümünde eğitim alan öğrencilerin aile merkezli hizmet hakkında görüşlerinin ortaya konması ve aile merkezli uygulamalarının değerlendirilmesi planlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Bu çalışmaya 84 öğrenci katılmıştır. Katılımcıların aile merkezli davranışlarını değerlendirmek amacıyla Hizmet Sağlayıcılar İçin Bakım Süreci Ölçeği ve AMH konusuna bakış açılarını ortaya koymak için Aile Merkezli Bakım Hakkında Görüşlerin Değerlendirilmesi Anketi kullanılmıştır.

**Bulgular:** Bu çalışmada dil ve konuşma terapisi alanında hizmet verecek olan öğrencilerin AMH'e bakış açıları ve aile merkezli uygulamaları sunulmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, daha önce yayınlanmış benzer bir çalışma ile karşılaştırıldığında, dil ve konuşma terapisi bölümü öğrencilerinin, pediatri araştırma görevlilerine kıyasla, aile merkezli uygulamalarda kendilerini daha yüksek puanladıklarını, AMH ilkelerini daha çok benimsediklerini ve bu uygulamalar konusunda kendilerini daha yetkin ve bilgili hissettiklerini göstermektedir.

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları çocuk sağlığı ve erken müdahale alanında aile merkezli hizmetlerin yaygınlaşmasını hedefleyen eğitimciler, yöneticiler ve politika yapıcılar için yol gösterici olabilecektir.

**Anahtar kelimeler:** Dil ve konuşma terapisi, çocuk sağlığı hizmeti, aile merkezli hizmet, aile merkezli uygulamalar.

Zengin Akkuş P, Karahan T, Bahadır Eİ, Özmert EN. Dil ve konuşma terapisi öğrencilerinin gözünden aile merkezli hizmet. Pam Tıp Derg 2021;14:530-537.

#### Abstract

**Purpose:** As the important role of the family in the health and development of the child have been understood, family-centered service is acknowledged as the standard of care in pediatric health care. While there are studies in the literature focusing on the views of healthcare students about family-centered service (FCC), in our country, there are a limited number of studies investigating the views and family-centered practices of healthcare students. In this study, it was aimed to explore the viewpoints of students of the speech and language therapy department about family-centered service and to evaluate their family-centered practices.

**Materials and methods:** Eighty-four students were included. The Measure of Processes of Care for Service Providers was used to measure family-centeredness of participants and the Questionnaire to Evaluate Perceptions on FCC was utilized to understand perceptions and beliefs.

**Results:** This study presented the perspectives and family-centered practices of speech and language therapy students. It has been demonstrated that the speech and language therapy students have higher scores of family-centered practices, adopt the principles of FCC, and feel more competent and knowledgeable about family-centered practices compared to pediatrics residents in the same institution.

**Conclusion:** The results of this study may guide educators, managers, and policymakers who aim to spread family-centered services in early intervention services and pediatric health care.

**Key words:** Speech and language therapy, child health care, family-centered service, family-centered practices.

Zengin Akkus P, Karahan T, Bahadır EI, Ozmert EN. Viewpoints of speech and language therapy students on family-centered service. Pam Med J 2021;14:530-537.

Pınar Zengin Akkuş, Uzm. Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gelişimsel Pediatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: pinarzeninakkus@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-1704-0327) (Sorumlu Yazar)

Tuğçe Karahan, Arş. Gör. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Dil ve Konuşma Terapisi Bölümü, Ankara, Türkiye, e-posta: karahantugce@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-5112-8977)

Evin İlater Bahadır, Uzm. Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gelişimsel Pediatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: evinbahadur@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-0592-6710)

Elif Nursel Özmert, Prof. Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gelişimsel Pediatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: elifnurseozmert@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-4911-9200)

## Giriş

Aile merkezli hizmet (AMH), sağlık hizmetinin her alanında, hasta ve ailesi ile sağlık çalışanları arasında, tarafların faydasını gözeterek şekilde işbirliği kurulması esasına dayanır [1]. Aile merkezli yaklaşım, aileyi, çocuğun güçlü yanı ve destek mekanizması olarak kabul eder ve çocuk ile ilgili karar alma sürecinde aileyi ön planda tutar [2].

Çocuğun sağlığında ve gelişiminde ailenin rolü anlaşılmalı başlandııkça, çocuk sağlığı hizmetinde aileye verilen önem artmıştır. Yapılan çalışmalarda aile merkezli uygulamaların, hasta ve ailesinin memnuniyetini arttırdığı gibi sağlık çalışanlarının da memnuniyetini arttırdığı, sağlık hizmetinin sonuçlarını iyileştirdiği, kaynakların daha iyi kullanımını sağladığı ve sağlık hizmeti harcamalarını azalttığı gösterilmiştir [2]. Benzer şekilde, erken müdahale hizmetlerinde de aile merkezli yaklaşımın benimsenmesinin, çocuğa, aileye, sağlık çalışanlarına ve sağlık sistemine sağladığı faydalara alan yazında genişçe yer verilmiştir [3, 4].

Aile merkezli yaklaşım ve sonuçları konusundaki yayınların artışıyla beraber, çocuk sağlığı hizmetinde ‘çocuk odaklı’ yaklaşımdan ‘aile odaklı’ yaklaşıma geçilmiş, terapi hizmetlerinde de aile merkezli uygulamalar hızla artmıştır [5]. Erken müdahale hizmetlerinde AMH ideal yaklaşım olarak kabul edilmiştir [6]. Dil ve konuşma terapisi alanında da, verilecek hizmetlerin aile merkezli olmasının ve çocuğun dil, konuşma, ses, yutma ve iletişim sorunlarına yapılacak müdahalelerin planlanması sürecine ailelerin dahil edilmesinin gerekliliği ve faydaları ortaya konmuştur [7].

Aile merkezli uygulamaların olumlu yönleriyle beraber, mevcut sağlık sistemlerine ve müdahale programlarına entegre edilmesinde yaşanan çeşitli zorluklara uluslararası yazında yer verilmiştir [8-10]. Erken müdahale alanında hizmet veren sağlık çalışanlarının yaşadığı zorluklara yer veren bir araştırmada, katılımcılar öğrencilik sürecinde aile merkezli uygulamalar için yeterli şekilde hazırlanmadıklarını ve deneyim kazanamadıklarını belirtmişlerdir [11].

Dünyada çocuk sağlığı hizmetinde, ideal yaklaşım aile merkezli yaklaşım olarak kabul edilmekle beraber, ülkemizde aile merkezli uygulamalar konusunda henüz yasal bir düzenleme yapılmamıştır. Aile merkezli

yaklaşımın doğru şekilde uygulanabilmesi için öncelikle sağlık çalışanları tarafından anlaşılması ve benimsenmesi gerekmektedir. Bununla beraber sağlık çalışanlarının konu hakkındaki görüşlerinin öğrenilmesi ve uygulamalarının ne kadar aile merkezli olduğunun değerlendirilmesi de önem taşımaktadır. Uluslararası yazında eğitim sürecinde olan sağlık çalışanlarının aile merkezli hizmet hakkındaki görüşlerini araştıran çalışmalara rastlanırken [12-14], ülkemizde eğitim sürecinde olan sağlık çalışanlarının aile merkezli yaklaşım hakkında görüşlerini ortaya koyan ve aile merkezli uygulamalarını değerlendiren çok kısıtlı sayıda araştırma bulunmaktadır [15]. Bu nedenle, bu çalışmada dil ve konuşma terapisi bölümünde eğitim alan ve aynı zamanda en az 6 aydır çocuk sağlığı alanında hizmet veren lisans, yüksek lisans ve doktora öğrencilerinin aile merkezli hizmet hakkında görüşlerinin değerlendirilmesi ve aile merkezli davranışlarının ölçülmesi planlanmıştır.

## Gereç ve yöntem

Bu kesitsel çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Gelişimsel Pediatri Bilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dil ve Konuşma Terapisi Bölümü tarafından yapılmıştır. Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Etik Komisyonu’ndan izin alınmıştır.

Bu çalışmanın katılımcıları Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dil ve Konuşma Terapisi Bölümü’nde lisans, yüksek lisans ve doktora eğitimlerini sürdüren öğrencilerden oluşmaktadır. Çalışmaya Dil ve Konuşma Terapisi lisans eğitiminin son yılında olup, 6 aydır mesleki uygulama dersleri kapsamında sorumlu öğretim üyesi gözetiminde dil ve konuşma terapisi yapmakta olan öğrenciler ile yüksek lisans/doktora öğrencileri davet edilmiştir. Yapılan güç analizi sonucunda, %80 güç ve %5’lik bir hata düzeyinde bir tasarım için, araştırmaya 80 katılımcının dâhil edilmesi hedeflenmiştir. Çalışma hakkında detaylı bilgi verildikten sonra, toplam 86 öğrenciden çalışmaya katılmayı kabul eden 84 öğrenci (52 lisans ve 32 yüksek lisans/doktora öğrencisi) çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılardan isim bilgisi alınmamıştır. Katılımcıların cinsiyetleri ve alandaki deneyim süreleri sorgulanmıştır.

Bu çalışmada katılımcıların AMH konusuna bakış açılarını öğrenmek ve aile merkezli

davranışlarını değerlendirmek amacıyla iki araç kullanılmıştır. Bunlardan ilki 27 sorudan oluşan ve sağlık çalışanlarının kendi aile merkezli uygulamalarını değerlendirmelerini sağlayan Hizmet Sağlayıcılar İçin Bakım Süreci Ölçeği'dir (BSÖ-HS) [16]. Bu ölçek CanChild Merkezi/McMaster Üniversitesi'nin izniyle kullanılmıştır. Ölçeğin i) Kişiler Arası Duyarlılık (KAD) ii) Genel Bilgi Sağlama (GBS), iii) Çocuk Hakkında Özel Bilgi Paylaşma (ÖBP), ve iv) Kişilere Saygıyla Davranma (KSD) olmak üzere dört alt ölçeği bulunmaktadır. Katılımcılar, yaptıkları uygulamaları göz önünde bulundurarak sorulan sorulara 7'li Likert skalasından (0: Hiç - 7: Çok büyük ölçüde) birini işaretleyerek cevap vermektedir. Sonrasında alt ölçeklerin puanlarının ortalaması hesaplanmaktadır. Yüksek puan daha aile merkezli uygulamaları ifade etmektedir.

Çalışmada kullanılan diğer araç ise, 19 sorudan oluşan ve sağlık çalışanlarının AMH hakkındaki görüşlerini ortaya koymak üzere kullanılan Aile Merkezli Bakım Hakkında Görüşlerin Değerlendirilmesi anketidir [15]. Ankette, bu yaklaşımın olumlu ve olumsuz yönlerine ilişkin 6 ifade, bu yaklaşım hakkında bilgi düzeyi ve yeterlilik hakkında 3 ifade, yöntemin gerekliliği ve önemiyle ilgili 5 ifade ve uygulanabilirliğine ilişkin 3 ifade yer almaktadır. Katılımcıların ifadelerine katılıp katılmadıklarını belirtmek için 5'li Likert ölçeğinden (1: tamamen katılıyorum – 5: hiç katılmıyorum) birini işaretlemeleri istenmektedir. Ankette yer alan son iki soru ise katılımcıların görüşlerini daha iyi anlamaya yönelik açık uçlu olarak hazırlanmış sorulardır. Bu soruların cevapları alındıktan sonra kodlanmış ve benzer cevaplar gruplandırılmıştır.

### İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS 11.0 paket programından yararlanılarak yapılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde ile ifade edilmiştir. Katılımcıların cinsiyet ve deneyim yılları bağımsız değişken olarak kullanılmış, cinsiyet ve deneyim yıllarına göre verilen sonuçlar karşılaştırılmıştır. Cinsiyet ve

kategorize edilmiş deneyim yılı (1 yıldan az ve 1 yıl ve üstünde deneyim) bağımsız grup t test yöntemi ile değerlendirilmiştir. Karşılaştırma  $p$  değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir. Katılımcıların açık uçlu sorulara verdiği yanıtlardan ortak kavramlar belirleyerek kodlamalar yapılmıştır. Son olarak, tekrarlayan temalar gruplandırılıp içerik analizinin son hali elde edilmiştir.

### Bulgular

Çalışmaya dil ve konuşma terapisi bölümünde eğitim alan 84 öğrenci katılmıştır. Katılımcıların cinsiyet ve alandaki deneyim süreleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Katılımcıların BHÖ-HS puanları cinsiyet ve deneyim yıllarına göre karşılaştırılmıştır. BSÖ-HS ölçeğinin alt ölçeklerinin puanları değerlendirildiğinde katılımcıların kendilerini en yüksek puanladıkları alan Kişiler Arası Duyarlılık iken, Özel Bilgi Paylaşma alanı kendilerine en düşük puan verdikleri alan olmuştur. Katılımcıların BSÖ-HS ölçeği alt ölçek puanları ise Tablo 2'de sunulmuştur. Katılımcıların BSÖ-HS puanları cinsiyet ve deneyim yıllarına göre değerlendirilmiştir. Cinsiyete göre puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (KAD için  $t(82)=0,27$ ,  $p>0,05$ , KSD için  $t(82)=0,21$ ,  $p>0,05$ , ÖBP için  $t(82)=-0,63$ ,  $p>0,05$ , GBS için  $t(82)=0,01$ ,  $p>0,05$ ). Katılımcılar kişi sayısı nedeniyle deneyimi bir yılın altında olanlar (lisans öğrencileri:52) ve bir yıl ve üstünde olanlar (yüksek lisans/doktora öğrencileri:32) şeklinde iki gruba ayrıldığında, dört alt ölçekte de, deneyimi fazla olan katılımcıların puanları, deneyimi az olan katılımcılardan istatistiksel olarak daha yüksek olarak bulundu (Tablo 2).

Öğrencilerin Aile Merkezli Bakım Hakkında Görüşlerin Değerlendirilmesi anketinde yer alan ifadelerine ne derece katıldıklarını ya da katılmadıklarını gösteren veriler Tablo 3'te sunulmuştur.

Son olarak da katılımcıların aile merkezli uygulamalar konusunda sorulan açık uçlu sorulara verdikleri yanıtlardan oluşturulan kavramlar Tablo 4'de sunulmuştur.

**Tablo 1.** Katılımcıların özellikleri

Cinsiyet	n (%)
Kadın	68 (%80,9)
Erkek	16 (%19,1)
Alanda deneyim süresi	
Bir yılın altında	52 (%61,9)
Bir yıl	8 (%9,5)
İki yıl	8 (%9,5)
Üç yıl	7 (%8,3)
Dört yıl	9 (%10,7)

**Tablo 2.** Dil ve konuşma terapisi öğrencilerinin Hizmet Sağlayıcılar İçin Bakım Süreci Ölçeği (BSÖ-HS) puanları<sup>a</sup>

Alt ölçekler	Tüm katılımcılar (n:84)	Deneyim < 1yıl (n:52)	Deneyim ≥ 1 yıl (n:32)	t <sub>(82)</sub>
Kişiler Arası Duyarlılık (KAD)	5,75±0,58	5,42±0,36	6,29±0,28	-11,70***
Kişilere Saygıyla Davranma (KSD)	5,63±0,65	5,18±0,29	6,36±0,34	-16,95***
Özel Bilgi Paylaşma (ÖBP)	5,18±0,69	4,78±0,46	5,84±0,46	-10,29***
Genel Bilgi Sağlama (GBS)	5,32±0,75	4,83±0,42	6,13±0,38	-14,18***

<sup>a</sup>Ortalama±Standart sapma\* p<,05, \*\* p<,01, \*\*\* p<,001



**Tablo 3.** Dil ve konuşma terapişi öğrencilerinin Aile Merkezli Bakım Hakkında Görüşlerin Değerlendirilmesi Anket'inde verilen ifadelere katılma durumunun dağılımı

<b>İfadeler</b>	<b>Kesinlikle Katılıyorum</b>	<b>Katılıyorum</b>	<b>Emin değilim</b>	<b>Katılmıyorum</b>	<b>Kesinlikle Katılmıyorum</b>
AMH sağlık hizmetinin en ideal şeklidir.	17 (%20,2)	36 (%42,9)	22 (%26,2)	7 (%8,3)	2 (%2,4)
Geleneksel yöntem ile kıyaslandığında AMH ailelerin ve çocuğun memnuniyetini artıracaktır.	32 (%38,1)	30 (%35,7)	18 (%21,4)	4 (%4,8)	0 (%0)
Geleneksel yöntem ile kıyaslandığında AMH sağlık personelinin memnuniyetini artıracaktır.	16 (%19,0)	42 (%50)	22 (%26,2)	4 (%4,8)	0 (%0)
Geleneksel yöntemler yerine AMH uygulanması gerektiğine inanıyorum.	33 (%39,3)	30 (%35,7)	16 (%19,0)	3 (%3,6)	2 (%2,4)
AMH uygulanması ailelerin tatminini azaltacaktır.	5 (%6,0)	23 (%27,4)	30 (%35,7)	17 (%20,2)	9 (%10,7)
AMH, ailenin gözündeki 'sağlık personeli' algısını olumsuz etkileyecektir.	0 (%0)	7 (%8,3)	23 (%27,4)	35 (%41,7)	19 (%22,6)
AMH uygulanması sağlık personelinin iş yükünü artıracaktır.	0 (%0)	10 (%11,9)	25 (%29,8)	29 (%34,5)	20 (%23,8)
Bu yaklaşım tedaviyi planlamada ailenin katılımını da gerektirdiğinden tedavi sonuçları daha olumlu olacaktır.	32 (%38,1)	34 (%40,5)	14 (%16,7)	4 (%4,8)	0 (%0)
Ailelerin hastalıklar ve tedavi hakkında bilgi düzeyinin yetersiz olması bu yaklaşımın uygulanabilirliğini kısıtlayacaktır.	27 (%32,1)	44 (%52,4)	12 (%14,3)	1 (%1,2)	0 (%0)
Zaman ve mekan kısıtlılığı AMH'nın uygulanabilirliğini azaltacaktır.	0 (%0)	9 (%10,7)	22 (%26,2)	39 (%46,4)	14 (%16,7)
AMH'ye göre geleneksel yöntemlerin uygulanması daha kolaydır.	0 (%0)	13 (%15,5)	30 (%35,7)	30 (%35,7)	11 (%13,1)
AMH hakkında bilgi sahibiyim.	39 (%46,4)	35 (%41,7)	8 (%9,5)	2 (%2,4)	0 (%0)
AMH verme konusunda kendimi yeterli hissediyorum.	33 (%39,3)	37 (%44)	11 (%13,1)	3 (%3,6)	0 (%0)
Ailelerin çocuklarının sağlığı ve tedavisi konusunda karar vermede istedikleri ölçüde yer almaları gerektiğini düşünüyorum.	12 (%14,3)	33 (%39,3)	30 (%35,7)	9 (%10,7)	0 (%0)
Tedaviyi planlamada ailelerin önceliklerinin, isteklerinin ve tercihlerinin önemli olduğunu düşünüyorum.	22 (%26,2)	39 (%46,4)	19 (%22,6)	4 (%4,8)	0 (%0)
Çocuğa sağlık hizmeti verilirken tüm aile üyelerinin istedikleri ölçüde yer almaları gerektiğini düşünüyorum.	7 (%8,3)	27 (%32,1)	27 (%32,1)	17 (%20,2)	6 (%7,1)
Her çocuk ve ailesine saygı göstererek dinleyebileceğime, farklı yönlerini yargılamadan değerlendirebileceğime inanıyorum.	32 (%38,1)	32 (%38,1)	17 (%20,2)	3 (%3,6)	0 (%0)

\*AMH: Aile merkezli hizmet

**Tablo 4.** Dil ve konuşma terapisi öğrencilerinin aile merkezli uygulamalar konusunda açık uçlu sorulara verdiği cevaplar

<b>“Aile merkezli hizmetin yararları ve olumlu yönleri nelerdir?”</b>	<b>Cevaplayan sayısı (n:61)</b>
Terapinin/tedavinin başarısının artması	47
Aile ile sorumluluğun paylaşılması ve ailenin sürece dahil olması	15
Aile ile olumlu ilişki/işbirliği sağlanması	8
Çocuk ve ailenin iletişiminin artması	6
Ailenin sağlık personeline güveninin artması	5
<b>“Aile merkezli hizmetin olumsuz yönleri ya da uygulanmasındaki engeller nelerdir?”</b>	<b>Cevaplayan sayısı (n:47)</b>
Olumsuz bir yanı olmaması	25
Ailelerin yöntemi benimsememeleri/yöntemi olumsuz karşılamaları	11
Zaman kısıtlılığının uygulamaya engel olması	4
Uygulamanın zor olması	3
Bilgi düzeyi düşük ailelerin bu yöntemi uygulayamayacağı	3
Diğer sağlık personellerinin yöntemi benimsememeleri/yöntemi olumsuz karşılamaları	2

### Tartışma

Bu çalışma ile katılımcıların çoğunluğunun, aile merkezli hizmetin ideal hizmet şekli olduğu ve uygulanmasının gerekli olduğu, hasta ve personelin memnuniyetini artırıp tedavi sonuçlarına olumlu katkısı olacağı görüşüne katıldıkları ortaya konmuştur. Ayrıca katılımcıların çoğu AMH konusunda kendini bilgili ve yeterli hissediyordu. Katılımcılar bu yöntemin, aile ile sağlık çalışanının işbirliğini sağlayacağını ve çocuk ile ailenin iletişimini destekleyeceğini ifade etmişlerdi. Ancak ailelerin bu yöntemi benimsememeleri ya da olumsuz karşılamaları ise katılımcıların en sık belirttiği endişe olmuştu. Bu sonuçlar aile merkezli hizmetin doğru şekilde uygulanabilmesi için sadece sağlık çalışanlarının değil, ailelerin de konu hakkında farkındalığının artırılmasının gerekliliğini ortaya koymuştur.

Katılımcıların çok büyük bir kısmı, ailelerin bilgi düzeyinin yetersizliğini aile merkezli uygulamaların önündeki engellerden biri olarak görmekteydi. Bu çalışmanın sonuçları aynı anketin pediatri araştırma görevlilerine uygulandığı diğer bir çalışmanın sonuçları ile beraber değerlendirildiğinde [15], her iki çalışmada da ailelerin bilgi yetersizliği aile merkezli uygulamaların önünde engel olarak saptanmıştı. Öte yandan bu çalışma dil ve konuşma terapisi bölümü öğrencilerinin, pediatri uzmanlık eğitimi almakta olan araştırma görevlilerine kıyasla, aile merkezli

uygulamaları daha çok benimsediklerini, bu uygulamalar konusunda kendilerini daha yetkin ve bilgili hissettiklerini düşündürmektedir. İki grup arasındaki bu farklılık öğrencilere verilen eğitimlerin içeriğinden ve ayrıca terapi hizmetlerinde aile merkezli uygulamaların daha fazla kabul görmüş olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmadan elde edilen BSÖ-HS ölçek puanları, uluslararası yazındaki BSÖ-HS ölçeği ile yapılan diğer çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırıldığında, puanların erken müdahale terapi alanında hizmet veren sağlık çalışanlarını değerlendiren araştırmalarda elde edilen puanlara benzer olduğunu görmekteyiz [16-18]. Öte yandan bu çalışmadaki BSÖ-HS puanları, aynı kurumda ve pediatri uzmanlık eğitimi almakta olan hekimler ile yapılmış diğer çalışmanın puanlarından daha yüksek olarak bulunmuştur [15].

Bu çalışmada katılımcıların kendilerine Özel Bilgi Paylaşma ve Genel Bilgi Sağlama alanında en düşük puanları verdikleri belirlenmiştir. BSÖ-HS ölçeğindeki puan dağılımı araştırmalarda değişmekle beraber, özel ya da genel bilgi sağlama uluslararası yazında da çoğunlukla en düşük puanlanan alan olarak bildirilmiştir [4, 16, 18-20]. Bu bulgu, aile merkezli yaklaşımın yapıtaşlarından biri olan bilgi sağlama alanını, geliştirilmesi gereken bir alan olarak öne çıkarmıştır.

Çalışmada BSÖ-HS puanları açısından kadın ve erkek katılımcılar arasında fark bulunmamakla birlikte, deneyimi daha fazla olan katılımcıların kendilerine aile merkezli uygulamalar konusunda, deneyimi daha az olan katılımcılara göre daha yüksek puanlar verdikleri ortaya konmuştur. Deneyim arttıkça aile merkezli davranış puanlarının artması, BSÖ-HS ölçeği kullanılarak yapılan diğer uluslararası araştırmalarda da saptanan bir durumdur [17, 19, 20]. Bu sonuç deneyim kazanmanın aile merkezli uygulamaları artırabileceğini, başka bir açıdan da deneyimli çalışanların bu uygulamalar konusunda kendilerini daha yetkin hissettiklerini düşündürmektedir.

Çalışmada kullanılan iki araç ile elde edilen sonuçlar bir arada değerlendirildiğinde, katılımcıların bilgi sağlama alanında diğer alanlara göre kendilerine daha düşük puanlar vermeleri, ailelerin bilgi düzeyinin az olduğunu düşünmeleri ve aile merkezli uygulamalar ile ailelerden olumsuz yanıt alabileceklerini düşünmeleri ile ilişkili olabilir. Öte yandan katılımcıların çoğunluğu aile merkezli uygulamaların gerekliliğine inanıyor, kendilerini AMH konusunda yeterli ve bilgili hissediyor ve ailelere saygıyla yaklaşabileceğini düşünüyordu. Katılımcıların BSÖ-HS'de Kişiler Arası Duyarlılık ve Kişilere Saygıyla Davranma alanlarında kendilerini daha yüksek puanlamaları bu sonuca paralel olarak değerlendirilebilir.

Aile merkezli uygulamalar çocuk sağlığı hizmetinde standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir [21]. Bu yaklaşımın sağlık sistemlerine doğru şekilde entegre edilebilmesi için sağlık çalışanlarının bu konuya bakış açılarının ortaya konması ve aile merkezli davranışlarının değerlendirilmesi önem taşıyacaktır. Bu çalışma, dil ve konuşma terapisi bölümünde eğitim alan öğrencilerin aile merkezli hizmet konusundaki görüşlerini araştıran ve aile merkezli davranışlarını değerlendiren ilk çalışmadır.

Ancak çalışmanın sonuçları değerlendirilirken kısıtlılıkları da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı BSÖ-HS ölçeğinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasının henüz tamamlanmamış olmasıdır. Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı ise tek merkezde yapılan bu çalışmanın sonuçlarının tüm Türkiye'deki Dil ve konuşma Terapisi Bölümü öğrencilerine genellenemeyecek olmasıdır.

Öte yandan, bu çalışma ile dil ve konuşma terapisi öğrencilerinin aile merkezli yaklaşımlar konusundaki görüşleri derinlemesine öğrenilmiş olup, yöntemin uygulanmasındaki engeller ortaya konmuştur. Profesyonel hayatının başında olan öğrencilerin aile merkezli uygulamalar hakkındaki görüşlerini, endişelerini ve uygulamaya engel teşkil ettiğini düşündükleri noktaları belirlemek ve onların hali hazırdaki uygulamalarını değerlendirmek hazırlanacak eğitim programları için önemli olacaktır. Bu nedenle bu çalışmanın sonuçları çocuk sağlığı ve erken müdahale alanında aile merkezli hizmetlerin yaygınlaşmasını hedefleyen eğitimciler, yöneticiler ve politika yapıcılar için yol gösterici olabilecektir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

### Kaynaklar

1. Patient and family centered care. Institute for Patient- and Family-Centered Care. Available at: <https://www.ipfcc.org/about/pfcc.html>. Accessed July 05, 2020
2. Committee on hospital care and institute for patient- and family- centered care. Patient- and family-centered care and the pediatrician's role. *Pediatr* 2012;129:394-404. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3084>
3. Kuhlthau KA, Bloom S, Van Cleave J, et al. Evidence for family-centered care for children with special health care needs: a systematic review. *Acad Pediatr* 2011;11:136-143. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2010.12.014>
4. Raghavendra P, Murchland S, Bentley M, Wake Dyster W, Lyons T. Parents' and service providers' perceptions of family-centred practice in a community-based, paediatric disability service in Australia. *Child Care, Health Dev* 2007;33:586-592. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2007.00763.x>
5. Hanna K, Rodger S. Towards family centred practice in paediatric occupational therapy: a review of the literature on parent-therapist collaboration. *Austr Occup Ther J* 2002;49:14-24. <https://doi.org/10.1046/j.0045-0766.2001.00273.x>
6. Crais ER, Roy VP, Free K. Parents' and professionals' perceptions of the implementation of family-centered practices in child assessments. *Am J Speech Lang Pathol* 2006;15:365-377. [https://doi.org/10.1044/1058-0360\(2006/034\)](https://doi.org/10.1044/1058-0360(2006/034))
7. McCormack J, McLeod S, Harrison LJ, McAllister L. The impact of speech impairment in early childhood: investigating parents' and speech-language pathologists' perspectives using the ICF-CY. *J Commun Disord* 2010;43:378-396. <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2010.04.009>

8. Pappas NW, McLeod S, McAllister L, McKinnon DH. Parental involvement in speech intervention: a national survey. *Clin Linguist Phon* 2008;22:335-344. <https://doi.org/10.1080/02699200801919737>
9. Al Motlaq MA, Shields L. Family-centered care as a western-centric model in developing countries: luxury versus necessity. *Holist Nurs Pract* 2017;31:343-347. <https://doi.org/10.1097/HNP.0000000000000228>
10. Shields L, Cavuşoğlu H, Pars H, Mamun AA. Measuring family-centred care: working with children and their parents in a Turkish hospital. *Eur J Pers Cent Healthc* 2015;3:327-333.
11. Craft Rosenberg M, Kelley P, Schnoll L. Family-centered care: practice and preparation. *Families in Society* 2006;87:17-25. <https://doi.org/10.1606/1044-3894.3480>
12. Murray MM, Mandell CJ. Evaluation of a family-centered early childhood special education preservice model by program graduates. *TECSE* 2004;24:238-249. <https://doi.org/10.1177/02711214040240040501>
13. Case Smith J, Sainato D, McQuaid J, Deubler D, Gottesman M, Taber M. IMPACTS project: preparing therapists to provide best practice early intervention services. *Phys Occup Ther Pediatr* 2007;27:73-90.
14. Scarinci N, Rose T, Cronan A, Lambert K. Speech pathology student experiences and perceptions of working with parents in a Hanen it takes two to talk family-centred clinical placement. *Speech, Language and Hearing* 2018;21:132-141. <https://doi.org/10.1080/2050571X.2017.1329890>
15. Zengin Akkuş P, Ilter Bahadır E, Coskun A, Koken G, Karahan S, Ozmert EN. Family-centred service: perspectives of paediatric residents from a non-Western country. *Child Care, Health Dev* 2020;46:275-282. <https://doi.org/10.1111/cch.12753>
16. Woodside JM, Rosenbaum PL, King SM, King GA. Family-centered service: developing and validating a self-assessment tool for pediatric service providers. *Children's Health Care* 2001;30:237-252. [https://doi.org/10.1207/S15326888CHC3003\\_5](https://doi.org/10.1207/S15326888CHC3003_5)
17. Kang LJ, Palisano RJ, Simeonsson RJ, Hwang AW. Measuring family-centred practices of professionals in early intervention services in Taiwan. *Child Care, Health Dev* 2017;43:709-717. <https://doi.org/10.1111/cch.12463>
18. Jeglinsky I, Autti Rämö I, Brogren Carlberg E. Two sides of the mirror: parents' and service providers' view on the family-centredness of care for children with cerebral palsy. *Care, Health Dev* 2012;38:79-86. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2011.01305.x>
19. Dyke P, Buttigieg P, Blackmore AM, Ghose A. Use of the measure of process of care for families (MPOC-56) and service providers (MPOC-SP) to evaluate family-centred services in a paediatric disability setting. *Care, Health Dev* 2006;32:167-176. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2006.00604.x>
20. Jeglinsky I, Autti Rämö I, Brogren Carlberg E. Professional background and the comprehension of family-centredness of rehabilitation for children with cerebral palsy. *Care, Health Dev* 2012;38:70-78. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2011.01211.x>
21. Committee on Hospital Care. American Academy of Pediatrics. Family-centered care and the pediatrician's role. *Pediatrics* 2003;112:691-697.

**Etik kurul onayı:** Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Etik Komisyonu tarafından 26.07.2019 tarih ve 700133 sayı ile uygun bulunmuştur.

#### **Yazarların makaleye olan katkıları**

P.Z.A. ve E.N.Ö. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. P.Z.A., E.İ.B. ve T.K. teoriyi geliştirmiş ve materyel metod bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini P.Z.A. ve T.K. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü P.Z.A. tarafından yazılmış, E.N.Ö. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

## Basic strategy in nursing education: management of Diabetes Mellitus by simulation method

*Hemşirelik eğitiminde temel strateji: simülasyon yöntemi ile Diabetes Mellitus yönetimi*

Gulcan Bakan, Arife Azak, Umran Ozdemir

Gönderilme tarihi:09.09.2020

Kabul tarihi:21.12.2020

### Abstract

**Purpose:** In this study, it was aimed to test the design by evaluating the success of the students taking the Internal Medicine Nursing Course in education with Diabetes Mellitus simulation method which is prepared according to EİUS: ST-IX stages expressed by The International Nursing Association for Clinical Simulation.

**Materials and methods:** In project, the study is completed with 169 students who take Internal Medicine Nursing Course. Student opinions and achievement scores were used for evaluating the project results.

**Results:** The 30.2% of the participants are men, 69.8% are women. It's detected that DM simulation grade average of the students  $2.7929 \pm 1.05715$  in evaluation five-point Likert scale, the practice grade average  $79.3195 \pm 7.31386$ , end-of-term grade average  $65.2959 \pm 8.60482$ . It was found that the higher Diabetes Mellitus simulation score of the students, the higher the application and term grade scores and students with low simulation scores also have a low final grade. The students stated their opinions on simulation training with the expressions 'I eliminated my pre-internship anxiety', 'I learned to interpret the disease' "Very enjoyable and instructive".

**Conclusion:** The use of the Internal Medicine Nursing Course in education with Diabetes Mellitus simulation method which is prepared according to EİUS: ST-IX stages expressed by The International Nursing Association for Clinical Simulation is thought to increase the clinical practice success, can evaluate the most realistic medical conditions, clinical problems and contribute to nursing care planning of students.

**Key words:** Simulation, nursing, EİUS: ST-IX, diabetes mellitus.

Bakan G, Azak G, Ozdemir U. Basic strategy in nursing education: management of Diabetes Mellitus by simulation method. Pam Med J 2021;14:538-547.

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada İç Hastalıkları Hemşireliği dersi alan öğrencilerin The International Nursing Association for Clinical Simulation and Learning tarafından açıklanan EİUS: ST-IX aşamalarına göre hazırlanan Diabetes Mellitus simülasyon yöntemi ile eğitiminde, başarılarının değerlendirilmesi ile tasarımının test edilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Araştırmada İç Hastalıkları Hemşireliği dersi alan 169 öğrenci ile çalışma tamamlanmıştır. Araştırma sonuçlarını değerlendirmek için öğrenci görüşleri ve başarı puanları kullanılmıştır.

**Bulgular:** Katılımcıların %30,2'si erkek, %69,8'i kadındır. Diabetes Mellitus simülasyon puan ortalamaları 5'li likert değerlendirmede  $2,7929 \pm 1,05715$  olarak, uygulama not ortalaması  $79,3195 \pm 7,31386$ , dönem sonu not ortalaması  $65,2959 \pm 8,60482$  olarak saptanmıştır. Öğrencilerin Diabetes Mellitus simülasyon puanları yükseldikçe uygulama notu ve dönem sonu notunun yükseldiği ve simülasyon puanı düşük olan öğrencilerin dönem sonu notunun da düşük olduğu bulunmuştur. Öğrenciler simülasyon eğitimine ilişkin görüşlerini 'Staj öncesi endişemi attım', 'Hastalığı yorumlamayı öğrendim', 'Çok keyifli ve öğretici' ifadeleri ile belirtmişlerdir.

**Sonuç:** Hemşirelik eğitiminde The International Nursing Association for Clinical Simulation and Learning tarafından açıklanan EİUS: ST-IX aşamalarına göre hazırlanan Diabetes Mellitus simülasyon yönteminin kullanımının, öğrencilerin klinik uygulama başarılarını arttırdığı, gerçeğe en yakın tıbbi durumları, klinik problemleri değerlendirebilmelerine ve hemşirelik bakımını planlamalarına katkı sağladığı düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Simülasyon, hemşirelik, EİUS: ST-IX, diyabetes mellitus.

Bakan G, Azak G, Özdemir Ü. Hemşirelik eğitiminde temel strateji: simülasyon yöntemi ile Diabetes Mellitus yönetimi. Pam Tıp Derg 2021;14:538-547.

Gulcan Bakan, PhD, Assis. Prof. Internal Medicine Nursing Department Faculty of Health Sciences, Pamukkale University, Kinikli Campus, Denizli, Turkey, e-mail: gbakan@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-9994-6124) (Corresponding Author)

Arife Azak, RN, Lecturer, Internal Medicine Nursing Department Faculty of Health Sciences, Pamukkale University, Kinikli Campus, Denizli, Turkey, e-mail: aazak@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-8438-3974)

Umran Ozdemir, RN, MSN, Pamukkale University Hospital, Denizli, Turkey, e-mail: uaslan@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0003-1809-3367)

## Introduction

Diabetes Mellitus (DM) is a disease that develops due to the lack of or the ineffectiveness of insulin and continues lifelong, accompanied by acute and chronic complications [1]. According to the Diabetes Atlas of the International Diabetes Federation (IDF), the prevalence of DM in the adult (20-79-year-old) population in the world is 9.3%. IDF reported that the diabetic population, which was currently 463 million in the world, would be 700 million in 2045 [2]. In the Turkish Epidemiology Survey of Diabetes TURDEP-II, the rate of type 2 diabetes was found to be 13.7% in Turkish adults [3, 4]. DM, with its increasing frequency and high mortality, is one of the most serious health problems today [1, 4]. An interdisciplinary and multidisciplinary team approach should be applied in the management of DM, and responsibilities should be shared in order for the patient to achieve the targeted glycemic control [5]. Nurses play an important part in the DM team. Nursing application emphasizes holistic care. A nurse helps a patient and his/her family to learn, not only the facts and the necessary psychomotor skills, but also the methods and strategies that will help them to transform knowledge into behavior by providing training and giving support and counseling to patient [5-7].

The American Nurses Association and the American Association of Diabetes Educators define the task of a diabetes nurse as follows: "a diabetes nurse works with patients with diabetes, with their families, and with other groups and society at large in order to identify the care and educational needs of patients with diabetes, make nursing diagnosis, and apply nursing care and training". The Federation of European Nurses in Diabetes (FEND) defines a diabetes nurse as follows: "a diabetes nurse is a clinician who assumes the roles of educator, counselor, manager, researcher, communicator, and change agent, and has advanced knowledge and skills of diabetes management" FEND places emphasis on the involvement and work of diabetes nurses in a multidisciplinary team [8].

Nursing students face circumstances like DM management, in which they are supposed to exhibit their cognitive, affective, and psychomotor skills during the post graduate period. It is not possible for students who are educated

with the traditional education methods of today to gain these skills by only observing clinical practices. In order for nurses to undertake tasks in circumstances like DM management requiring correct intervention in accordance with the principles of patient security, interactive methods should be used in nursing education that allow students to participate in the learning process in an active way. It is known that one of these methods, simulation, contributes to students improving both their cognitive and psycho-motor skills by providing them with experience of clinical conditions in a realistic learning environment [9-13]. In the study by Terzioglu et al. [14] (2012), students stated that skills development practices in a laboratory setting, given before they begin to work in a clinical setting are useful to them. In the study by Karadag et al. [15] (2015), students working with a simulated patient stated that this method "allowed them to learn in an effective manner" and to "have a chance to work with a real patient". Since 2003, the use of simulation has been encouraged by the National Council of Nursing in the USA, in order to allow students to prepare for a complex clinical environment and to create a realistic learning environment based on critical thinking where real life situations are experienced [16, 17].

In a study by Dobbs et al. [7] (2006) on the simulation of insulin application in nursing education, students stated that they were confident in the care of a patient who received insulin treatment, and they were satisfied with the clinical environment and the teaching method in general. In the study, emphasis was also laid on the fact that clinical simulation is an effective method in nursing education along with clinical experience and other teaching methods [18]. It is also known that simulation applications allow the establishing of an association between theory and clinic practices and the development of psychomotor skills, decision making, critical thinking, self-confidence, and therapeutic communication methods [12, 19-23].

A sample simulation through which the transfer of the theoretical knowledge of students into practice during patient cares with DM was submitted in the current study. It was planned to test the prepared DM simulation design and assess student success, and, thus, to make a contribution to the literature. The simulation

prepared to teach DM management to students was applied through the stages of the Best Practice Standards: Simulation Design IX (EIUS: ST-IX) explained by INACSL (The International Nursing Association for Clinical Simulation and Learning) (INACSL Standards Committee, 2016). These stages are a total of 11 items with guiding information in each item for trainers who want to prepare simulations; Needs assessment, Measurable objectives, Format of simulation, Clinical scenario or case, Fidelity, Facilitator/Facilitative approach, Briefing, Debriefing and/or feedback, Evaluation, Participant preparation, Pilot test [24, 25].

## **Methods**

### **Study design**

This study is planned as cross-sectional.

### **Setting and sample**

214 students who took the Internal Diseases Nursing course in the 2016-2017 academic year formed the universe of the research. All of the universe was taken as a sample group, but 45 students who did not attend or did not take part in the simulation training were excluded from the study. The study was completed with 169 students, 30.2% male and 69.8% female. The sample group was 79% of the population. The students were divided into 32 groups, each consisting of five or six people, and the simulator training was carried out by turns by each group under the supervision of an educator. Students' opinions and achievement scores were used to evaluate the research results. The fact that educators and students want to increase their knowledge and skills and gain experience for DM management requires the use of an interactive method in teaching this subject. These kind of studies which were to examine the contribution of simulation training for DM management to student success in the areas of needs assessment and measurable objectives, consist of two stages of EIUS: ST-IX. The goals

for the management of diabetes were prepared in accordance with the students' knowledge and experience. The issues and procedures that constitute the basis for the clinical practices of nursing were used in setting goals. The goals set for students were as follows: being aware of DM symptoms and findings; being able to carry out DM management by conducting activities like checking blood glucose levels, following up patients to prevent complications, assisting patients in complying with the treatment plan, administering medication ordered by the doctor; being able to provide psychosocial support to patients' relatives; being able to educate patients' families about the management of diabetes. While performing all these applications, students use critical thinking, decision-making, a willingness to perform evidence-based practice, and effective communication skills.

### **Measurements/instruments**

In the tenth stage of the EIUS: ST-IX, evaluation; the views of students can be expressed orally, and their skills can be assessed through checklists and objectively structured clinical exams. The students were assessed for DM management through the skill checklist prepared by researchers given below (Table 1). Five-point Likert scale was used to evaluate the results at the skill checklist. While preparing the skill checklist, relevant procedures and guides were used. Student's awareness of DM signs and symptoms, for DM management; to control the blood glucose level, to monitor the patient to prevent complications, to ensure the patient's compliance with the treatment plan and to apply the drug at the physician's request, etc. practicing activities, providing psychosocial support to patients' relatives, and training the family on diabetes management were evaluated. Critical thinking, decision-making, willingness to practice evidence-based, and effective communication skills were also evaluated while performing all these applications.

**Table 1.** Skill checklist for DM management

Evaluation Area	Expectations from Student
<b>Patient Safety</b>	Hand hygiene Introducing oneself to the patient Identifying the patient
<b>Critical Thinking and Communication</b>	
Patient Evaluation	Check the patient's findings
Identifying problems	Identify nursing diagnoses • Hyperglycemia due to non-compliance with diet, exercise, and medication • and etc.....
Interventions and evaluation	• Monitor hyperglycemia and hypoglycemia symptoms •• and etc.....
<b>Rating Score</b>	<b>1 = no, 2 = insufficient, 3 = partially good, 4 = good, 5 = very good</b>

### Data collection/procedure

In the teaching of DM management within the scope of format of simulation, the third stage of EİUS: ST-IX; the students taking the Internal Medicine Nursing class were primarily targeted. In order to realistically transfer clinically found symptoms and findings of patient with diabetes into the simulation medium, a standardized simulated patient method was used in the creation of simulation scenarios. The students were selected and trained in this simulation method in which the role of the patient was portrayed by a healthy individual acting in accordance with structured steps to portray the patient and his/her symptoms. In order for students to have a realistic experience, the scope of clinical scenario or case and fidelity, which are the fourth and fifth stages of the EİUS: ST-IX, involves preparation of the simulation medium and the formation of the criteria and the most realistic simulation scenario by reviewing clinical cases and samples. Accordingly, the individualistic characteristics and medical story of the patient were determined in the scenario for DM management as follows.

In addition to this information, the following expectations that students should fulfill were identified in the scenario (Table 2): in terms of the cognitive level, safe drug administration and provision of training for the patient and his/her family; in terms of the affective level, making eye contact with the patient, communicating with the patient and the patient's relatives,

attitudes towards the patient's family; in terms of psychomotor skills, blood glucose level assessment, insulin treatment, and medication administration.

Having completed above mentioned sections, the ethically required oral consent of the students were taken which was needed for the sixth and seventh stages of the EİUS: ST-IX, the briefing and the facilitator/facilitative approach. The scenario prepared by educators was written in detail with the consideration of possible issues in order to guide the educator/facilitator during the simulation:

The simulated scenario was given to the students, and they were given a short presentation on the case during the simulation process. The following expectations related to the scenario were shared with students in this guide.

- Performing a physical examination of the patient and making a diagnosis,
- Assessment of laboratory findings,
- Administration of medication,
- Application of nursing practices for DM management in order of priority,
- Being able to assess the results of nursing care provided to the patient,
- Record all applications for the patient.



**Table 2.** Clinical case

<b>Patient;</b>			
<b>Name and surname:</b> F.Y.	<b>Weight:</b> 86 kg		
<b>Gender:</b> Female	<b>Height:</b> 160 cm		
<b>Age:</b> 45	<b>Patient's relative:</b> husband		
<b>Primary medical diagnosis:</b> Type 2 diabetes			
<b>Allergy:</b> There is no established allergy			
<b>Medical History:</b> F.Y. She is married with two children, and she is 45 years old and a homemaker. Five years ago, treatment with Diaformin 1000 mg tb. 2x1 PO was started, but the patient did not use her medication as she felt good and never went to the hospital although she was told to come back for a check every three months. She did not perform the recommended exercises, did not modify her diet and ate two meals a day. Recently, the patient complained of polydipsia, polyphagia, polyuria, and fatigue. F.Y. complains of coldness, tingling, and numbness in the feet. A small wound appeared on the toe and was not cared for one week. Her husband insisted that she visit the doctor and came to the endocrinology outpatient clinic for an examination. At the outpatient clinic, the doctor performed a foot examination and requested blood tests. She was admitted to the ward because of high blood sugar level and the foot wound.			
Background: 5-year hypertension			
Family History: Mother DM, father Hypertension			
Habits: 1 pack of cigarettes per day for 20 years			
Drugs Used at Home: Diaformin 1g tb. 2x1, Delix 5 mg 1x1 tb, Ecopirin 100 mg 1x1 tb			
Body mass index (BMI):.....(kg/m <sup>2</sup> )			
<b>F's Physical Examination and Laboratory Findings</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fever: 36.8 N: 90 / minute rhythmic, BP: 140/90 mmHg</li> <li>• Uneasiness, Fatigue, Weakness</li> <li>• Weight gain (three pounds in one month)</li> </ul>			
Blood Glucose Level:	279/mgdl	Potassium:	3.1 mEq
Hemoglobin A1c:	11.3%	Sodium:	140 mEq
Blood Urea Nitrogen:	15 mg/dl	Triglyceride:	253 mg/dl
Creatinine:	0.9 mg/dl	Erythrocyte:	4.200.000
Albumin: Hemoglobin:	4.0 g/dl	Total Cholesterol:	255 mg/dl
Hematocrit:	10.4 gr/dl	High Density	53 mg/dl
	35.6 %	Lipoprotein:	163 mg/dl
		Low Density	11.5
		Lipoprotein:	
		Leucocyte:	

\*Diabetic (DM) Diet 1400 calori; \*Panto 40 mg vial 1x1 IV; \*Humalog vial 3x12 **Unit** SC;

\*Lantus vial 1X24 **Unit** SC; \*Diaformin 1000 mg. 2x1 tb PO; \*Delix 5 mg 1x1 tb PO;

\*Ecopirin 100 mg 1x1 tb PO; \*Patient Education

The supplementary resources below were recommended for the students to prepare them for the ninth stage of the EIUS: ST-IX, participant preparation, before simulation practice. To achieve success in the simulation, qualifying the students on the topic of DM is one of the most important steps. In this respect, it is necessary to make sure that students have sufficient knowledge about nursing subjects related to DM including etiology and pathophysiology, clinical signs and symptoms, medical treatment types used in DM management, evaluation of patient from the physical aspect, ensuring patient safety, prevention of complications, and providing emotional support and home care.

There were some limitations in the study. Due to financial restrictions, it was not possible to hire a professional actor for the role of the

patient. Instead, students taking courses in internal diseases were trained and played the role of the patient. In future studies, projects could be created in order to obtain financial support.

### Data analysis

In the eleventh stage of the EIUS: ST-IX, the pilot test, all stages of the EIUS: ST-IX prepared for this section were reviewed so that the teaching of DM management could be performed in accordance with its planned objectives without difficulty or deficiency. The correlation analysis and anova test was used to evaluate the relationship between students' grades and DM simulation grade.

**Results**

Having completed the application of simulation scenario in the scope of debriefing and/or feedback, the eighth stage of EIUS: ST-IX, the analysis stage, which is the most important stage of the simulation and where an assessment is performed as to whether information was understood and integrated into practice. The students were asked to do a self-assessment, and their awareness were raised by questions such as the following: What is the primary nursing diagnosis in this case? What are primary nursing interventions that you would use? What are outcomes of this patient care? What did you gain by this simulation practice? What do you think you did well? Was your knowledge and skills sufficient for the management of this case? After these questions, students' views are included at Table 3.

According to the Skill Checklist with five-point Likert scale, the DM simulation grade average of the students included in the study was determined to be 2.7929±1.05715, the practice grade average was determined to be 79.3195±7.31386, and the end-of-term grade average was determined to be 65.2959±8.60482.

A positive, moderate level significant relationship was found in the correlation between students' practice grade, end-of-term grade, and DM simulation grade (Table 4). As DM simulation grades increased, the application grade and the end-of-term grade also increased.

When simulation grades of students were compared to their application grades and end of term grades, a significant difference was found between their application grades and their simulation grades (F=11.681, p=0.001). The difference was found to originate from two groups who received grades of 1 and 2 on the Bonferroni-corrected anova test. The practice grades of the students who got low simulation grades were also found to be low on this test (Table 5).

The difference between the end-of-term grades of the students with their simulation grades was found to be significant (F=6.868, p=0.001). The difference was found to originate from two groups who received grades of 1 and 2 on the Bonferroni-corrected anova test. The practice grades of the students who got low simulation grades were also found to be low on this test (Table 5).

**Table 3.** The students' views

---

- It was a preliminary for internship"; I expressed my concern before my internship
- I learned to comment on disease.
- It was very enjoyable and informative.
- I wish we could do that for every disease.
- It was useful to collect information by ourselves and raise our awareness of what we have learned.
- I quickly got used to the hospital

---

**Table 4.** The relationship between the students' application grade and end-of-term grade and DM simulation grade (n=169)

	Practice grade	End of term grade	DM Simulation grade
Practice Grade	1.000		
End of term grade	.508**	1.000	
DM simulation grade	.432**	.372**	1.000

\*\*p<0.01

**Table 5.** Comparison of simulation grades of students on the basis of their application grades and end of term grades (n=169)

VARIABLES	n	DM Simulation grade		
		Ort $\pm$ SS	f and p value	
Practice Grade	1	21	72.09 $\pm$ 10.72	f= 11.681 p= 0.001
	2	43	77.37 $\pm$ 6.21	
	3	64	8.23 $\pm$ 5,04	
	4	32	80.93 $\pm$ 6.42	
	5	9	86.11 $\pm$ 4.91	
End of term grade	1	21	59.90 $\pm$ 9.74	f= 6.868 p= 0.001
	2	43	62.76 $\pm$ 6.56	
	3	64	66.28 $\pm$ 8.45	
	4	32	7.25 $\pm$ 73.55	
	5	9	65.29 $\pm$ 8.60	

## Discussion

Simulation is one of the training methods widely used all over the world for many years. Although simulation has also been widely used in our country, especially in recent years, the number of studies aimed at evaluating the achievement of the simulation is limited. This study was conducted to test a prepared simulation design and assess the achievement of the students. Findings of the study provide preliminary information in relation to the use of innovative practices in addition to conventional training methods.

The use of simulation is recommended in order for clinical practices to be performed safely [24, 25]. Adult training emphasis on the participation of students rather than on interaction with the lecturer [26]. Clinical practice training conducted in a laboratory environment assists students in becoming skillful at critical thinking and thus maintaining patient safety. No study in relation to the management of patients with DM through simulation is available in the literature. This scenario was designed to be similar to DM cases that they would likely encounter in clinic. We found that the simulation increased end of term grades of the students, their self-confidence, decreased their preclinical concerns according to students' statements, and had a positive effect on learning. After the training with the simulation method, the skills of the students to evaluate the DM patient, to identify the problems, to apply and evaluate nursing interventions were evaluated with the

checklist, and it was determined that the training was effective in developing the specified skills.

The aim of the simulation was to provide students with knowledge, critical thinking ability, and skills [9, 27]. Sarabia Cobo et al. [21] determined that simulation training prepared nursing students for the administration of palliative care and was a low- cost method for improving students' communication and other skills. Studies regarding the usage of simulation in nursing training have pointed out that simulation is a learning method that assists students in gaining knowledge and skills and also contributes to the development of their critical thinking, problem solving skills, self-affectivity, and self-confidence [17, 28, 29]. The students expressed their thoughts on working with simulated patient as follows: "It provides effective learning"; "It provides the chance to work with a real patient"; "I became aware of the primary care necessities of the patient"; "I learned how to communicate with the patient"; "It helped me notice my deficiencies"; "I learned to deal with the patient holistically"; "We learned patient evaluation methods"; "We learned how to intervene with patients in rarely seen urgent cases"; "we are ready for a clinical environment"; "it is an appropriate environment for entertainment and relaxation while learning" [15, 30]. The students who participated in our study expressed their thoughts as follows: "It was a preliminary for internship"; "I got rid of my concerns before my internship"; "I learned how to comment on a disease"; "It was very enjoyable and informative"; "I wish we could do that for

every disease”; “It helped us collect information by ourselves and increased our awareness of what we have learned”; “I rapidly got used to the hospital”. The study findings are similar to those of other studies.

Lee et al. [31] found in their study conducted on nursing students using a simulation scenario prepared for a patient with asthma that students’ problem solving and clinical decision making skills developed and patient safety improved through developed simulation scenarios and evaluation checklists. In a review study conducted by D’Souza et al. [18] of 45 published works that students became skillful at clinical decision making and performing applications, and it was recommended that a simulation scenario should also be prepared for different cases. The students who participated in our study expressed similar thoughts, e.g. “We wish we could do that for every disease” and stated that simulations of different cases would make them feel ready and alleviate their concerns before applying treatment to a patient.

Terzioglu et al. [14] found that the preparation of students who received education with classical method is insufficient; they feel incompetent and lack confidence in a clinical environment; patients and nurses don’t trust students and don’t allow them to perform application; there are differences between things that are explained and those that are actually applied. The main purpose in nursing education is to graduate nurses who can combine theory and practice, think critically throughout the learning process and have effective problem-solving skills. The usage of simulation in nursing training allows students to increase their self-confidence and increase their decision-making skills by providing experience-based learning. Students can go through fear and anxiety based on their lack of experience. The level of anxiety directly affects students’ clinical decision-making skills and learning. Doing a lot of practice allows students’ anxiety to decrease and their self-confidence and work quality to increase [9, 32-34].

In conclusion, it is thought that usage of the simulation method in nursing training increases students’ clinical practice success by helping them to plan more realistic medical cases, to assess clinical problems, and to plan nursing care. In the post-graduate period,

nursing students are supposed to use their cognitive, affective, and psycho-motor skills like DM management. Today, it is not possible for students to acquire these skills through current conventional methods. Nurses are required to improve their knowledge and competence through learning methods like simulation in nursing training in order to conduct effective DM management. From this point of view, through a simulation method designed in accordance with ST-IX and prepared by INACSL, a sample was given that helped students to use their theoretical knowledge in practice during intervention with a patient with Diabetes Mellitus.

**Conflict of interest:** The authors declare that there is no conflict of interest.

## References

1. Tütün Yümin E, Bakar Y, Tarsuslu Şimşek T. The effect of diabetes on life quality of individuals with type 2 diabetes. *Türkiye Klinikleri J Sport Sci* 2017;9:77-86. <https://doi.org/10.5336/sportsci.2016-54283>
2. IDF Diabetes Atlas 9th ed. 2019. International Diabetes Federation. Available at: [https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302\\_133351\\_IDFATLAS9e-final-web.pdf](https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf). Accessed 15 October, 2020
3. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz CS, Ayvaz G, Çömlekçi A. Türkiye’de ve Dünya’da diyabet. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu Raporu. Turkish J Endocrinol Metab* 2012;16:1-56.
4. Bakan G, Azak A, Ozdemir U. Diabetes and socio-cultural approach. *J Kesit Acad* 2017;3:180-195. <http://dx.doi.org/10.18020/kesit.1350>
5. Del Prato S, Felton AM, Munro N, Nesto R, Zimmet P, Zinman B. Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal. *Int J Clin Pract* 2005;59:1345-1355. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2005.00674.x>
6. Vogel D, Harendza S. Basic practical skills teaching and learning in undergraduate medical education-a review on methodological evidence. *GMS J Med Educ* 2016;33:1-19. <https://doi.org/10.3205/zma001063>
7. Dobbs C, Sweitzer V, Jeffries P. Testing simulation design features using an insulin management simulation in nursing education. *Clin Simul Nurs* 2006;2:17-22. <https://doi.org/10.1016/j.ecns.2009.05.012>
8. What is diabetes nursing? Turkish diabetes nursing association (TDHD), 2015. Available at: [http://www.tdhd.org/diyabet\\_hemsireligi.php](http://www.tdhd.org/diyabet_hemsireligi.php). Accessed Jul 20, 2019

9. Rauén CA. Simulation as a teaching strategy for nursing education and orientation in cardiac surgery. *Crit Care Nurse* 2004;24:46-51. <https://doi.org/10.4037/ccn2004.24.3.46>
10. Rhodes ML, Curran C. Use of the human patient simulator to teach clinical judgment skills in a baccalaureate nursing program. *CIN - Comput Informatics Nurs* 2005;23:256-262. <https://doi.org/10.1097/00024665-200509000-00009>
11. Limoges J. An exploration of ruling relations and how they organize and regulate nursing education in the high-fidelity patient simulation laboratory. *Nurs Inq* 2010;17:57-63. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1800.2009.00484.x>
12. Chronister C, Brown D. Comparison of simulation debriefing methods. *Clin Simul Nurs* 2012;8:281-288. <https://doi.org/10.1016/j.ecns.2010.12.005>
13. Tuzer H, Dinç L, Elci M. Importance of debriefing sessions in simulation practices undergraduate nursing education. *Turkiye Klin J Pediatr Nurs Spec Top* 2017;3:23-27.
14. Terzioglu F, Kapucu S, Özdemir L, et al. Nursing students' opinions about simulation method. *Hacettepe Univ Fac Heal Sci Nurs J* 2012;19:16-23.
15. Karadag M, Caliskan N, Iseri O. The views of students regarding the use of simulated patient. *J Contemp Med* 2015;5:36-44. <https://doi.org/10.16899/ctd.83205>
16. Sanford PG. Simulation in nursing education: a review of the research. *Qualitative Report* 2010;15:1006-1011. Available at: <https://nsuworks.nova.edu/tqr/vol15/iss4/17>. Accessed July, 2010
17. Sendir M, Dogan P. Use of simulation in nursing education: a systematic review. *Florence Nightingale J Nurs* 2015;23:49-56.
18. D'Souza MS, Arjunan P, Venkatesaperumal R. High fidelity simulation in nursing education. *Int J Heal Sci Res* 2017;7:340-353.
19. Cantrell MA. The Importance of debriefing in clinical simulations. *Clin Simul Nurs* 2008;4:19-23. <https://doi.org/10.1016/j.ecns.2008.06.006>
20. Foronda C, Liu S, Bauman EB. Evaluation of simulation in undergraduate nurse education: an integrative review. *Clin Simul Nurs* 2013;9:409-416. <https://doi.org/10.1016/j.ecns.2012.11.003>
21. Sarabia Cobo CM, Alconero Camarero AR, Lavín Alconero L, Ibáñez Rementería I. Assessment of a learning intervention in palliative care based on clinical simulations for nursing students. *Nurse Educ Today* 2016;45:219-224. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2016.08.014>
22. Durham CF, Alden KR. Enhancing patient safety in nursing education through patient simulation. Hughes RG, ed. In *patient safety and quality: an evidence-based handbook for nurses*. Rockville: agency for healthcare research and quality (US), 2008;221-225.
23. Shinnick MA, Woo M, Horwich TB, Steadman R. Debriefing: the most important component in simulation? *Clin Simul Nurs* 2011;7:105-111. <https://doi.org/10.1016/j.ecns.2010.11.005>
24. The Inacsl Standarts Committee. INACSL Standards of best practice: simulation<sup>SM</sup>: operations. *Clin Simul Nurs* 2017;13:681-687. <https://doi.org/10.1016/j.ecns.2017.10.005>
25. Dogan AK, Aydin N, Dogan P. Teaching the convulsion management by using simulation method. *Turkiye Klin J Pediatr Nurs Spec Top* 2017;3:61-67. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/317379565>. Accessed January, 2017
26. Sperl Hillen JA, O'Connor P, Ekstrom H, et al. Using simulation technology to teach diabetes care management skills to resident physicians. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:1243-1254. <https://doi.org/10.1177/193229681300700514>
27. Thomas CM, Barker N. Simulation elective: a novel approach to using simulation for learning. *Clin Simul Nurs* 2018;23:21-29. <https://doi.org/10.1016/j.ecns.2018.08.003>
28. Jin HR, Choi YJ. Three-dimensional needs of standardized patients in nursing simulations and collaboration strategies: a qualitative analysis. *Nurse Educ Today* 2018;68:177-181. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2018.06.015>
29. Park BS, Park SJ, Ko GY, Kim MJ, Choi EY. Effects of integrated simulation program on the critical thinking disposition, problem-solving process and job performance of nursing college students. *J Biomed Imag Bioeng* 2017;1:47-52. <https://doi.org/10.14738/jbemi.46.3871>
30. Au ML, Lo MS, Cheong W, Wang SC, Van IK. Nursing students' perception of high-fidelity simulation activity instead of clinical placement: a qualitative study. *Nurse Educ Today* 2016;39:16-21. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2016.01.015>
31. Lee JJ, Jeong HC, Kang KA, Kim YJ, Lee MN. Development of a simulation scenario and evaluation checklist for patients with asthma in emergency care. *Comput Inform Nurs* 2015;33:546-554. <https://doi.org/10.1097/CIN.0000000000000193>
32. Goris S, Bilgi N, Bayindir SK. Use of simulation in nursing education 2014;4:25-29.
33. Paul P, Olson JK, Sadowski C, et al. Interprofessional simulation learning with nursing and pharmacy students: a qualitative study. *Qual Adv Nur Educ- Avancées en Form Infirm* 2014;1:1-13. <https://doi.org/10.17483/2368-6669.1011>
34. Baptista R, Pereira F, Martins J. Perception of nursing students on high-fidelity practices: a phenomenological study. *J Nurs Educ Pract* 2016;6:10-21. <https://doi.org/10.5430/jnep.v6n8p10>

### **Acknowledgment**

This study was presented as an oral presentation (summary) at the '18th World Congress on Clinical Nursing and Practice' in Prague, Czech Republic on September 21-22, 2018.

This study was supported by Scientific Research Coordination Unit of Pamukkale University under the project number 2018KKP201.

**Ethics committee approval:** In order to collect the data for the study, permission was received from Medical Ethics Committee of university (60116787-020/43832).

### **Contributions of authors**

G.B. conceptualized and designed the article. G.B., A.A. designed the material-method section. G.B., A.A., Ü.Ö. collected the data. G.B., A.A. evaluated the data in the results section. The discussion section of the article was written by G.B. In addition, all authors discussed the study and approved its final version.

## Üniversite öğrencilerinde fiziksel aktivite düzeyinin akademik öz-yeterlik, anksiyete ve stres üzerine etkisinin incelenmesi

*Investigation of the effects of physical activity level on academic self-efficacy, anxiety and stress in university students*

Feride Yarar, Emine Aslan Telci, Serbay Şekeröz

Gönderilme tarihi:09.09.2020

Kabul tarihi:09.10.2020

### Öz

**Amaç:** Bu çalışma üniversite öğrencilerinde fiziksel aktivite düzeyinin akademik öz-yeterlik, anksiyete ve stres üzerine olan etkisini incelemek amacıyla planlandı. Sekonder olarak cinsiyete göre fiziksel aktivite düzeyinin akademik öz-yeterlik, anksiyete ve strese olan etkisi incelendi.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya 18-30 yaş aralığında 132 üniversite öğrencisi (kadın: 67, erkek: 65) dahil edildi. Katılımcıların fiziksel aktivite düzeyleri Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi ile değerlendirildi ve katılımcılar anketten alınan skora göre minimal aktif (n=71) (Grup I) ve yeterince aktif (n=61) (Grup II) olarak 2 gruba ayrıldı. Akademik öz-yeterlikleri sorgulamak için Akademik Öz-Yeterlik Ölçeği kullanıldı. Anksiyete ve stres düzeyleri sırasıyla Beck Anksiyete Ölçeği ve Sınıfta Stres Nedenleri Ölçeği ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Gruplar arası karşılaştırmada Grup I ve Grup II deki öğrencilerin akademik öz-yeterlikleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,001$ ). Anksiyete düzeyleri açısından iki grup karşılaştırıldığında Grup II'deki öğrencilerin daha düşük anksiyeteye sahip oldukları belirlendi ( $p=0,012$ ). Fiziksel aktivitenin akademik öz-yeterliğe istatistiksel olarak anlamlı ve artırıcı etkisinin olduğu bulunmuştur ( $p=0,005$ ;  $R^2=0,06$ ).

**Sonuç:** Çalışma sonuçlarımız fiziksel aktivite düzeyleri yeterince aktif olan öğrencilerin akademik öz-yeterliklerinin daha yüksek ve anksiyetelerinin daha düşük olduğunu gösterdi. Bu bilgiler ışığında öğrencilerin ruhsal iyilik hallerinin geliştirilmesi için fiziksel aktivite düzeylerinin artırılması faydalı olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Fiziksel aktivite, öz-yeterlik, anksiyete, stres.

Yarar F, Aslan Telci E, Şekeröz S. Üniversite öğrencilerinde fiziksel aktivite düzeyinin akademik öz-yeterlik, anksiyete ve stres üzerine etkisinin incelenmesi. Pam Tıp Derg 2021;14:548-554.

### Abstract

**Purpose:** This study was planned to examine the effects of physical activity level on academic self-efficacy, anxiety and stress in university students. Secondly, the effects of physical activity level by gender on academic self-efficacy, anxiety, and stress was examined.

**Materials and methods:** One hundred thirty-two university students (female: 67, male: 65) between the ages of 18-30 were included in the study. The physical activity levels of the participants were evaluated with the International Physical Activity Questionnaire, and the participants were divided into two groups as minimally active (n=71) (Group I) and sufficiently active (n=61) (Group II) according to the scores obtained from the questionnaire. Academic Self-Efficacy Scale was used to question academic self-efficacy. Anxiety and stress levels were evaluated using Beck Anxiety Inventory and Class Causes of Stress Scale, respectively.

**Results:** In the comparison between groups, a significant difference was found between the academic self-efficacy of the students in the Group I and Group II ( $p=0.001$ ). When the two groups were compared in terms of anxiety levels, it was determined that the students in the Group II had lower anxiety ( $p=0.012$ ). It was found that physical activity has a statistically significant and increasing effect on academic self-efficacy ( $p=0.005$ ;  $R^2=0.06$ ).

**Conclusion:** Our study results showed that students whose physical activity levels were sufficiently active had higher academic self-efficacy and lower anxiety. In the light of this information, it will be beneficial to increase the physical activity levels of the students in order to improve their mental well-being.

**Key words:** Physical activity, self-efficacy, anxiety, stress.

Yarar F, Aslan Telci E, Sekeroz S. Investigation of the effect of physical activity level on academic self-efficacy, anxiety and stress in university students. Pam Med J 2021;14:548-554.

Feride Yarar, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, Denizli, Türkiye, e-posta: fyarar@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-9938-7513)

Emine Aslan Telci, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, Denizli, Türkiye, e-posta: eatelci@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0003-2749-295X) (Sorumlu Yazar)

Serbay Şekeröz, Arş. Gör. Pamukkale Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, Denizli, Türkiye, e-posta: serbaysekeroz@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-8921-8492)

## Giriş

Fiziksel aktivite; günlük yaşamda kas ve eklemlerimizi kullanarak enerji tüketimi ile gerçekleşen, kalp ve solunum hızını arttıran ve farklı şiddetlerde yorgunlukla sonuçlanan aktiviteler olarak tanımlanabilir. Günlük yaşamın içinde her gün en az 30 dakika koşmak, yürümek, bisiklete binmek, asansör yerine merdiven kullanmak, ev işlerinde ve bahçede çalışıp fiziksel aktivitede bulunmak aktif bir yaşam tarzını geliştirir [1, 2].

Fiziksel aktivite sağlıklı bir hayat için önemlidir. Çalışmalar, özellikle büyüme ve gelişme döneminde düzenli fiziksel aktivitenin fizyolojik, psikolojik ve metabolik parametreleri iyileştirdiğini göstermektedir. Fiziksel aktivite, kronik hastalık ve erken mortalite riskini azaltmakta, kemik, kas ve eklem hastalıklarını önlemekte önemli bir katkı sağlamaktadır. Ayrıca, düzenli olarak yapılan orta düzey fiziksel aktivitenin kardiovasküler hastalıkların oluşumuna engel olabileceği, obeziteyi engelleyebileceği, ruh halini düzelterek yaşam doyumunu arttırabileceği belirtilmiştir [3]. Fiziksel aktivite yetersizliği obezite, koroner kalp hastalığı, insüline bağlı olmayan diyabet gibi kronik rahatsızlıklar ve mental problemlere sebep olabilmektedir [3, 4].

Gençlik dönemleri yetişkinlik için bir geçiş dönemi sayılabilir. Bu dönem üniversite yıllarına denk gelmektedir. Bireylerin sosyal sorumluluklarının yanında akademik sorumlulukları da bu yıllarda artmaktadır. Özellikle son dönemlerde teknolojik gelişmelerle birlikte gençlerde fiziksel aktivite düzeyleri azalabilmektedir [5].

Bandura'nın geliştirdiği sosyal bilişsel teori odağında yer alan öz-yeterlik kavramı son yıllarda üzerinde çalışılan konulardan biridir. 1982-2007 yılları arasında üzerinde yapılan araştırmalarda öz-yeterlik tanımı; kişinin istenen bir hedefe ulaşmak için gereken eylemleri gerçekleştirme becerisine olan inancı olarak tanımlanmıştır [6]. Öz-yeterlik, akademik ve mesleki hayatın temellerinin sağlamlaştırılıp yön verildiği ergenlik döneminde oldukça önemlidir [7].

Anksiyete; endişe, korku, gerginlik, huzursuzluk, kaygı ve sıkıntı halidir. Anksiyete bireylerde düşünme, algılama ve öğrenme yetilerini bozar. Bireylerde bunun

sonucunda dikkatini toplayamama, öğrendiğini anımsayamama ve olaylar arasında bağlantı kuramama görülür [8]. Gelişen dünya şartlarının sebep olduğu anksiyete yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen en önemli problemlerden birisidir. Stres aşırı baskı altında kalındığında ya da kişi kendinden çok şey beklendiğini hissettiğinde ortaya çıkan bir reaksiyondur. Stres hem uyarıcı hem de uyarıcı-davranım etkileşimi olarak ele alınmaktadır. Bu etkileşim, fizyolojik ve psikolojik durumları etkileyerek bireylerin günlük yaşantılarında uyumsuzluklara neden olabilmektedir [9]. Fiziksel aktivitenin anksiyete, depresyon ve strese hassasiyeti azalttığı ve kognisyonu olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir [10, 11].

Anksiyete ve stres varlığında, monoamin sistem (azalmış serotonerjik ve noradrenerjik seviyeler) ve endojen opioid sistem bozuklukları (azalmış  $\beta$ -endorfin seviyesi) görülmektedir. Hayvan deneyleri düzenli aerobik egzersizin antidepresanlara benzer şekilde serotonerjik ve noradrenerjik seviyeyi artırdığını göstermektedir. Ayrıca, egzersiz merkezi ve periferik sinir sisteminde opioid sistemi aktifleştirmekte,  $\beta$ -endorfin salınımını ve  $\beta$ -endorfinin beyindeki reseptörlere bağlanmasını artırmaktadır. Bu etkileri sayesinde fiziksel aktivite kişilerin anksiyete ve stres düzeyinin azaltılmasına katkı sağlamaktadır [12].

Literatür incelendiğinde, fiziksel aktivitenin genç bireylerde sosyal ve kişisel başarıyı olumlu yönde etkilediği [13, 14] ve uyku kalitesi, depresyon [15, 16] ve akademik başarı [5] ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Fakat akademik öz-yeterlik, anksiyete ve stres ile ilgili çalışma sayısı oldukça azdır.

Bu çalışma üniversite öğrencilerinde fiziksel aktivite düzeyinin akademik öz-yeterlik, anksiyete ve stres üzerine olan etkisini incelemek amacıyla planlandı. Sekonder olarak amacımız, cinsiyete göre fiziksel aktivite düzeyinin akademik öz-yeterlik, anksiyete ve strese olan etkisini incelemektir.

## Gereç ve yöntem

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu'nda gerçekleştirildi. Çalışmaya üniversite eğitimine devam eden 18-30 yaş aralığındaki ( $22,62 \pm 1,81$  yıl) 3. ve 4. sınıf lisans öğrencileri dahil edildi. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki



Bildirgesi ilkelerine uygun olarak ilerletildi. Tüm katılımcılara araştırmanın içeriği ve amacı ile ilgili genel bilgi verildi ve araştırmaya katılmayı kabul eden, gönüllü kişilere onam formu imzalatıldı. Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Bu çalışma 27 Ocak-6 Mart 2020 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Belirtilen tarihler arasında toplam 170 öğrenciye ulaşıldı. Anketleri tamamlamak istemeyen veya eksik dolduran 31 kişi çalışma dışı bırakıldı. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi sonuçlarına göre 139 öğrenciden 71'inin (%51,1) minimal aktif, 61'inin (%43,9) yeterince aktif ve 7 kişinin (%5) sedanter olduğu belirlendi. Sedanter kişi oranının çok az olması nedeniyle bu öğrenciler çalışmaya dahil edilmedi. Minimal aktif ve yeterince aktif öğrenciler çalışmaya dahil edildi. Sonuç olarak, 132 gönüllü öğrenci (67 kadın; 65 erkek) ile çalışma tamamlandı. Değerlendirmeler öğrenciler ile yüz yüze görüşülerek yapıldı. Öğrenciler çalışmanın amacı hakkında bilgilendirildikten sonra anketleri tamamlamaları istenildi. Daha önceden hazırlanmış bir form üzerine öğrencilerin demografik verileri (yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet, boy, vücut kitle indeksi) ve genel akademik not ortalamaları (GANO) kaydedildi.

#### **Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi**

Fiziksel aktivitenin ölçülmesinde uluslararası geçerliliği olan anketin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Sağlam ve ark. [17] tarafından yapılmıştır. Ölçek 7 sorudan oluşmaktadır ve son 7 günde yapılan şiddetli ve orta şiddetli fiziksel aktivitelere ek olarak yürüme ve oturma sürelerini sorgulamaktadır, fakat anketin hesaplanmasında oturma süresi dikkate alınmaz. Yapılan fiziksel aktivite türüne göre gün ve saat bilgileri alınır. Hesaplama yapılırken aktivite için girilen frekans (gün) sayısı, girilen süre verisi (dakika) ve aktiviteye özgü metabolik eşdeğerlik (MET) kat sayısı çarpılır, MET dakika/hafta cinsinden bir skor elde edilir. MET, fiziksel aktivitenin enerji maliyetini hesaplamak için kullanılan fizyolojik bir kavramdır. Fiziksel aktivite düzeyleri, MET hesaplamasının yanı sıra elde edilen sayısal verilere göre minimal aktif düzey fiziksel aktivite (600-3000 MET-dk/hafta) ve yeterince aktif düzey fiziksel aktivite (sağlık açısından yararlı olan) (>3000 MET-dk/hafta) şeklinde sınıflandırıldı.

#### **Akademik Öz-Yeterlik Ölçeği (AÖYÖ)**

Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Yılmaz ve ark. [18] tarafından yapılan ölçek 7 maddeden oluşmaktadır. Ölçekte yer alan maddeler 4'lü Likert Ölçek tipindedir ve seçenekler; bana tamamen uyuyor, bana uyuyor, bana çok az uyuyor, bana hiç uymuyor şeklindedir. Ölçeğin ilk 6 maddesi düz puanlanmakta, son maddesi ters puanlanmaktadır. Ölçekten alınabilecek puan 7 ile 28 arasında değişmektedir ve puanın yükselmesi akademik öz-yeterlik düzeyinin yüksek olduğunu göstermektedir.

#### **Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)**

Bireylerin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığının belirlenmesi amacıyla kullanılan ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği, Ulusoy ve ark. [19] tarafından yapılmıştır. Ölçek 21 maddeden oluşan, 0-3 arası puanlanan Likert tipi bir ölçektir. Puanın artması anksiyete düzeyinin yükseldiğini göstermektedir. En yüksek puan 63'tür. 0-17 puan düşük, 18-24 puan orta, 25 ve üstü puan yüksek derecede anksiyete şeklinde sınıflandırılmıştır.

#### **Sınıfta Stres Nedenleri Ölçeği (SSNÖ)**

Ölçek sınıfta strese yol açan nedenleri belirlemek amacıyla Özgan ve ark. [20] tarafından geliştirilmiştir. Sınıfta Stres Nedenleri Ölçeği 20 maddeden oluşmaktadır. Kullanılan ölçek Likert tipi bir ölçek olup, ölçekte yer alan her bir madde 1 ile 5 puan arasında derecelendirilmiştir. Bu derecelendirme; 1=Kesinlikle katılmıyorum, 2=Katılmıyorum, 3=Kararsızım, 4=Katılıyorum, 5=Kesinlikle katılıyorum anlamını taşımaktadır.

#### **İstatistiksel analiz**

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi, SPSS 22 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Nitel veriler, sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi. Nicel veriler aritmetik ortalama (X), standart sapma (SS) olarak hesaplandı. Çalışma kapsamında kullanılan anketlerin ve testlerin sonuçları parametrik varsayımlar sağlandığında bağımsız değişkenler için T-testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Çalışmamızın istatistiksel analizlerinde p değeri 0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya katılan erkek öğrencilerden 23'ünün (%35,4) minimal aktif; 42'sinin (%64,6) yeterince aktif olduğu belirlenmiştir. Kadın öğrencilerin ise 48'inin (%71,6) minimal düzeyde aktif; 19'unun (%28,4) yeterince aktif olduğu bulunmuştur. Aktivite düzeyine göre incelendiğinde hem erkek (n=65) hem de kadın (n=67) öğrencilerde ortalama MET düzeyinin yeterince aktif grupta minimal düzeyde aktif

gruba göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,001$ ).

Çalışmamızda fiziksel aktivite düzeyine göre (Grup I: Minimal Aktif; Grup II: Yeterince Aktif) kadınlara ve erkeklere ait demografik veriler ve anketlerden aldıkları puanlar karşılaştırıldığında her iki cinsiyetteki demografik verilerde (yaş, boy, vücut ağırlığı, Vücut Kitle İndeksi) gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Kadın ve erkek öğrencilere ait demografik verilerin ve anketlerden elde edilen sonuçların karşılaştırılması

Değişkenler	Grup I Ort.±SS	Grup II Ort.±SS	$p^a$
<b>Kadın (n=67)</b>			
Yaş (yıl)	22,10±1,32	22,63±1,06	0,105
Boy (cm)	163,95±4,93	166,05±6,63	0,227
Vücut Ağırlığı (kg)	56,88±6,53	61,05±9,66	0,141
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	21,15±2,21	22,06±2,60	0,275
GANO	2,94±0,38	3,00±0,40	0,578
AÖYÖ	19,56±1,78	20,73±2,15	<b>0,025</b>
BAÖ	15,87±10,82	12,84±7,90	0,333
SSNÖ	59,91±11,51	52,94±8,30	<b>0,031</b>
<b>Erkek n=(65)</b>			
Yaş (yıl)	22,30±1,01	22,16±1,05	0,572
Boy (cm)	177,21±5,86	178,45±4,92	0,601
Vücut Ağırlığı (kg)	72,21±10,40	75,19±9,33	0,316
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	22,89±2,42	23,59±2,66	0,281
GANO	2,91±0,37	2,77±0,29	0,143
AÖYÖ	18,60±3,11	21,14±2,71	<b>0,003</b>
BAÖ	11,43±7,50	9,66±8,23	0,245
SSNÖ	58,73±12,15	58,52±11,41	0,853

VKİ: Vücut Kitle İndeksi; GANO: Genel Akademik Not Ortalaması (4'lük sistem); AÖYÖ: Akademik Öz-Yeterlik Ölçeği; BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği; SSNÖ: Sınıfta Stres Nedenleri Ölçeği; \*: Mann-Whitney U testi; İstatistiksel anlamlı farklar koyu renkte verilmiştir

Kadın öğrencilerde iki grup arasında Akademik Öz Yeterlik Ölçeği ( $p=0,025$ ) ve Sınıfta Stres Nedenleri Ölçeği ( $p=0,031$ ) puanlarında anlamlı bir fark vardı. Erkeklerde ise sadece Akademik Öz Yeterlik Ölçeğinde ( $p=0,003$ ) iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur. Sınıfta Stres Nedenleri Ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçeğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 1).

Tüm katılımcılar fiziksel aktivite düzeyine göre karşılaştırıldığında Akademik Öz Yeterlik

Ölçeğinde ( $p=0,001$ ) ve Beck Anksiyete Ölçeğinde ( $p=0,012$ ) gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 2).

Fiziksel aktivite düzeyi, akademik öz-yeterlik üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ve artırıcı yönde etkiye sahiptir. Tek başına fiziksel aktivite düzeyi, akademik öz-yeterliğin %6'sını açıklamaktadır ( $p=0,005$ ;  $R^2:0,06$ ) (Tablo 3).

**Tablo 2.** Tüm katılımcıların fiziksel aktivite düzeyine göre karşılaştırılması

Değişkenler	Grup I Ort.±SS	Grup II Ort.±SS	p
GANO	2,93±0,37	2,84±0,34	0,155 <sup>b</sup>
AÖYÖ	19,25±2,32	21,01±2,53	<b>0,001<sup>a</sup></b>
BAÖ	14,43±10,03	10,65±8,20	<b>0,012<sup>a</sup></b>
SSNÖ	59,53±11,65	56,78±10,79	0,165 <sup>b</sup>

GANO: Genel Akademik Not Ortalaması (4'lük sistem); AÖYÖ: Akademik Öz-Yeterlik Ölçeği; BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği; SSNÖ: Sınıfta Stres Nedenleri Ölçeği; <sup>a</sup>: Mann-Whitney U testi; <sup>b</sup>: Bağımsız Değişkenlerde T-testi; İstatistiksel anlamlı farklar koyu renkte verilmiştir

**Tablo 3.** Fiziksel aktivite düzeyinin diğer değişkenlere etkisi

Bağımlı Değişkenler	Bağımsız Değişken	Beta	p	R <sup>2</sup>
AÖYÖ	Fiziksel aktivite düzeyi	2,244	<b>0,005</b>	<b>0,06</b>
BAÖ	Fiziksel aktivite düzeyi	-0,162	0,06	0,026
SSNÖ	Fiziksel aktivite düzeyi	-0,068	0,44	0,005

AÖYÖ: Akademik Öz-Yeterlik Ölçeği; BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği; SSNÖ: Sınıfta Stres Nedenleri Ölçeği; p: Doğrusal regresyon analizi; R<sup>2</sup>: Açıklayıcılık katsayısı; İstatistiksel anlamlı farklar koyu renkte verilmiştir

## Tartışma

Yetişkinliğe geçişte önemli bir dönem olan gençlik yıllarında alışkanlıklar netleşmeye başlamaktadır. Bu nedenle, bu yıllarda fiziksel aktivite düzeyinin belirlenmesi gençlerin ileriki yaşantıları için önem arz etmektedir. Bu çalışmayı planlarken amacımız erkek ve kadınlardan oluşan üniversite öğrencilerinin fiziksel aktivite düzeylerinin akademik öz yeterlik, anksiyete ve sınıf içindeki stres düzeylerine etkisini incelemektir. Değerlendirmeler sonucunda çalışmamıza katılan öğrencilerden sedanter olanların sayısı oldukça azdı. Bu sebeple çalışmamızda fiziksel aktivite düzeyi orta ve çok yüksek olan öğrencileri dahil ettik. Elde ettiğimiz sonuçlara genel anlamda bakarsak, aktivite düzeyinin artırılmasının öz yeterlik, stres ve anksiyete üzerinde olumlu etkisinin olduğu sonucuna ulaştık.

Literatür incelendiğinde, fiziksel aktivitenin ruhsal ve fiziksel sağlık parametreleri üzerine olumlu etkisini kanıtlayan birçok çalışma olduğu görülmektedir. Ancak fiziksel aktivitenin öz yeterlik üzerine etkisini inceleyen çalışma sayısı yetersizdir. Bonevski [21] 16-24 yaş grubunda 224 öğrenci üzerinde yaptığı çalışmada fiziksel aktivite yapanların yapmayanlara göre öz-yeterliklerinin daha yüksek olduğunu bulmuştur. Amin ve Özyol [22] 2020'de yaptıkları çalışmada 4678 öğrenciyi değerlendirmiş ve fiziksel aktivite yapan ve yapmayan erkek

ve kadın öğrencilerde öz yeterlik puanlarının fiziksel aktivite yapma durumlarına göre farklılaşmadığını bulmuşlardır. Bugüne kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde fiziksel olarak aktif genç bireylerin sedanter olanlarla karşılaştırıldığı görülmektedir. Ancak biz çalışmamızda olduğu gibi farklı düzeyde fiziksel aktivitenin öz yeterlik üzerine etkisini inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızın sonuçları, yüksek aktivite düzeyinin hem genç kadınlarda, hem genç erkeklerde hem de tüm örneklemede öz yeterliği olumlu yönde etkilediğini göstermiştir. Aynı zamanda yapılan regresyon analizi fiziksel aktivite düzeyinin akademik öz-yeterliğin bir bölümünü açıkladığını göstermiştir. Bu sonuçlar üniversite öğrencilerinin daha fazla fiziksel aktiviteye yönlendirilmesinin öz-yeterlik algılarına olumlu yönde katkı sağlayacağını göstermektedir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde, birçok çalışmada fiziksel aktivitenin ruhsal durumu olumlu yönde etkilediğine dair sonuçlara ulaşıldığı görülmektedir [23-25]. Bununla birlikte, aksi yönde sonuçlar rapor eden çalışmalar da vardır [26]. Tao ve ark. [27] orta düzeyde fiziksel aktivitenin düşük düzey aktiviteye göre depresyon ve anksiyeteyi azaltmakta olumlu bir etkisi olduğunu bulmuşlardır. Lapa ve Haşim [26] üniversite öğrencilerinde yaptıkları çalışmada fiziksel aktivite düzeyinin kadın ve

erkek öğrencilerde negatif duygu durumlarını değiştirmediklerini sonucuna ulaşmışlardır. Üniversite öğrencileri arasında en fazla görülen ruhsal problemlerden birisinin anksiyete olduğu belirlenmiştir [28]. Bizim çalışmamızın sonuçları yüksek fiziksel aktivitenin orta fiziksel aktiviteye göre üniversite öğrencilerinde anksiyeteyi azaltmakta etkili olduğunu göstermiştir. Elde ettiğimiz bu sonuç, genç popülasyonu yüksek düzeyde fiziksel aktiviteye yönlendirmenin ruhsal iyilik halini olumlu yönde etkileyeceğini göstermektedir.

Sınıf içi stres öğrenmeyi, mesleki becerilerini, yaşadığı arkadaşlıkları, iş bulamama korkusu gibi durumları içeren bir kavramdır [20]. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçta fiziksel aktivite düzeyi yüksek olan kadınlarda sınıf içi stresin orta düzey aktif kadınlara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Daha önce yapılmış benzer bir çalışmanın olmaması nedeniyle elde ettiğimiz bu sonuç özellikle kadın üniversite öğrencilerinde yüksek fiziksel aktivitenin sınıf içi stresi azaltmakta etkili olduğunu göstermesi açısından önemlidir. Erkeklerde ise aktivite düzeyinin sınıf içi stresi etkilemediği bulunmuştur. Bu sonuç fiziksel aktivite düzeyinin sınıf içi strese olan etkisinin cinsiyete bağlı olarak değişebileceğini düşündürmüştür. Konu ile ilgili yapılacak daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın limitasyonları sadece yüksekokuldaki öğrencilerin çalışmaya dahil edilmesi ve bundan dolayı daha fazla öğrenciye ulaşamamasıdır. Farklı bölümlerdeki öğrencilerin ders yüklerinin ve sorumluluklarının değişkenlik göstermesi bu kişilerin anksiyete ve stres düzeylerini etkileyebilir. Bu sebeplerden dolayı farklı bölümlerdeki öğrencilerden oluşan geniş popülasyon üzerinde gerçekleştirilecek çalışmalar literatüre katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak üniversite öğrencilerinde yüksek fiziksel aktivite düzeyinin sağlıkla ilgili parametreler üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermiştir. Genç bireyleri, yüksek fiziksel aktiviteye yönlendirmenin fiziksel ve psikososyal açıdan olumlu katkılar sağlayacağını düşünmekteyiz.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motionsensors in COPD. *Eur Respir J* 2006;27:1040-1055. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00064105>
2. Bulut S. Sağlıkta sosyal bir belirleyici: fiziksel aktivite. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2013;70:205-214. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2013.67442>
3. Yıldırım İ, Özşevik K, Özer S, Cankurt E, Tortop Y. Üniversite öğrencilerinde fiziksel aktivite ile depresyon ilişkisi. *Niğde University Journal of Physical Education And Sport Sciences* 2015;9:32-39.
4. Chasan Taber L, Erickson JB, McBridge JW, Nasca PC, Chasan Taber S, Freedson PS. Reproducibility of a self administered lifetime physical activity questionnaire among female college alumnae. *AJE* 2002;155:282-289. <https://doi.org/10.1093/aje/155.3.282>
5. Arslan S, Alemdaroğlu İ, Öksüz Ç, Karaduman AA, Yılmaz Ö. Genç bireylerde fiziksel aktivitenin akademik başarı ve depresyon üzerine etkisi. *Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi* 2018;6:37-42. <https://doi.org/10.30720/ered.417878>
6. Judge TA, Jackson CL, Shaw JC, Scott BA, Rich BL. Self-efficacy and work-related performance: the integral role of individual differences. *Journal of Applied Psychology* 2007;92:107-127. <https://doi.org/10.1037/0021-9010.92.1.107>
7. Pajares F, Valiante G. Grade level and gender differences in the writing self-beliefs of middle school students. *Contemporary Educational Psychology* 1999;24:390-405. <https://doi.org/10.1006/ceps.1998.0995>
8. Aydemir Ö, Guvenir T, Kuey L, Kultur S. Validity and reliability of turkish version of hospital anxiety and depression scale. *Turk Psikiyatri Dergisi* 1997;8:280-287.
9. Tunç Yeniocak A, Yapıcı G. Bir tıp fakültesindeki öğrencilerin depresyon, anksiyete ve stres düzeylerinin değerlendirilmesi. *Turk J Public Health* 2019;17:153-168. <https://doi.org/10.20518/tjph.423636>
10. Salmon P. Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: a unifying theory. *Clinical Psychology Review* 2001;21:33-61. [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(99\)00032-X](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(99)00032-X)
11. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ* 2006;174:801-809. <https://doi.org/10.1503/cmaj.051351>
12. Anderson EH, Shivakumar G. Effects of exercise and physical activity on anxiety. *Front Psychiatry* 2013;4:1-4. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00027>
13. Faigenbaum AD. Strength training for children and adolescents. *Clinics in Sports Medicine* 2000;19:593-619. [https://doi.org/10.1016/s0278-5919\(05\)70228-3](https://doi.org/10.1016/s0278-5919(05)70228-3)

14. Van de Loo DA, Johnson MD. The young female athlete. *Clin Sports Med* 1995;14:687-707.
15. Alapin I, Fichten CS, Libman E, Creti L, Bailes S, Wright J. How is good and poor sleep in older adults and college students related today time sleepiness, fatigue, and ability to concentrate? *J Psychosom Res* 2000;49:381-390. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(00\)00194-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(00)00194-x)
16. Işık Ö, Özarslan A, Bekler F. Üniversite öğrencilerinde fiziksel aktivite uyu kalitesi ve depresyon ilişkisi. *Niğde Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi* 2015;9:65-73.
17. Sağlam M, Arikan H, Savci S, et al. International physical activity questionnaire: reliability and validity of the turkish version. *Percept Motor Skills* 2010;111:278-284. <https://doi.org/10.2466/06.08.PMS.111.4.278-284>
18. Yılmaz M, Gürçay D, Ekici G. Akademik öz yeterlik ölçeğinin Türkçe'ye uyarlanması. *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi* 2007;33:253-259.
19. Ulusoy M, Şahin N, Erkman H. Turkish version of the beck anxiety inventory: psychometric properties. *Journal of Cognitive Psychotherapy* 1998;12:163-172.
20. Özgan H, Balkar B, Eşkil M. Eğitim fakültesi öğrencileri tarafından sınıfta algılanan stres nedenleri ve kişisel değişkenlerin strese olan etkisi. *Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi* 2008;7:337-350.
21. Bonevski B. The vocational education setting for health promotion: a survey of students' health risk behaviours and preferences for help. *Health Promotion Journal of Australia* 2014;24:185-191. <http://dx.doi.org/10.1071/HE13047>
22. Amin B, Özyol F. Üniversite öğrencilerinin akademik öz-yeterlilik ve yaşam kalitelerinin fiziksel aktivite yapma durumlarına göre incelenmesi. *Türkiye Spor Bilimleri Dergisi* 2020;4:21-29. <https://doi.org/10.32706/tusbid.734529>
23. Cao H, Qian Q, Weng T, et al. Screen time, physical activity and mental health among urban adolescents in china. *Preventive Medicine* 2011;53:316-320. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2011.09.002>
24. Mammen G, Faulkner G. Physical activity and the prevention of depression: a systematic review of prospective studies. *Am J Prev Med* 2013;45:649-657. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.08.001>
25. Bursnall P. The relationship between physical activity and depressive symptoms in adolescents: a systematic review. *Worldviews Evid Based Nursing* 2014;11:376-382. <https://doi.org/10.1111/wvn.12064>
26. Yerlisu Lapa T, Haşıl Korkmaz N. Fiziksel aktivite düzeyinin pozitif ve negatif duygu durumuna etkisinin cinsiyete göre karşılaştırılması: Akdeniz ve Uludağ Üniversiteleri örneği. *Journal of Human Sciences* 2017;14:3177-3187. <https://doi.org/10.14687/jhs.v14i4.4478>
27. Tao FB, Xu ML, Kim SD, Sun Y, Su PY, Huang K. Physical activity might not be the protective factor for health risk behaviours and psychopathological symptoms in adolescents. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2007;43:762-767. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01217.x>
28. Jimenez C, NaviaOsorio P, Vacas DC. Stress and health in novice and experienced nursing students. *Journal of Advanced Nursing* 2010;66:442-455. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2009.05183.x>

**Etik kurul onayı:** Pamukkale Üniversitesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21 Ocak 2020 tarih ve 30116787-020/5753 karar numarası ile onay alındı.

#### **Yazarların makaleye olan katkıları**

F.Y., E.A.T. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. E.A.T., F.Y., S.Ş. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini E.A.T, F.Y., S.Ş. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü F.Y. tarafından yazılmış, E.A.T. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.



## Kompozit bitirme ve cilalama işlemlerinin süt dişi pulpal sıcaklık değişimine etkisi

*The effect of composite finishing and polishing procedures on primary tooth pulp temperature change*

Yıldırım Erdoğan, İhsan Furkan Ertuğrul

Gönderilme tarihi:10.09.2020

Kabul tarihi:25.11.2020

### Öz

**Amaç:** Çalışmanın amacı, farklı bitirme ve cilalama sistemlerinin süt dişi intrapulpal sıcaklık artışı üzerindeki etkilerini, bir pulpal kan mikrosirkülasyon modeli yardımıyla değerlendirmektir.

**Gereç ve yöntem:** Çalışma için 10 sağlam insan üst ikinci süt azı dişi kullanıldı. 1 mm dentin kalınlığı kalacak şekilde standardize sınıf V kaviteler hazırlandı ve kompozit rezin ile restore edildi. Dişler, her grupta aynı 10 örnek olacak şekilde 6 gruba ayrıldı: Enhance bitim silindiri, Enhance PoGo cilalama silindiri, Sof-Lex spiral bitim lastiği, Sof-Lex spiral cilalama lastiği, Super-Snap Rainbow bitim diski, Super-Snap Rainbow süper-cilalama diski (n=10 her grup için). Bu 3 bitirme ve 3 cilalama ucu, 0,4 N güç, 10 000 rpm hızda 10 sn boyunca düşük hızda el aleti ve mikromotor yardımıyla dişlerin üzerindeki restorasyonlara uygulandı. En yüksek sıcaklıklar ölçüldü ve not edildi.

**Bulgular:** En yüksek sıcaklık artışları, 2,3°C ile Enhance bitim silindiri ve Sof-Lex spiral bitim lastiği gruplarında, en düşük sıcaklık artışı ise 1,1°C ile Super-Snap Rainbow süper-cilalama diski grubunda görüldü. Super-Snap Rainbow süper-cilalama diski grubunun, her 3 bitim grubu ve Sof-Lex spiral cilalama lastiğine göre ortalama sıcaklık artışı anlamlı biçimde daha düşüktü. Hiç bir grup, geri dönüşümsüz hasara neden olan 5,6°C kritik pulpa içi sıcaklık artışı seviyesini geçmedi.

**Sonuç:** Bu çalışmanın koşulları altında, kuru uygulanan bitirme ve cilalama sistemlerinin süt dişi pulparı üzerindeki sıcaklık artışı etkilerinin güvenli sınırlarda olduğu söylenebilir.

**Anahtar kelimeler:** Pulpal sıcaklık, süt dişleri, cilalama metodları, bitirme metodları, pulpal mikrosirkülasyon.

Erdoğan Y, Ertuğrul İF. Kompozit bitirme ve cilalama işlemlerinin süt dişi pulpal sıcaklık değişimine etkisi. Pam Tıp Derg 2021;14:556-564.

### Abstract

**Purpose:** The purpose of this study was to evaluate the effect of different finishing and polishing systems on intrapulpal temperature of primary teeth assessed using a pulpal blood microcirculation model.

**Materials and methods:** 10 sound human maxillary second primary molars used. Standardized Class V cavity preparations were performed with dentin thickness of 1 mm and restored with composite resin. The teeth divided into 6 groups with same ten samples in each group: Enhance finishing cup, Enhance PoGo polishing cup, Sof-Lex spiral finishing wheel, Sof-Lex spiral polishing wheel, Super-Snap Rainbow finishing disc, Super-Snap Rainbow super-polishing disc (n=10 per group). These 3 finishing and 3 polishing tips were applied to the restorations on the teeth with a force of 0.4 N, at a speed of 10 000 rpm for 10 seconds with the help of a slow-speed handpiece and a micromotor. The highest temperature increase were measured and noted.

**Results:** The highest temperature rises was seen in the Enhance finishing cup and Sof-Lex spiral finishing wheel groups with 2.3°C, and the lowest temperature measurement was in the Super-Snap Rainbow Super-Polishing Disc group with 1.1°C. Super-Snap Rainbow super-polishing disc group demonstrated significantly lower mean values in comparison with all finishing groups and Sof-Lex spiral polishing wheel. None of the groups exceeded the critical intrapulpal temperature increase of 5.6°C that causes irreversible damage.

**Conclusion:** Under these study conditions, it can be suggested that the temperature increase effects of dry applied finishing and polishing systems on primary teeth pulps are within safe limits.

**Key words:** Pulp temperature, primary teeth, polishing methods, finishing methods, pulp microcirculation.

Erdogan Y, Ertugrul IF. The effect of composite finishing and polishing procedures on primary tooth pulp temperature change. Pam Med J 2021;14:556-564.

Yıldırım Erdoğan, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Ana Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: yldirmerdogan@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-5054-1812>) (Sorumlu Yazar)

İhsan Furkan Ertuğrul, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Ana Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: furkanertugrul@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0001-7583-6679>)

## Giriş

Restoratif diş hekimliğinde, hastaların artan estetik talepleri, kompozit rezinlerin kullanımının yaygınlaşmasını ve rezin teknolojisinde yüksek ivmeli bir ilerlemeyi sağlamıştır [1]. Geliştirilen özelliklerden biri, restorasyon yüzeylerinin daha pürüzsüz hale getirilmesidir [2]. Kompozit rezin restorasyonlarda pürüzsüz bir yüzey başarı için ayrılmaz bir gerekliliktir, pürüzlü yüzey bakterilerin tutunmasına, sekonder çürük gelişimine, aşınma kinetiğinin değişimine ve renk özelliklerinin kötü yönde etkilenmesine neden olabilir [3]. Kompozit rezinlerin yüzey pürüzlülüğü, iyi bir bitirme ve cilalama protokolü uygulanarak azaltılabilir. Bitirme ve cilalama işlemleri için karbit ve elmas frezler, ara yüz zımparaları, lastikler ve abraziv diskler rutin olarak kullanılan malzemelerdir [4].

Diş pulpası, sinirler, vasküler yapılar, lifler, interstisyel sıvılar, odontoblastlar, fibroblastlar ve diğer küçük hücreli bileşenleri içeren, dişin mezenşimal kökenli yumuşak dokusudur. Dentin dokusunun düşük termal iletkenliğine karşın pulpa, termal uyarılara karşı oldukça hassastır [5]. Kavite preparasyonu [6], restoratif materyallerin polimerizasyonu [7], bitirme/cilalama [8] gibi birçok dişsel işlem, pulpa sıcaklığını artırma potansiyeline sahiptir. İntrapulpal sıcaklıktaki artış, bu dokunun sağlığına önemli ölçüde zarar verebilir. Rhesus maymunları üzerinde yapılan klasik bir çalışma, 5,6°C'lik bir sıcaklık artışının deneklerin %15'inde geri dönüşümsüz pulpitis yol açtığını, artış 11,1°C olduğunda %60, 16,6°C olduğunda ise %100'e çıktığını göstermiştir [9]. Pulpal sıcaklık artışı ile ilgili birçok araştırma bu çalışmayı işaret etmektedir ve yaygın olarak kabul edilen tehlikeli pulpal sıcaklık artışının 5,6°C olduğu söylenebilir [10-13].

Aşınma, materyalin bir yüzeyden mekanik işlemlerle küçük parçacıklar şeklinde çıkarıldığı kümülatif yüzey hasarı fenomeni olarak tanımlanır. Bitirme ve cilalama malzemeleri ve işlemleri, dental restoratif materyal yüzeylerinin özel, seçici ve kontrollü aşınmasını sağlamak üzere tasarlanmıştır. Aşınma mekanizması, materyalin uzaklaştırılması veya yer değiştirmesi ile enerjinin aktarılmasıdır [14]. Enerji aktarımı, aşınma bölgesinde yoğunlaşan ısıya dönüşür, bu da aynı bölgede keskin bir sıcaklık artışına yol açar [15]. Sıcaklık artışı, pulpa vitalitesini negatif etkileyebilir.

Çalışmamızın amacı, 3 farklı firmanın ürettiği bitirme ve cilalama sistemlerinin, süt dişi pulpal sıcaklık artışı üzerindeki etkilerinin bir pulpal kan mikrosirkülasyon modeli (PKMM) yardımıyla belirlenmesidir.

## Gereç ve yöntem

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesi için Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Çalışmada, fizyolojik kök rezorpsiyonu nedeniyle çekimi yapılmış, çürük veya akut travma nedeniyle hasarı bulunmayan 10 adet üstikinci süt azı diş kullanıldı. Dişlerin çekimi yapıldıktan sonra ISO standartları gereği akan su altında yüzey dokuları ve kan uzaklaştırıldı [16] ve %10 formalin içinde 2 hafta dezenfekte edilerek, kullanılıncaya kadar distile su içinde muhafaza edildi [17]. Kullanılmadan önce dişlerin kökleri, mine-sement sınırının 2 mm altından dişlerin uzun eksenine dik şekilde su soğutmalı el aleti ve fissür frez yardımı ile düzeltildi. Pulpa odasının apikal kısmı da benzer şekilde genişletildi, pulpal doku artıkları ekskavator yardımı ile retrograd olarak nazikçe uzaklaştırıldı, bölgeye %5,25 sodyum hipokloritli pamuk pelet 1 dk tatbik edildi, sonrasında distile su ile yıkandı ve pamuk peletle kurutuldu. Dişlerin bukkal yüzlerine, pulpa odasına yaklaşık 1 mm mesafe kalacak şekilde, su soğutmalı olarak yüksek hızla çalışan el aleti ve fissür frezle, 3x2x2±0,5 mm boyutlarında retantif olmayan kaviteler açıldı. Kavite tabanı ve pulpa odası arasındaki kalan dentin kalınlığı, 0,05 mm'ye kadar hassas kadranlı bir kumpas (Yates-Motloid Co., Chicago, IL, USA) ile belirlendi.

Sıcaklık ölçümlerini elde etmek için, ilk olarak Ertuğrul ve ark.'nın [18] çalışmasında tasarlanmış ve tarif edilmiş pulpal kan mikrosirkülasyon modeli kullanıldı. Termokupl telini yerleştirebilmek için bir elmas frez ile dişlerin lingual yüzeylerinde küçük bir delik açılarak erişim sağlandı. K tipi bir termokupl teli (TT-K-30-SLE; Omega Engineering Inc, Stamford, CT, USA) pulpa odasına konuldu ve silikon ısı transfer bileşiği kullanılarak (ZM-STG2; Zalman Tech Co. Ltd, Dongan-gu, South Korea) dişin aksiyal duvarına yerleştirildi.

Termokupl telini sabitlemek ve erişim boşluğu ile tel arasındaki boşluğu kapatmak için, 6. nesil



iki aşamalı self-etch bonding sistem (Clearfil SE Bond, Kuraray®, Tokyo, Japan) ve akışkan bir kompozit (Filtek Ultimate Flowable Restorative, 3M ESPE, St. Paul, MN, USA) kullanılarak, 1470 mW/cm<sup>2</sup> ışık yoğunluğuna sahip bir LED ışık cihazıyla (Elipar Deep Cure-S, 3M ESPE, St. Paul, MN, USA) sertleştirildi. Termokupl telinin diğer tarafı, pulpa odasındaki sıcaklık değişikliklerini izlemek için kişisel bir bilgisayara bağlanan dört kanallı bir veri kaydediciye (DT-3891G; CEM, Shenzhen, PRC) bağlandı.

Çalışma modeli için platform olarak 3 mm kalınlığında alüminyumdan özel olarak tasarlanmış, termal iletkenliği 20°C'de 222 W/mK olan bir plaka (1050-H14, ISO 9001: 2000, Bozhong Group, Shanghai, China) kullanıldı. Plakanın tabanı, pulpa odasına distile su girişi ve çıkışı sağlamak için 2 defa delindi. Her diş örneği deliklere yerleştirildi ve her bir termal testte siyanoakrilat yapıştırıcısı kullanılarak tutturuldu. Bir çift paslanmaz çelik  $\mu$  boru (25G, Hayat Medical Co., Lot # 8696569000777, Istanbul, Turkey) deliklere yerleştirildi ve siyanoakrilat yapıştırıcısı kullanılarak tabana tutturuldu. Rezervuar olarak 37°C standart fizyolojik sıcaklık seviyesinde ısıtılmış damıtılmış su ile doldurulmuş bir dijital su

banyosu (WB-11; Daihan, Wonju, South Korea) kullanıldı. Bir dijital infüzyon akış ölçer (Outlook 100ES, B. Braun Medical, Inc, Bethlehem, PA, USA), akış hızını 0,026 mL/dk'ya stabilize etmek için sisteme entegre edildi. Bu rakam, bir pulpa odası içindeki kan akışının fizyolojik değeri olarak kabul edilir [19].

Sistem içindeki sıcaklık kaybını telafi etmek ve giren suyun 37°C sıcaklığa ulaşmasını sağlamak için bir silikon ısı transfer bileşiği kullanılarak ana malzemenin altına spiral şeklinde bir bakır boru takıldı. İçeri akış ısı dengeleyici aparat, diğeriyle aynı akış hızına ayarlanan başka bir dijital infüzyon akış ölçere (Outlook 100ES, B. Braun Medical, Inc.) bağlanarak, damıtılmış su sirkülasyon sistemine entegre edildi. Restorasyonların bukkal bölgesine bitirme ve cilalama materyalleri uygulanarak, pulpa içi sıcaklık değişimleri ölçüldü.

Deneysel gruplar şu şekilde oluşturuldu; Enhance Bitim Silindiri (EBS), Sof-Lex Spiral Bitim Lastiği (SSBL), Super-Snap Rainbow Bitim Diski (SRBD), EnhancePoGo Cilalama Silindiri (EPCS), Sof-Lex Spiral Cilalama Lastiği (SSCL), Super-Snap Rainbow Süper-Cilalama Diski (SRCD) (Tablo 1, Resim 1). Süt dişlerinin bukkal yüzlerine açılan kavitelere 3M™ Filtek™

**Tablo 1.** Çalışmada kullanılan bitirme ve cilalama materyalleri ve çalışmanın detayları

Materyal ismi	Materyalin özelliği	Üretici	Grup	n
Enhance bitim silindiri (Enhance finishing cup)	Alüminyum oksit emdirilmiş ürethan dimetakrilat rezin.	Dentsply Sirona, Inc, Milford, DL, USA	<b>EBS</b>	<b>10</b>
Sof-Lex spiral bitim lastiği (Sof-Lex spiral finishing wheel, beige)	Alüminyum oksit partikülleri emdirilmiş elastomer	3M ESPE, St. Paul, MN, USA	<b>SSBL</b>	<b>10</b>
Super-Snap Rainbow Bitim Diski, standart-üst tarafı kaplı, L508 (Super-Snap Rainbow Finishing Disc)	Alüminyum oksit kaplamalı disk	Shofu Dental Corp., Kyoto, Japan	<b>SRBD</b>	<b>10</b>
Enhance PoGo cilalama silindiri (Enhance PoGo polishing cup)	İnce elmas partikülleri emdirilmiş ürethan dimetakrilat rezin	Dentsply Sirona, Inc, Milford, DL, USA	<b>EPCS</b>	<b>10</b>
Sof-Lex spiral cilalama lastiği (Sof-Lex spiral polishing wheel, white)	Alüminyum oksit partikülleri emdirilmiş elastomer	3M ESPE, St. Paul, MN, USA	<b>SSCL</b>	<b>10</b>
Super-Snap Rainbow Süper-Cilalama disk, standart, L512 (Super-Snap Rainbow Super-Polishing Disc)	Alüminyum oksit kaplamalı disk	Shofu Dental Corp., Kyoto, Japan	<b>SRCD</b>	<b>10</b>

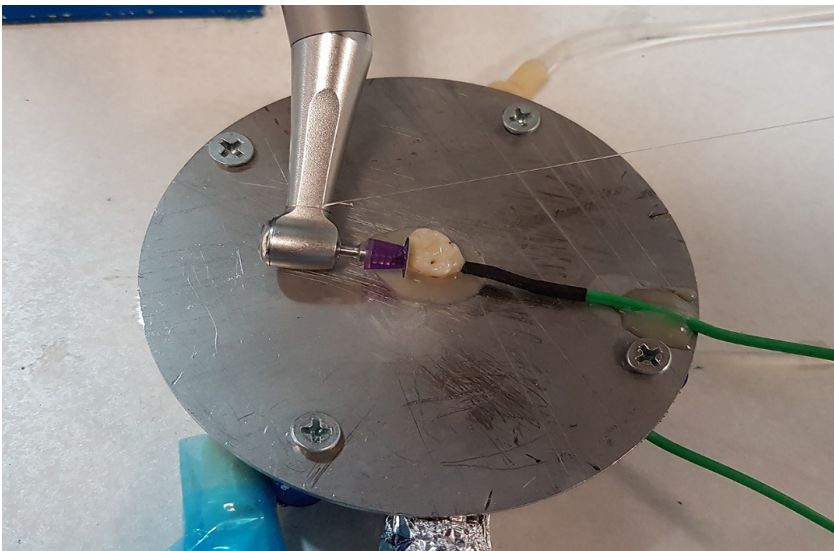


**Resim 1.** Çalışmada kullanılan bitirme ve cilalama uçları (soldan sağa doğru sırasıyla); EnhancePoGo Cilalama Silindiri (EPCS), Enhance Bitim Silindiri (EBS), Sof-Lex Spiral Bitim Lastiği (SSBL), Sof-Lex Spiral Cilalama Lastiği (SSCL), Super-Snap Rainbow Süper-Cilalama Diski (SRCD), Super-Snap Rainbow Bitim Diski (SRBD)

Bulk Fill Posterior Restorative (A2) rezin kompozit materyal uygulandı ve 20 sn boyunca  $1470 \text{ mW/cm}^2$  gücünde ışık veren LED cihazı Elipar Deep Cure-S ile polimerize edildi.

Düşük hızla çalışan bir el aletine (Mastermatic Lux M20L, KaVo Dental GmbH, Biberach, Germany) bağlanmış elektrikli bir mikromotor (Intra Lux KL701, KaVo Dental GmbH, Biberach, Germany) 40 g'lık (0,4 N) sabit bir ağırlığa bağlı bir tutucu üzerine monte edildi. Mikromotor, 10,000 rpm hıza ayarlandı ve bitirme-cilalama uçları 10 sn boyunca 0,4 N kuvvetle süt dişinin bukkal bölgesine yapılan kompozit restorasyona

aynı açı ile temas ederek çalıştırıldı (Resim 2). Her bitirme veya cilalama ucu test edildikten ve pulpal sıcaklık ölçümleri yapıldıktan sonra bir sond yardımıyla kavitedeki kompozit çıkarıldı ve tekrar kompozit uygulandı. Toplam 6 materyal test edilip, sıcaklık değişimleri kaydedildikten sonra diş yerinden çıkarılıp, farklı bir diş daha önce bahsedilen şekilde modele adapte edildi ve test işlemleri tekrarlandı. Başlangıç sıcaklığı ile en yüksek sıcaklık arasındaki sıcaklık değişimi ölçüldü ve bir yazılım yardımıyla kaydedildi (Multiple Data Logger, AzeoTech Inc., Ashland, Oregon, USA).



**Resim 2.** Pulpa kan mikrosirkülasyon model kurulumunun fotoğrafı

İstatistiksel analizde verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımlı grup farklılıkların karşılaştırılmasında İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik testi ve Tekrarlı Ölçümlerde Varyans analizi (post hoc: Bonferroni yöntemi), parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek testi ve Friedman testi (post hoc: Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek testi) kullanıldı. (SPSS version 23.0, IBM Corporation, Armonk, New York, USA). Analizlerde,  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

10 sn kuru uygulama işlemlerinden sonra, en yüksek sıcaklık ölçümü  $2,3^{\circ}\text{C}$  ile EBS ve SSBL gruplarında, en düşük sıcaklık ölçümü ise  $1,1^{\circ}\text{C}$  ile SRCD grubunda görüldü. SRCD grubu, SSCL grubuna ve SRBD grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük ortalama sıcaklık artışı gösterdi ( $p < 0,05$ ). Hiçbir grup, kritik sıcaklık değeri olan  $5,6^{\circ}\text{C}$ 'nin üstüne çıkmadı (Tablo 2).

**Tablo 2.** Deney gruplarına ait sıcaklık artışı ortalama değerleri ve karşılaştırma

	Bitirme		Cilalama		p
	Ort.±Std. Sap.	Med (min-maks)	Ort.±Std. Sap.	Med (min-maks)	
Enhance/PoGo silindir (1)	1,85±0,34	1,85 (1,3-2,3)	1,65±0,3	1,6 (1,3-2,2)	0,239 (z=-1,177)
	<b>(EBS)</b>		<b>(EPCS)</b>		
Sof-Lex spiral lastik (2)	1,9±0,25	1,8 (1,6-2,3)	1,82±0,18	1,85 (1,5-2,1)	0,466 (t=0,76)
	<b>(SSBL)</b>		<b>(SSCL)</b>		
Super-Snap Rainbow disk (3)	1,69±0,25	1,8 (1,3-2)	1,39±0,3	1,35 (1,1-2,1)	0,009* (t=3,308)
	<b>(SRBD)</b>		<b>(SRCD)</b>		
<b>p</b>	0,293 (F=1,316)		0,007* (X <sup>2</sup> =9,892) (2-3)		

F: Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, X2:Friedman Testi, z: Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi, t: İki eş arasındaki farkın önemlilik testi, Ort: Ortalama, Std.Sap.: Standart sapma, Med: Medyan, min: minimum değer, maks: maksimum değer

## Tartışma

Pürüzsüz bir yüzey, rezin restoratif işlemlerin sadece estetik görünümü için değil, aynı zamanda yumuşak dokuların sağlığı ve restoratif ara yüzlerin marjinal bütünlüğü için de ana hedefi olmuştur. Yüzey pürüzlülüğü, bakteriyel plakta ileri derecede artışa neden olarak, çürük ve periodontal enflamasyon riskini de arttırmaktadır [20].

Restorasyonlarda bitirme işlemi, marjinal düzensizliklerin giderilmesini, anatomik konturların belirlenmesini ve "diş yapısının ve restoratif materyalin birleşme noktasında fazla restoratif materyalin çıkarılmasını ve pürüzsüz, düzgün, iyi adapte edilmiş bir kavite-diş yüzey kenarı oluşturmak için çeşitli tekniklerinin uygulanması" anlamına gelen, "marjinyasyon" denen spesifik adımı da kapsayan işlemlerin bütünüdür. Cilalama ise, restorasyon yüzeyinden küçük çizikleri gidermek ve pürüzsüz, ışığı yansıtan bir parlaklık elde etmek için bitirme işleminden sonar gerçekleştirilen işlemdir. En

az mikroskopik çiziklere ve sapmalara sahip homojen bir yüzey üretmeyi amaçlamaktadır [14].

Teknik olarak 4 ana aşınma mekanizması tanımlanmıştır; adezyon, abrazyon, yüzey yorgunluğu ve tribokimyasal reaksiyonlar. Bitirme ve cilalama işlemleri ile meydana gelen aşınmanın daha çok abrazyon tipinde olduğu bildirilmektedir. Yüzeyin ve yüzeyaltının fiziksel ve kimyasal özelliklerinin değiştiği bu mekanik deformasyon, yüksek oranda lokalize ısı üretimine neden olur [14].

Sıcaklık artışının diş ve çevre dokular üzerindeki etkisi üzerine farklı çalışmalar mevcuttur. Zach ve Cohen'in [9] hayvan çalışmasında  $5,6^{\circ}\text{C}$  sıcaklık artışının, dişlerin %15'inde pulpitis ve pulpa nekrozuna yol açtığı bildirilirken, Baldissara ve ark. [21]  $11,2^{\circ}\text{C}$  sıcaklık artışının pulpaya zarar vermediğini belirtmiştir. Pohto ve Schenin [22], diş pulpasına zarar verebilecek kritik sıcaklığın  $42,5^{\circ}\text{C}$  olduğunu bulmuşlardır. Schubert [23], pulpal

fibroblastlar için kritik limitin 41,5°C olduğunu bildirmiştir. Eriksson ve Albrektsson [24], 10°C sıcaklık artışının kemik rezorpsiyonu ve diş ankilozuna neden olduğunu göstermiştir. Pulpal sıcaklık artışı ile ilgili çalışmaların birçoğu, Zach ve Cohen'in çalışmasına gönderme yapmaktadır [10-13] ve 5,6°C pulpal sıcaklık artışının kritik olduğu yönünde genel bir kanı olduğu söylenebilir.

Çalışmada, süt azı dişine kompozit rezin yerleştirildikten sonra bir sond ucu kompozitin köşesine batırılarak küçük bir girinti oluşturulmuş, bu şekilde kompozit ışıkla sertleştirilmiş, bitirme veya cilalama uçlarından biri test edilmiş ve sıcaklık ölçümü yapıldıktan sonra kompozit restorasyon, sond ucunun önceden oluşturulmuş girintiye yerleştirilerek kaviteden çıkarılmış, sonraki bitirme/cilalama materyalinin test edilmesi için tekrar aynı yöntemle kompozit rezin yerleştirilmiştir. Materyallerin hepsi denendikten sonra süt dişi modelden çıkarılmış, yeni bir süt dişi adapte edilmiş ve tüm işlemler tekrar uygulanmıştır. Dişlerin anatomik ve fizyolojik yapıları birbirinden farklıdır, sert doku kalınlıkları, dentin tübüllerinin çapları ve miktarları değişkendir. Dişsel işlemlerin pulpal sıcaklık artışına etkisini inceleyen bazı in vitro çalışmalar, tüm deneyi tek bir diş üzerinde yaparak standardizasyon sağlamayı amaçlamışlardır [21-25]. Deneyin geçerlilik ve güvenilirliğini arttırmak için çalışmada 10 adet üst süt II. azı diş kullanılmış ve her bitirme/cilalama ucu kullanımından önce kompozit restorasyon değiştirilmiştir. Böylelikle her seferinde, aşındırma işlemlerine uğramamış yeni kompozit rezin ile ölçümler yapılmış, ayrıca materyallerin tümü, her dişe uygulanarak standardizasyon sağlanmıştır. Bitirme/cilalama uçları, farklı dişte işlem yapılacağı zaman değiştirilmiştir.

Literatürde, kavite preparasyonu [26-29], rezin polimerizasyonu [30-34], ışık kaynakları [12, 35, 36] ve diş beyazlatma işlemlerinin [13, 37-39] pulpal sıcaklık artışı ile ilişkisini inceleyen çalışmaların yanı sıra, yüzey bitirme ve cilalama işlemlerinin pulpal sıcaklık artışına olan etkisini inceleyen birkaç çalışma mevcuttur [18, 40-42]. Bitirme-cilalama işlemlerinin süt dişi pulpal sıcaklık değişimine etkisini inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Pulpal sıcaklık artışı üzerine yapılan benzer çalışmalarda, genellikle, termokupl, pulpa odası

içinde termal bağlantı maddeleri kullanılarak kavite duvarına komşu bölgeye tutturulmuş, diş örneği, mine-sement birleşimine kadar, mikrosirkülasyon olmadan önceden 37°C'ye kadar ısıtılmış su banyosuna gömülmüştür [30, 41, 43]. Çalışmamızda uyguladığımız PKMM'de ise, pulpal kapiller kan dolaşımını taklit edebilmek için bir içeri akış ısı dengeleyicisi eklendi. Böylece rezervuardan 37°C ile yola çıkan, ancak dişe ulaştığında sıcaklık kaybetmiş olduğu görülen suyun sıcaklığı dengelendi. Pulpa odasına su akışını sürdürmek için, sisteme otomatik bir infüzyon pompası entegre edildi ve mikrodolaşım, 0,026 mL/dk hıza ayarlandı; bu değer, pulpal kan akışının in vivo akış hızıdır.

Çalışmada, bitirme ve cilalama malzemelerinin kuru ortamda çalışması önerilen malzemeler arasından seçildi, böylece su veya lubrikant özellikteki maddelerin soğutma özelliğinin, pulpal sıcaklık değerleri üzerindeki olası etkisi devre dışı bırakıldı. Enhance Bitim Silindiri ve EnhancePoGo Cilalama Silindiri'nin 10,000-15,000 rpm devirlerinde, hafif basınç ile çalışılması önerilmektedir [44]. Super-Snap Rainbow Bitim Diski ve Süper-Cilalama Diski için üretici tavsiyesi, 10,000-12,000 rpm hızda 0,3-0,6 N kuvvetle kullanılmasıdır [45]. Sof-Lex Spiral Bitirme ve Cilalama Lastikleri için ise üretici tavsiyesi, düşük hızlı el aleti ile 10,000-20,000 rpm ile kullanılmasıdır ve basınç için herhangi bir öneri yoktur [46]. Yüzey bitirme ve cilalama işlemlerinin pulpal sıcaklık artışına olan etkisini inceleyen az sayıda çalışma içinde, Briseno ve ark. [42] 4,000-10,000 rpm ve 2 dk işlem süresi, Mank ve ark. [40] 40,000 rpm, 0,4 N basınç ve 10 sn işlem süresi, Ertuğrul ve ark. [18] 20,000 rpm, 0,4-0,8 N basınç ve 10 sn işlem süresi ile farklı materyalleri uygulamışlardır. Bu çalışmalardan ikisi, farklı soğutma koşullarını da test etmişlerdir [40, 42]. Bu çalışmalar da değerlendirilerek, çalışmamızdaki tüm malzemeler için üretici firma tarafından önerilen devir sınırlarının içinde kalan 10,000 rpm, 0,4 N basınç ve 10 sn işlem süresi tercih edildi ve kuru ortamda uygulandı.

Cilalama ve bitim işlemlerinin ortalama sıcaklıklarına bakıldığında, her bir firma için cilalamanın, bitim işlemine göre daha az pulpal sıcaklık artışına yol açtığı, ancak istatistiksel olarak sadece Super-Snap Rainbow Süper-Cilalama diskisi (1,39±0,3°C) ile Super-Snap

Rainbow Bitim Diski ( $1,69\pm 0,25^{\circ}\text{C}$ ) arasındaki farkın anlamlı olduğu görüldü. Cilalama uçlarında emdirilmiş ya da kaplanmış olarak kullanılan Alüminyum oksit ya da elmas partiküllerinin uçlarının, bitim uçlarından daha küçük olması, sürtünmeye bağlı sıcaklık oluşumunun daha az olmasını sağlamış olabilir. Ayrıca, Super-Snap Rainbow Süper-Cilalama Diski'nin, çalışmada kullanılan silindir ve lastik şeklindeki cilalama uçlarına göre daha düşük pulpal sıcaklık değerleri ortaya çıkarmış olmasının sebebi, diskin ağırlığı ve stabilitesinin diğer uçlara göre daha az olması nedeniyle teması sağlayan uygulama kuvvetine ters kuvvet oluşması ve diskin temas sürekliliğini azaltması olabilir.

Çalışmamızda, 3 farklı firmanın, farklı tip bitirme ve cilalama ürünleri kuru ortamda 10,000 rpm devir ve 0,4 N basınç ile 10 sn boyunca süt dişi rezin kompozit restorasyonları üzerine uygulandı ve pulpal sıcaklık artışı pulpal kan mikrosirkülasyon modeli (PKMM) yardımıyla belirlendi. En yüksek sıcaklık artışı değeri  $2,3^{\circ}\text{C}$  ile Enhance bitim silindiri ve Sof-Lex spiral bitim lastiği gruplarında, en yüksek ortalama sıcaklık ise  $1,9\pm 0,25^{\circ}\text{C}$  ile Sof-Lex spiral bitim lastiği grubunda oldu. Bu değerler, Zach ve Cohen'in [9] klasik çalışmasında gösterilen kritik pulpal sıcaklık artışı olan  $5,6^{\circ}\text{C}$ 'nin altındadır. Super-Snap Rainbow Süper-Cilalama diski, tüm gruplar arasında  $1,39\pm 0,3^{\circ}\text{C}$  ile en düşük sıcaklık artışını sağlayan malzeme oldu. Yine de insan süt dişi dentini, daimi diş ve primat dişlerinden farklı özellikler gösterir ve daimi diş ile süt dişini karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışma limitleri dahilinde, Enhance bitim silindiri, Sof-Lex spiral bitim lastiği, Super-Snap Rainbow Bitim Diski, Enhance PoGo cilalama silindiri, Sof-Lex spiral cilalama lastiği ve Super-Snap Rainbow Süper-Cilalama diskinin üretici tarafından önerilen devir ve basınç değerleri dikkate alınarak kısa süreli kullanıldığında süt dişi pulpası için güvenli olduğu söylenebilir. Farklı devir, basınç ve süre değerleriyle daha ileri çalışmalar yapılabilir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. Sahbaz C, Bahsi E, Ince B, Bakir EP, Cellik O. Effect of the different finishing and polishing procedures on the surface roughness of three different posterior composite resins. *Scanning* 2016;38:448-454. <https://doi.org/10.1002/sca.21295>
2. Da Costa J, Ferracane J, Paravina RD, Mazur RF, Roeder L. The effect of different polishing systems on surface roughness and gloss of various resin composites. *J Esthet Restor Dent* 2007;19:214-224. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8240.2007.00104.x>
3. Alves da Costa GF, de Carvalho Justo Fernandes ACB, Carvalho LAO, de Andrade AC, de Assuncao IV, Borges BCD. Effect of additional polishing methods on the physical surface properties of different nanocomposites: SEM and AFM study. *Microsc Res Tech* 2018;81:1467-1473. <https://doi.org/10.1002/jemt.23147>
4. Bansal K, Gupta S, Nikhil V, Jaiswal S, Jain A, Aggarwal N. Effect of different finishing and polishing systems on the surface roughness of resin composite and enamel: an in vitro profilometric and scanning electron microscopy study. *Int J Appl Basic Med Res* 2019;9:154-158. [https://doi.org/10.4103/ijabmr.ijabmr\\_11\\_19](https://doi.org/10.4103/ijabmr.ijabmr_11_19)
5. Trowbridge HO, Kim S. Pulp development, structure and function. In: Cohen S, Burns RC, ed. 6th ed. *Pathways of the Pulp*, sixth ed. St. Louis: Mosby, 1994;296-336. Available at: [https://www.academia.edu/28876240/Pathways\\_of\\_the\\_pulp\\_COHEN\\_](https://www.academia.edu/28876240/Pathways_of_the_pulp_COHEN_). Accessed October 6, 2020
6. Ozturk B, Usumez A, Ozturk AN, Ozer F. In vitro assessment of temperature change in the pulp chamber during cavity preparation. *J Prosthet Dent* 2004;91:436-440. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2004.02.022>
7. Martins GR, Cavalcanti BN, Rode SM. Increases in intrapulpal temperature during polymerization of composite resin. *J Prosthet Dent* 2006;96:328-331. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2006.09.008>
8. Dodge WW, Dale RA, Cooley RL, Duke ES. Comparison of wet and dry finishing of resin composites with aluminum oxide discs. *Dent Mater* 1991;7:18-20. [https://doi.org/10.1016/0109-5641\(91\)90020-Y](https://doi.org/10.1016/0109-5641(91)90020-Y)
9. Zach L, Cohen G. Pulp response to externally applied heat. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 1965;19:515-530. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(65\)90015-0](https://doi.org/10.1016/0030-4220(65)90015-0)
10. Jakubinek MB, O'Neill C, Felix C, Price RB, White MA. Temperature excursions at the pulp-dentin junction during the curing of light-activated dental restorations. *Dent Mater* 2008;24:1468-1476. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2008.03.012>

11. Kodonas K, Gogos C, Tziava C. Effect of simulated pulpal microcirculation on intrachamber temperature changes following application of various curing units on tooth surface. *J Dent* 2009;37:485-490. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2009.03.006>
12. Uzel A, Buyukyilmaz T, Kayalioglu M, Uzel I. Temperature rise during orthodontic bonding with various light-curing units--an in vitro study. *Angle Orthod* 2006;76:330-334. [https://doi.org/10.1043/0003-3219\(2006\)076\[0330:TRDOBW\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(2006)076[0330:TRDOBW]2.0.CO;2)
13. Sari T, Celik G, Usumez A. Temperature rise in pulp and gel during laser-activated bleaching: in vitro. *Lasers Med Sci* 2015;30:577-582. <https://doi.org/10.1007/s10103-013-1375-5>
14. Jefferies SR. Abrasive finishing and polishing in restorative dentistry: a state-of-the-art review. *Dent Clin North Am* 2007;51:379-397. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2006.12.002>
15. Xian C, Shi YY, Lin XJ, Liu D. Experimental study on energy partition of polishing aero-engine blades with abrasive cloth wheel. *Int J Adv Manuf Tech* 2020;106:1839-1853. <https://doi.org/10.1007/s00170-019-04690-2>
16. Dentistry-adhesion-notched-edge shear bond strength test. International Organization for Standardization. 2013:2. Available at: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:29022:ed-1:v1:en>. Accessed October 6, 2020
17. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Infection Control in Dental Health-Care Settings - 2003. *MMWR* 2003;52(No. RR-17):33. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5217a1.htm>. Accessed October 6, 2020
18. Ertugrul IF, Orhan EO, Yazkan B. Effect of different dry-polishing regimens on the intrapulpal temperature assessed with pulpal blood microcirculation model. *J Esthet Restor Dent* 2019;31:268-274. <https://doi.org/10.1111/jerd.12442>
19. Baik JW, Rueggeberg FA, Liewehr FR. Effect of light-enhanced bleaching on in vitro surface and intrapulpal temperature rise. *J Esthet Restor Dent* 2001;13:370-378. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8240.2001.tb01022.x>
20. Yadav RD, Raisingani D, Jindal D, Mathur R. A comparative analysis of different finishing and polishing devices on nanofilled, microfilled, and hybrid composite: a scanning electron microscopy and profilometric study. *Int J Clin Pediatr Dent* 2016;9:201-208. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1364>
21. Baldissara P, Catapano S, Scotti R. Clinical and histological evaluation of thermal injury thresholds in human teeth: a preliminary study. *J Oral Rehabil* 1997;24:791-801. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.1997.tb00278.x>
22. Pohto M, Scheinin A. Microscopic observations on living dental pulp II. the effect of thermal irritants on the circulation of the pulp in the lower rat incisor. *Acta Odontol Scand* 1958;16:315-327. <https://doi.org/10.3109/00016355809064116>
23. Schubert L. Temperature measurements in teeth using the light beam galvanometer during grinding and drilling. *Zahnärztl Welt* 1957;58:768-772.
24. Eriksson AR, Albrektsson T. Temperature threshold levels for heat-induced bone tissue injury: a vital-microscopic study in the rabbit. *J Prosthet Dent* 1983;50:101-107. [https://doi.org/10.1016/0022-3913\(83\)90174-9](https://doi.org/10.1016/0022-3913(83)90174-9)
25. Hannig M, Bott B. In-vitro pulp chamber temperature rise during composite resin polymerization with various light-curing sources. *Dent Mater* 1999;15:275-281. [https://doi.org/10.1016/S0109-5641\(99\)00047-0](https://doi.org/10.1016/S0109-5641(99)00047-0)
26. Mollica FB, Camargo FP, Zamboni SC, Pereira SMB, Teixeira SC, Nogueira Junior L. Pulpal temperature increase with high-speed handpiece, Er: YAG laser and ultrasound tips. *J Appl Oral Sci* 2008;16:209-213. <https://doi.org/10.1590/S1678-77572008000300009>
27. Cavalcanti BN, Lage Marques JL, Rode SM. Pulpal temperature increases with Er: YAG laser and high-speed handpieces. *J Prosthet Dent* 2003;90:447-451. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2003.08.022>
28. Firoozmand L, Faria R, Araujo MA, di Nicolò R, Huthala MF. Temperature rise in cavities prepared by high and low torque handpieces and Er: YAG laser. *Br Dent J* 2008;205:1. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2008.491>
29. Baldi D, Colombo J, Robiony M, Menini M, Bisagni E, Pera P. Temperature variations in pulp chamber: an in-vitro comparison between ultrasonic and rotating instruments in tooth preparation. Part 1. *Minerva Stomatol* 2020;69:14-20. <https://doi.org/10.23736/S0026-4970.19.04279-1>
30. Baroudi K, Silikas N, Watts DC. In vitro pulp chamber temperature rise from irradiation and exotherm of flowable composites. *Int J Paediatr Dent* 2009;19:48-54. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2007.00899.x>
31. Chiodera G, Gastaldi G, Millar BJ. Temperature change in pulp cavity in vitro during the polymerization of provisional resins. *Dent Mater* 2009;25:321-325. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2008.08.006>
32. Daronch M, Rueggeberg FA, Hall G, De Goes MF. Effect of composite temperature on in vitro intrapulpal temperature rise. *Dent Mater* 2007;23:1283-1288. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2006.11.024>
33. Dias M, Choi JJE, Uy CE, Ramani RS, Ganjigatti R, Waddell JN. Real-time pulp temperature change at different tooth sites during fabrication of temporary resin crowns. *Heliyon* 2019;5:e02971. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02971>

34. Gubrelly P, Karia M, Talesara K, Sharma C, Raghav S, Sujatha P. Effect of dentin bonding agent on intrapulpal temperature during fabrication of provisional restorations by a direct method: an in vitro study. *J Contemp Dent Pract* 2019;20:947-951.
35. Ramoglu SI, Karamehmetoglu H, Sari T, Usumez S. Temperature rise caused in the pulp chamber under simulated intrapulpal microcirculation with different light-curing modes. *Angle Orthod* 2015;85:381-385. <https://doi.org/10.2319/030814-164.1>
36. Silva PCG, De Fatima Zanirato Lizarelli R, Moriyama LT, De Toledo Porto Neto S, Bagnato VS. Temperature analysis during bonding of brackets using LED or halogen light base units. *Photomed Laser Surg* 2005;23:41-46. <https://doi.org/10.1089/pho.2005.23.41>
37. Carrasco TG, Carrasco Guerisoli LD, Froner IC. In vitro study of the pulp chamber temperature rise during light-activated bleaching. *J Appl Oral Sci* 2008;16:355-359. <http://dx.doi.org/10.1590/S1678-77572008000500010>
38. Kivanc BH, Arisu HD, Ulusoy OIA, Saglam BC, Gorgul G. Effect of light-activated bleaching on pulp chamber temperature rise: an in vitro study. *Aust Endod J* 2012;38:76-79. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4477.2010.00271.x>
39. Kabbach W, Zezell DM, Pereira TM, Albero FG, Clavijo VRG, de Andrade MF. A thermal investigation of dental bleaching in vitro. *Photomed Laser Surg* 2008;26:489-493. <https://doi.org/10.1089/pho.2007.2221>
40. Mank S, Steineck M, Brauchli L. Influence of various polishing methods on pulp temperature: an in vitro study. *J Orofac Orthop* 2011;72:348-357. <https://doi.org/10.1007/s00056-011-0039-y>
41. Jones CS, Billington RW, Pearson GJ. The effects of lubrication on the temperature rise and surface finish of amalgam and composite resin. *J Dent* 2007;35:36-42. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2006.04.006>
42. Briseno B, Ernst CP, Willershausen Zonnchen B. Rise in pulp temperature during finishing and polishing of resin composite restorations: an in vitro study. *Quintessence Int* 1995;26:361-365.
43. Cobb DS, Dederich DN, Gardner TV. In vitro temperature change at the dentin/pulpal interface by using conventional visible light versus argon laser. *Lasers Surg Med* 2000;26:386-397. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9101\(2000\)26:4<386::AID-LSM7>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9101(2000)26:4<386::AID-LSM7>3.0.CO;2-C)
44. Enhance®&Enhance® mini Finishing Systems. Enhance® PoGo® Polishing System. Available at: [https://assets.dentsplysirona.com/flagship/en/explore/restorative/enhance/524357%20Enhance%20mini%20-%20multi\\_WEB%20final.pdf](https://assets.dentsplysirona.com/flagship/en/explore/restorative/enhance/524357%20Enhance%20mini%20-%20multi_WEB%20final.pdf). Accessed August 17, 2020
45. Shofu product catalogue. Available at: <https://www.shofu.de/wp-content/uploads/2019/03/SHOFU-Katalog-UK-2019-02.pdf>. Accessed August 17, 2020
46. Sof-Lex™ Spiral Finishing and Polishing System. Technical data sheet. Available at: [https://nanopdf.com/download/technical-data-sheet-5b31daa08948f\\_pdf](https://nanopdf.com/download/technical-data-sheet-5b31daa08948f_pdf). Accessed August 17, 2020

**Etik kurul onayı:** Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 18.04.2018 tarih ve 27536 sayı ile onay alınmıştır.

#### **Yazarların makaleye olan katkıları**

Y.E. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. Y.E. ve İ.F.E. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini Y.E. ve İ.F.E. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü Y.E. tarafından yazılmış, İ.F.E. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.





## Diş hekimliği öğrencilerinin üst ekstremitte antropometrik ölçüleri ve bu ölçülerin laboratuvar başarısı ile ilişkisi

### *Upper extremity anthropometric measurements of dentistry students and their relationship with laboratory success*

Danış Aygün, Semih Ekici, Şahika Pınar Akyer

Gönderilme tarihi:18.09.2020

Kabul tarihi:11.02.2021

#### Öz

**Amaç:** Diş hekimliği öğrencileri mesleki eğitimlerinin uygulamalı bölümlerinin büyük bir kısmında işlem yapması gayet zor olan cavitas oris bölgesinde çalışmak zorundadırlar. Bu çalışmada, öğrencilerin milimetrik boyutlardaki diş ayrıntılarında yaptıkları girişimlerden aldıkları eğitimlerin değerlendirilmesi aşamasında, öğrenci başarısının öğrencilerin üst ekstremitelerinin antropometrik yapısına bağlı olarak değişip değişmediğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi 1. sınıf öğrencilerine girişimsel becerilerin öğretilmesinin ve geliştirilmesinin amaçlandığı "Diş morfolojisi ve manipülasyon" dersinin uygulama sınavından aldıkları başarı puanları ile öğrencilerin üst ekstremitelerinin morfometrik değerlendirilmesi için yapılan antropometrik ölçümlerden oluşan bir grup parametre karşılaştırılmıştır. "Diş morfolojisi ve manipülasyon" dersinin uygulama sınavından aldıkları puanların bu çalışma için seçilmesinin nedeni, bu dersin uygulama çalışmaları sırasında öğrencilerin sabun, mum ve alçı gibi materyaller üzerinde çalışarak gerçek ölçülerde ve/veya katlı ölçülerde diş yapmalarıdır. Üst ekstremitelerde ölçülen parametreler; brachium, antebrachium ve manus uzunlukları, 1. 2. ve 3. parmakların proksimal, orta ve distal falanksın uzunlukları ve bu falanksların çevre ölçümleridir.

**Bulgular:** Veriler SPSS 17.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde sayı ve yüzdeler verilmiş olup, kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında ki kare testi kullanılmıştır. Öğrencilerin sağ 3. parmak orta falanksın uzunluğunun aynı falanksın çevresine oranı, sol 3. parmak orta falanksın uzunluğunun aynı falanksın çevresine oranı ve sağ 2. parmak proksimal falanksın uzunluğunun aynı falanksın çevresine oranı, sağ üst ekstremitenin uzunluğunun vücut uzunluğuna oranı ile ders başarıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Sonuç olarak elde ettiğimiz falanks uzunluğu ile falanks çevresi oranlamasında, oranları diğer parmaklara göre daha yüksek çıkan, sağ 2. parmak, sağ 3. parmak ve sol 3. parmakların proksimal falanksları daha ince ve uzun olan öğrencilerin uygulamalı derslerde daha başarılı olduğu ortaya çıkmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Antropometri, diş hekimliği, üst ekstremitte.

Aygün D, Ekici S, Akyer ŞP. Diş hekimliği öğrencilerinin üst ekstremitte antropometrik ölçüleri ve bu ölçülerin laboratuvar başarısı ile ilişkisi. Pam Tıp Derg 2021;14:566-572.

#### Abstract

**Purpose:** Dentistry students have to work in the cavitas oris region, which is very difficult to process in most of the applied parts of their professional education. In this study, it was aimed to determine whether the students' success varies depending on the anthropometric structure of the upper extremities of the students at the stage of evaluating the education they received from the interventions made in millimetric tooth details.

**Materials and methods:** In this study, a group of parameters consisting of anthropometric measurements made for the morphometric evaluation of the Pamukkale University Faculty of Dentistry 1st grade students' upper extremities were compared with the success scores of the practice exam of the "Dental morphology and manipulation" course which aims to teach and develop interventional skills.

The reason why the scores they got from the practice exam of the course "Tooth morphology and manipulation" were chosen for this study is that the students worked on materials such as soap, wax and plaster during the application studies of this course and they made teeth in real size and / or folded sizes. Parameters were measured in the upper extremities; brachium, antebrachium and manus lengths; and proximal, medial and distal phalanx lengths of the 1st, 2nd and 3rd fingers and the circumference measurements of these phalanxes.

Danış Aygün, Arş. Gör. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: daygun@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-6165-3422) (Sorumlu Yazar)

Semih Ekici, Doktora Öğrencisi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: ekicisemih@turkdental.net (https://orcid.org/0000-0001-5192-8755)

Şahika Pınar Akyer, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: spakyer@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-6932-3321)

**Results:** The data were analyzed using the SPSS 17.0 package program. Numbers and percentages are given in descriptive statistics, and chi-square test was used for comparison of categorical variables. The statistically significant relationships were found between the lesson success; and ratio of the length of the right 3rd finger medial phalanx to the periphery of the same phalanx; and the ratio of the length of the left 3rd finger medial phalanx to the circumference of the same phalanx; and the ratio of the length of the right 2nd finger proximal phalanx to the circumference of the same phalanx; and the ratio of the length of the right upper limb to the body length ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** As a result, in the ratio of phalanx length and phalanx circumference, students whose ratios were higher than other fingers and whose proximal phalanxes of the right 2nd finger, right 3rd finger and left 3rd finger were thinner and longer were more successful in practical lessons.

**Key words:** Anthropometry, dentistry, upper limb.

Aygün D, Ekici S, Akyer SP. Upper extremity anthropometric measurements of dentistry students and their relationship with laboratory success. Pam Med J 2021;14:566-572.

## Giriş

Ülkemizde 2020 yılı verilerine göre 97 diş hekimliği fakültesi bulunmakta ve bu fakültelerden her yıl 6171 yeni öğrenci eğitime başlamaktadır [1]. Bu fakültelerde eğitim almaya hak kazanan öğrenciler üniversite sınavlarında yüksek puan almış, çalışkan ve zeki öğrencilerdir. Çalışkan ve zeki olmanın yanı sıra mesleki eğitimlerini alırken diş hekimliği fakültelerindeki derslerin uygulamalı kısımlarından aldıkları sınav puanları da öğrenci başarılarını belirlemektedir. Uygulamalı derslerdeki öğrenci başarısında, öğrencilerin üst ekstremitelerinin antropometrik yapısı etkili olabilir. Çünkü bu öğrenciler, eğitimleri sırasında aldıkları pek çok dersin uygulamalı kısımlarında işlem yapması gayet zor olan cavitas oris’de çalışmak zorundadırlar. Cavitas oris’in, vestibulum oris ve cavitas oris propria olarak tanımlanan iki bölümü vardır. Vestibulum oris, ön ve daha dış tarafta bulunan dar bölüm olup sınırlarını önden dudaklar ve rima oris, yanlardan yanaklar, arka ve iç taraftan ise diş arkusları oluşturur. Cavitas oris propria ise vestibulum oris’in arkasında bulunan daha büyük bir boşluktur ve sınırlarını dışardan diş arkusları, üstten damak, alttan ağız tabanı ve arkadan da isthmus faucium adlı bir geçit oluşturur. Vestibulum oris ile cavitas oris propria’yı birbirinden ayıran yapılar diş arkuslarıdır. Bunlara üstte arcus alveolaris superior, altta ise arcus alveolaris inferior adı verilir [2]. Yetişkin bir insanda 16 alt, 16 üst çenede olmak üzere 32 diş vardır. Dişlerin boyutları milimetrelerle ölçülür, örneğin ön kesici dişlerin boy uzunlukları 10,4-11,2 mm genişlikleri ise 8,73-9,3 mm’dir [3]. Bu değerler düşünüldüğünde, bu boşlukların ve içindeki

yapıların ne kadar küçük oldukları ve bu alanda çalışmanın ne kadar zor olduğu anlaşılmaktadır.

Bu çalışmada, Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi 1. sınıf öğrencilerinin başarılarının değerlendirilmesinde girişimsel becerilerinin etkili olduğu “Diş morfolojisi ve manipülasyon” dersinin uygulama sınavından aldıkları başarı puanları ile öğrencilerin üst ekstremitelerinde belirlenen morfometrik ölçümlerden oluşan parametreler birlikte değerlendirilerek; öğrencilerin üst ekstremitelerinin antropometrik yapılarının uygulamalı derslerdeki başarılarında etkili olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve yöntem

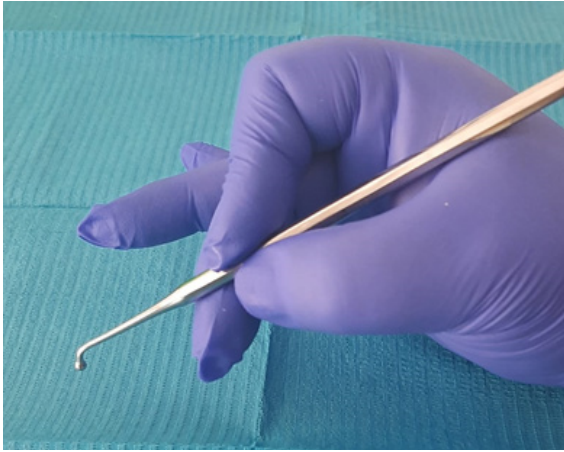
Çalışma, kesitsel tipte bir araştırmadır. Çalışma evreni 2018-2019 eğitim öğretim yılı Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi dönem 1 öğrencilerinden oluşmaktadır. Toplam 93 öğrenci vardır ve örneklem hesabı yapılmadan tüm öğrencilere ulaşılması planlanmıştır.

Verilerde kullandığımız ders başarı puanları, öğrencilerin “Diş morfolojisi ve manipülasyon” dersi uygulama sınavında aldıkları puanlardır. Morfometrik ölçümler ise dijital kaliper, dijital tartı ve mezura kullanılarak aynı kişi tarafından üçer kere yapılmış ve sonra ortalamaları alınmıştır (Şekil 1). Dijital kaliper kullanımı metakarpofalengeal eklemler başta olmak üzere ekstremiteler morfometrik ölçümlerinde kullanılmaktadır [4]. Üst ekstremitelerde belirlenen morfometrik ölçümler; brachium, antebrachium ve manus uzunlukları, 1. 2. ve 3. parmakların proksimal, orta ve distal falanks uzunlukları ve bunların çevreleridir. Bu

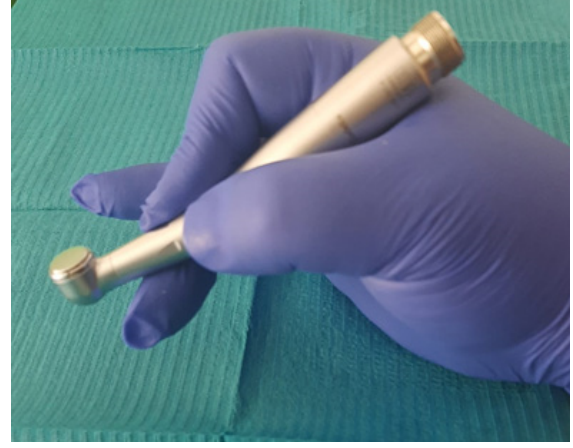
parametrelerde ölçülmesi için ilk 3 parmağın seçilmesinin nedeni uygulama çalışmaları esnasında öğrencilerin bu parmakları kullanmasıdır (Şekil 2, Şekil 3).



Şekil 1. Dijital kaliper ve mezura



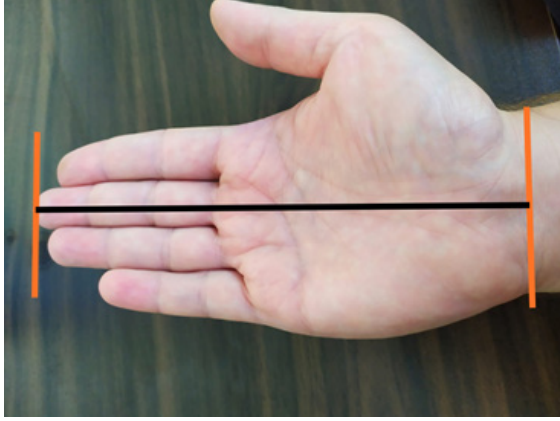
Şekil 2. Diş hekimi aparat tutma tekniği



Şekil 3. Diş hekimi aparat tutma tekniği

Brachium uzunluğu, proksimalde tuberculum majus ile distalde olecranon arasındaki mesafeyi, antebrachium uzunluğu olecranon ile processus styloideus ulnae ve processus styloideus radii arasındaki mesafeyi tanımlamaktadır. Proksimal falanksın uzunluğu metacarpophalangeal eklem ile proksimal interphalangeal eklem arasındaki mesafeyi, orta falanksın uzunluğu proksimal interphalangeal eklem ile distal interphalangeal eklem arasındaki mesafeyi, distal falanksın uzunluğu distal interphalangeal eklem ile parmak ucu arasındaki mesafeyi tanımlamaktadır. El uzunluğu el bileğinin orta noktasının 3. parmağın distal falanksının uç kısmına olan mesafe ölçülerek bulunmuştur. (Şekil 4, Şekil 5) falankların çevreleri ise falankların tam orta noktalarından mezura ile ölçülmüştür. Üç boyutlu olarak düşünüldüğünde falankların yapılarını değerlendirebilmek amacıyla, ölçümlerle elde edilen uzunluk ve çevre ölçüm değerlerinin birbirlerine oranları hesaplandı ve ortaya çıkan değerler istatistiksel olarak değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı olanları belirlendi.

Baskın el kullanımını tespit etmek için de Geschwind skorlaması kullanılmıştır (Tablo 1). Bu skorlamada kişi sorulan eylemi hangi eli ile yapıyor ise onu işaretlemekte ve +/- 10 puanı verilerek skoru hesaplanmaktadır.



Şekil 4. Ölçüm örneği-el



Şekil 5. Ölçüm örneği-falankslar

Tablo 1. Geschwind skorlama

	DAİMA SAĞ	GENELLİKLE SAĞ	HEM SAĞ HEM SOL	GENELLİKLE SOL	DAİMA SOL
	+10	+5		-5	-10
1.Yazı yazma					
2.Resim yapma					
3.Taş atma					
4.Makas tutma					
5.Diş fırçalama					
6.Bıçak tutma					
7.Çatal tutma					
8.Çekiç/küreksapı tutma (alttaki el)					
9.Kibrit çakan el (çöpü tutan el)					
10.Kutu.kapağı açma					

Veriler SPSS 17.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde sayı ve yüzdeler verilmiş olup, kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında ki kare testi kullanılmıştır.  $P<0,05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23.01.2019 tarih ve 5389 sayısı ile etik kurul izni ve katılımcılardan sözlü onam alınmıştır.

## Bulgular

Veriler 2018-2019 eğitim öğretim yılının ilk anatomi dersinde toplanmış olup, 17 kişinin çalışmaya katılmayı kabul etmemesi nedeniyle toplam 76 kişiye ulaşılmıştır. Ulaşılabilirlik hızı %81,7 olarak hesaplanmıştır. Diş hekimliği öğrencilerinin %82'sine ulaşılip ölçümler yapıldı. Öğrencilerin %42'si erkek, %58'i kadındı. Geschwind skorlamasının sonucunda %89 oranında sağ el kullanımı, %11 oranında da sol el kullanımı tespit edilmiştir. 3 farklı diş modelinin yapılmasına bağlı verilen uygulama puanlarında öğrencilerin sadece %7,8'i tüm uygulamalarda

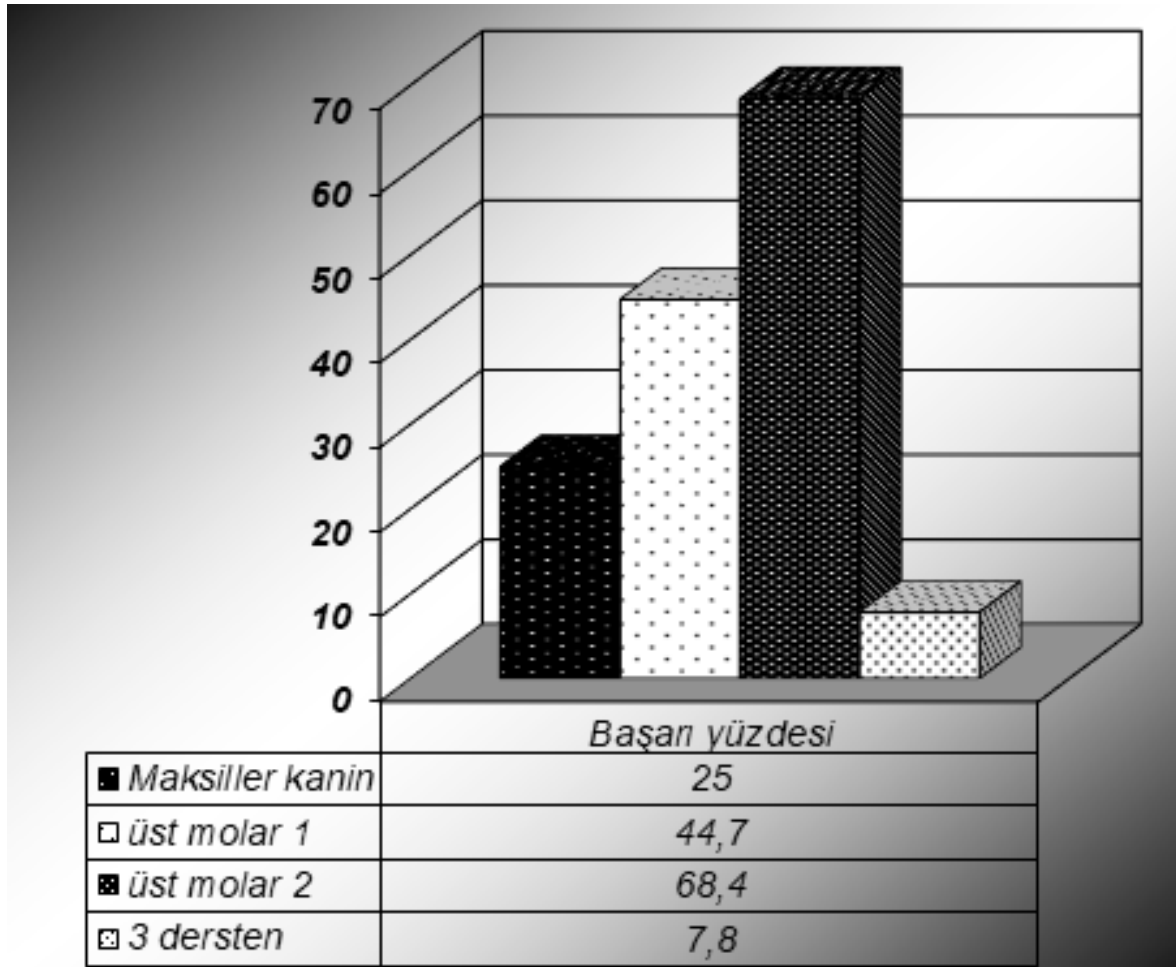
başarılı olmuştur. Maksiller kanin diş yapımı uygulamasında öğrencilerin %25'i, üst molar 1 diş uygulamasında %44,7'si, alt molar 2 diş uygulamasında %68,4'ü başarılı olmuştur ve alt molar 2. diş uygulamasındaki başarı en fazladır (Tablo 2). Baskın el kullanma durumu ile ders başarısı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Öğrencilerin sağ 3. parmak orta falanksın uzunluğunun aynı falanksın çevresine oranı, sol 3. parmak me orta falanksın uzunluğunun aynı falanksın çevresine oranı ve sağ 2.

parmak proksimal falanksın uzunluğunun aynı falanksın çevresine oranı, sağ üst ekstremitenin uzunluğunun vücut uzunluğuna oranı ile ders başarıları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (Tablo 3). Öğrencilerin diğer ölçümleri ile ders başarıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Buna göre diş hekimliği öğrencilerinde sağ el 2. parmak proksimal falanksların ve her iki elde 3. parmak orta falanksların boy/çevre oranının yüksek olması ile uygulamalı ders başarısının arttığı gözlenmiştir.

**Tablo 2.** Ders başarı yüzdeleri



**Tablo 3.** Ders başarısına etki eden ölçümler

	Sağ 2 Proksimal Falanks Boy/çevre	Sağ 3 Orta Falanksın Boy/çevre	Sol 3 Orta Falanksın Boy/çevre	Sağ Üst Ekstr. Uzunluk/Vücut uzunluk
<b>Ders Başarısı Etkisi</b>	√	√	√	√

### Tartışma

Verilerde kullandığımız ders notlarının, “Diş morfolojisi ve manipülasyon” dersi uygulama notları olmasının sebebi, bu dersin uygulamasında öğrencilerin sabun, mum ve alçı gibi materyaller üzerinde çalışarak gerçek ölçülerde ve/veya katlı ölçülerde diş yapmalarındır. Bu çalışmada 3 farklı dişin ayrıntılı olarak sabun kullanılarak yapılmasına göre verilen uygulama sonu başarı puanları esas alınmıştır. Bunlar üst 1. molar (dens molaris), molar dişlerin en büyüğüdür. Alt 2. molar (dens molaris), 1. molar’dan daha küçüktür. Maxiller kanin (dens caninus), anterior- posterior diş geçişinde olmaktadır. Morfometrik ölçümler birçok faktöre göre değişiklik göstermektedir ve bu çalışma şartlarını da etkilemektedir [5].

Parmak oranlarının ölçülmesiyle ilgili yapılan bazı çalışmalarda sağ el ile sayısal ve eşit ağırlık seçiminde anlamlı ilişki olduğu görülmektedir [6]. Bazı çalışmalarda ortalama indeks ve yüzük parmak uzunluğu oranının her iki el için erkeklerde anlamlı olarak yüksek çıkmıştır [7]. Bazı çalışmalarda cinsiyete göre mutlak parmak uzunlukları çeşitlilik göstermektedir ve bu etnik olarak da değişkenlik göstermektedir [8]. Bizim çalışmamızda cinsiyete göre ayrı ölçüm yapılmamıştır.

Sporcular üzerinde yapılan bir çalışmada 2D:4D parmak uzunluğu oranının düşük olduğu erkeklerde birçok spor dalında başarı oranının ve görsel uzaysal yeteneğin yüksek olduğu bildirilmiştir [9]. Diğer bir çalışmada da 2D: 4D oranı ile spor başarısı arasındaki anlamlı ilişki kadınlarda ve erkeklerde aynı olarak bildirilmiştir [10].

El genişliği ve el uzunluğu ile ilgili yapılan başka bir çalışmada da boy uzunluğu ile korelasyonu araştırılmıştır, araştırmanın

korelasyon matrisi bu iki ölçüm arasındaki ilişkinin yakın benzerliğini göstermektedir [11].

Yaptığımız çalışmada baskın el kullanımı ile ders başarısı arasında ilişki saptanmamıştır fakat literatürde erkeklerde baskın el sağlaklık olduğunda el becerisinin arttığını gösteren çalışma vardır [12].

Sonuç olarak öğrencilerin sağ 2. parmak proksimal falanksın uzunluğunun aynı falanksın çevresine oranı, sağ 3. parmak m orta falanksın uzunluğunun aynı falanksın çevresine oranı, sol 3. parmak orta falanksın uzunluğunun aynı falanksın çevresine oranı ve sağ üst ekstremitenin uzunluğunun vücut uzunluğuna oranı ile ders başarılarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Buna göre elde ettiğimiz falanks uzunluğu ile falanks çevresi oranlamasında, oranları diğer parmaklara göre daha yüksek çıkan, sağ 2. parmak, sağ 3. parmak ve sol 3. parmakların proksimal falanksları daha ince ve uzun olan öğrencilerin uygulamalı derslerde daha başarılı olduğu ortaya çıkmıştır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

### Kaynaklar

1. Dişhekimliğinde insan gücü planlaması. Türk Dişhekimleri Birliği Yayınları. 2020:6. Erişim adresi: [http://tdb.org.tr/tdb/v2/ekler/Dishekimliginde\\_Insangucu\\_Planlamasi\\_2020.pdf](http://tdb.org.tr/tdb/v2/ekler/Dishekimliginde_Insangucu_Planlamasi_2020.pdf). Erişim tarihi Ağustos 2020
2. Arıncı K, Elhan A. Anatomi: kemikler, eklemler, kaslar, iç organlar. 1.Cilt, 5.Baskı, Kemikler; s.14. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri 2014.
3. Brandão RCB, Brandão LBC. Finishing procedures in Orthodontics: dental dimensions and proportions (microesthetics). Dental Press J Orthod 2013;18:147-174. Available at: <https://www.scielo.br/pdf/dpjo/v18n5/06.pdf>. Accepted August 30, 2013

4. Butler MG, Meaney FJ, Kaler SG. Metacarpophalangeal pattern profile analysis in clinical genetics: an applied anthropometric method. *Am J Phys Anthropol* 1986;70:195-201. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330700206>
5. Uşan Ş, Oğulata S. İlköğretim okullarının ergonomik açıdan değerlendirilmesi ve yeniden düzenlenmesi: Çukurova bölgesindeki uygulamalar. *ÇÜ Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi* 2013;29:99-109.
6. Cebe B, Varol A. (2D: 4D)Parmak uzunlukları oranı ile kişilerin sayısal-sözel dallara yatkınlıkları arasındaki ilişkinin uzman sistem ile tespiti. *Türkiye Bilişim Vakfı Bilgisayar Bilimleri ve Mühendisliği Dergisi* 2012;6. Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/tbbmd/issue/22246/238810>. Erişim tarihi 15 Eylül 2020
7. Gupta S, Gupta V, Tyagi N, et al. Index/ring finger ratio, hand and foot index: gender estimation tools. *J Clin Diagn Res (JCDR)* 2017;11:73-77. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/25807.10084>
8. Khaled EAH, Soheir AM, Maha AH, Eman AM, Determination of sex from hand dimensions and index/ring finger length ratio in Upper Egyptians. *Egyptian J Forensic Sci* 2011;1:80-86. <https://doi.org/10.1016/j.ejfs.2011.03.001>
9. Manning JT, Taylor RP. Second to fourth digit ratio and male ability in sport: implications for sexual selection in humans. *Evol Hum Behav* 2001;22:61-69. [https://doi.org/10.1016/s1090-5138\(00\)00063-5](https://doi.org/10.1016/s1090-5138(00)00063-5)
10. Tester N, Campbell A. Sporting achievement: what is the contribution of digit ratio? *J Pers* 2007;75:663-678. <https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.2007.00452.x>
11. Abdel Malek AK, Ahmed AM, el-Sharkawi SA, el-Hamid NA. Prediction of stature from hand measurements. *Forensic Sci Int* 1990;46:181-187. [https://doi.org/10.1016/0379-0738\(90\)90304-h](https://doi.org/10.1016/0379-0738(90)90304-h)
12. Öztaşan N, Kutlu N. Sağlıklı bireylerde parmak uzunluk oranlarının (2d: 4d); el tercihi, nonverbal zeka, görsel, işitsel ve verbal yetenekler, motor beceri ve serebral lateralizasyon ile ilişkisi. *Balıkesir Sağlık Bil Derg* 2014;3:11-15. <https://doi.org/10.5505/bsbd.2014.02886>

**Teşekkür:** Çalışmanın yapılmasına katılan Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi dönem 1 öğrencilerimize teşekkür ederiz.

\*Bu çalışma " 20. Ulusal Anatomi Kongresi, İstanbul, Türkiye, 27-31 Ağustos 2019" kongresinde sözlü sunum olarak sunulmuştur.

**Etik kurul onayı:** Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23.01.2019 tarih ve 5389 sayısı ile etik onayı alınmıştır.

### **Yazarların makaleye olan katkıları**

D.A. ve Ş.P.A. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. S.E. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemiştir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini S.E. ve D.A. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü Ş.P.A. ve D.A. tarafından yazılmış, S.E. ve Ş.P.A. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmışlar ve onaylamışlardır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.





## Dünya genelinde COVID-19 pandemisi yaygınlığı ile ilişkili faktörlere yönelik bir ekolojik çalışma

*An ecological study of factors associated with the prevalence of the COVID-19 pandemic worldwide*

Ceren Oğuz, Özgür Sevinç, Erkan Barış

Gönderilme tarihi:24.09.2020

Kabul tarihi:03.03.2021

### Öz

**Amaç:** COVID-19 salgınında ülkelerdeki vaka, ölüm ve test sayılarıyla ülkelerin Gini katsayıları, yaşlı nüfus oranları, ekvatora uzaklıkları ve küresel sağlık güvenliği endeksleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesidir.

**Gereç ve yöntem:** Ağustos 2020 tarihinde yapılan ekolojik tipteki bu çalışmada ülkelerin COVID-19 salgını yaygınlığı ile ilgili Worldometers internet sitesinde raporlanan verileri kullanılmıştır. Ülkelerin COVID-19 ilişkili değişkenleri ile Gini katsayıları, yaşlı nüfus popülasyonları, ekvatora uzaklıkları ve küresel sağlık güvenliği endeksleri arasındaki ilişkiye bakılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmada 215 ülke değerlendirmeye alınmıştır. Milyonda toplam vaka sayısının en fazla görüldüğü ülke Katar iken; milyonda toplam ölüm sayısı en fazla San Marino'da, milyonda toplam test sayısı en fazla Monako'dadır. Doğrusal regresyon analizi sonucunda ülkelerin Gini katsayıları milyonda toplam vaka sayısı ile; yaşlı nüfus oranları milyonda toplam ölüm sayısı ile; ekvatora uzaklıkları milyonda toplam test sayısı ile ilişkili bulunmuştur. Ülkelerin Gini katsayıları arttıkça milyonda toplam vaka sayıları ( $p=0,006$ ); yaşlı nüfus oranları arttıkça milyonda ölüm sayıları ( $p=0,005$ ); ekvatora uzaklıkları arttıkça milyonda test sayıları ( $p=0,015$ ) artmaktadır.

**Sonuç:** Sonuç olarak gelir eşitsizliği, yaşlı nüfus, ekvatora uzaklık arttıkça salgından etkilenim artmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, pandemi, gini katsayısı, küresel sağlık güvenliği endeksi.

Oğuz C, Sevinç Ö, Barış E. Dünya genelinde COVID-19 pandemisi yaygınlığı ile ilişkili faktörlere yönelik bir ekolojik çalışma. Pam Tıp Derg 2021;14:574-583.

### Abstract

**Purpose:** The aim is to evaluate the relationships between the number of cases, deaths and tests in countries in the COVID-19 outbreak and the countries' Gini coefficients, elderly population rates, distances to the equator and global health security indexes.

**Materials and methods:** In this ecological study conducted in August 2020, the data reported on the Worldometers website on the prevalence of the COVID-19 outbreak were used. The relationship between COVID-19 related variables of countries and Gini coefficients, elderly population ratios, distance from the equator and global health security indexes were examined.

**Results:** 215 countries were evaluated in the study. Qatar is the country with the highest number of cases per million; San Marino has the highest number of deaths per million and Monaco has the highest number of tests per million. As a result of the linear regression analysis, the Gini coefficients of the countries were associated with the total number of cases per million, the elderly population ratios were associated with the total number of deaths per million, and distance to the equator was associated with the total number of tests per million. As the Gini coefficients of the countries increase, the total number of cases per million ( $p=0.006$ ); as the elderly population rates increase, deaths per million ( $p=0.005$ ); as the distance from the equator increases, the number of tests per million ( $p=0.015$ ) increases.

**Conclusion:** As a result, as income inequality, elderly population and distance from the equator increase, the impact from the pandemic increases.

**Key words:** COVID-19, pandemic, gini coefficient, global health security index.

Oguz C, Sevinc O, Baris E. An ecological study of factors associated with the prevalence of the COVID-19 pandemic worldwide. Pam Med J 2021;14:574-583.

Ceren Oğuz, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: drcerenoguz@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-6510-3487>) (Sorumlu Yazar)

Özgür Sevinç, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: ozgursevinc@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-3231-8123>)

Erkan Barış, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: erkanb@pau.edu.tr (<https://orcid.org/0000-0001-9198-7725>)

## Giriş

Koronavirüsler (CoV), soğuk algınlığına neden olan diğer etkenler gibi toplumda yaygın görülür. Kendi kendini sınırlayan hafif enfeksiyon tablolarına neden olabildiği gibi daha ciddi enfeksiyon tablolarına ve büyük salgınlara neden olabilir. Bu virüsler yarası koronavirüslerine yakın bir genetik yapıya sahip olmasına rağmen türler arası çapraz geçişler değişime neden olmakta ve ara konaklar nedeniyle yeni insan virüsleri meydana gelmektedir [1]. Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) bu tablolara örnektir [2-5].

31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi tarafından Çin'in Vuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömöni vakaları bildirilmiştir. 7 Ocak 2020'de etkenin daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir *koronavirüs (2019- nCoV)* olduğu gösterilmiştir ve SARS CoV'e benzerliği nedeniyle *SARS-CoV-2* olarak adlandırılmıştır [1]. COVID-19 için mevcut kanıtlar, *SARS-CoV-2*'nin zoonotik bir kaynağa sahip olduğunu göstermekle birlikte bu kaynağın ne olduğu henüz tanımlanmamıştır [6]. Vakaların aylar içinde yayılım göstermesi sonucunda Dünya Sağlık Örgütü 11 Mart 2020'de COVID-19 salgınına pandemi olarak ilan etmiştir [7].

Veri tabanını oluşturduğumuz ve salgının 214. günü olan 31 Temmuz 2020 itibarıyla toplam vaka sayısı Dünya genelinde 17573586 ve Türkiye'de 229891'dir. Ölüm sayıları ise Dünya'da 678579 kişi ve Türkiye'de 5674 kişi sayısına ulaşmıştır [8]. Yüksek ölüm oranlarına sahip olan COVID-19 salgını hem Türkiye hem de Dünya açısından ciddi bir halk sağlığı sorunudur.

Hassas bir popülasyonda hastalık spektrumunu ve hastalığın patojenik mekanizmasını anlamak, özellikle pandemi sırasında önemlidir. Hastalık şiddeti spektrumu; triyajı, tanısal ve terapötik tedaviye karar vermeyi ve prognostik beklentileri etkiler; bu nedenle yaşa göre COVID-19 ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi anlamak önemlidir. COVID-19 salgını sırasında, hastalık yükünde yaşa bağlı bir artış olduğu düşünülmüştür [7]. Yaş ve COVID-19 ile bağlantılı morbidite veya

mortalite arasındaki ilişki sağlık uzmanları ve genel nüfus arasında da ele alınmıştır. Enfekte hastaların tıbbi sistemlerin sınırlarını aşması, tedavi yoğunluğunu belirlemede yaşın dikkate alınması gerekip gerekmediği konusunda sosyal kaygıları artırmıştır [9]. Gençlerin hastalık durumunun nispeten daha az şiddetli olduğu algısı, bazı bölgelerde enfeksiyonu önleme konusundaki farkındalıkların da azalmasına sebep olmuştur [7].

COVID-19 enfeksiyonuna yatkın olduğu düşünülen demografik, sosyoekonomik ve hatta coğrafik faktörlerin Dünya için büyük bir tehdit oluşturan COVID-19 salgını üzerine etkisini incelemek önemlidir. Bu amaç doğrultusunda çalışmamızda, COVID-19 salgınında ülkelerdeki vaka, ölüm ve test sayılarıyla ülkelerin ekvatora uzaklıkları, yaşlı nüfus oranları, Gini katsayıları (milli gelir dağılımı) ve küresel sağlık güvenliği endeksleri (GHS) arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

## Gereç ve yöntem

Ekolojik tipteki bu çalışmada ülkelerin COVID-19salgını yaygınlığının değerlendirilmesi amacıyla ülkelere ait Worldometers internet sitesinde raporlanan veriler kullanılmıştır [8]. Salgının yaygınlığı ile ilgili 22 Ocak 2020-31 Temmuz 2020 tarihleri arasındaki COVID-19 ile ilişkili toplam vaka sayısı, toplam ölüm sayısı, toplam iyileşen sayısı, toplam test sayısı, günlük yeni vaka ve yeni ölüm sayısı, aktif vaka sayısı, ciddi/kritik vaka sayısı, milyonda toplam vaka sayısı, milyonda toplam ölüm sayısı, milyonda toplam test sayısı değerlendirmeye alınmıştır. Ülkelerin COVID-19 ilişkili değişkenleri ile ülkelerin Gini katsayıları, yaşlı nüfus popülasyonları, ekvatora uzaklıkları ve küresel sağlık güvenliği endeksleri arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Gini katsayısı verisi World Population Review internet sitesinden [10], yaşlı nüfus popülasyonu verisi The World Bank internet sitesinden [11], ekvatora uzaklık verisi Google Developers internet sitesinden [12], küresel sağlık güvenliği endeksi verisi Global Health Security Index internet sitesinden [13] elde edilmiştir.

Gini katsayısı bir ulusun gelir dağılımını temsil etmeyi amaçlayan istatistiksel bir dağılım ölçüsüdür. 1912'de İtalyan istatistikçi Corrado Gini tarafından geliştirilmiştir ve gelir eşitsizliğinin en yaygın kullanılan ölçümüdür.

Gini katsayısı, 0 ile 1 arasında değer alır. Gini katsayısının artması, daha büyük eşitsizlik olarak yorumlanır (0=mükemmel eşitlik, 1=tam eşitsizlik hali).

Küresel Sağlık Güvenliği Endeksi (Global Health Security Index-GHS) Uluslararası Sağlık Tüzüğüne Taraf Devletleri oluşturan 195 ülkede sağlık güvenliği ve ilgili yeteneklerin kapsamlı değerlendirmesi ve kıyaslamasıdır. GHS Endeksi, Nükleer Tehdit Girişimi (NTI) ve Johns Hopkins Sağlık Güvenliği Merkezi'nin (JHU) bir projesidir ve The Economist Intelligence Unit (EIU) ile birlikte geliştirilmiştir.

GHS Endeksi ülkelerin yayınladığı veya uluslararası kuruluşlara bildirdiği açık kaynaklı bilgiler kullanılarak; 6 kategori, 34 gösterge ve 85 alt göstergede düzenlenmiş 140 soru ile oluşturulmuştur ve 100 üzerinden puanlandırılmaktadır. 6 kategorinin içeriği şu şekildedir [13]:

**1. Önleme:** Patojenlerin ortaya çıkmasının veya salınmasının önlenmesi

**2. Tespit ve Raporlama:** Potansiyel uluslararası endişe salgınları için erken tespit ve raporlama

**3. Hızlı Yanıt:** Bir salgının yayılmasına hızlı yanıt ve hafifletme

**4. Sağlık Sistemi:** Hastaları tedavi etmek ve sağlık çalışanlarını korumak için yeterli ve sağlam sağlık sistemi

**5. Uluslararası Normlara Uygunluk:** Ulusal kapasiteyi geliştirme taahhütleri, boşlukları gidermek için finansman planları ve küresel normlara bağlılık

**6. Risk Ortamı:** Genel risk ortamı ve biyolojik tehditlere karşı ülke savunmasızlığı

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS paket programı kullanılmış olup tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde verilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiş ve değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile incelenmiştir. Çok değişkenli lineer regresyon modeli kullanılarak farklı değişkenlerin birbirleri

üzerindeki etkisi incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  kabul edilmiştir.

Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan ve Sağlık Bakanlığı'ndan gerekli izinler alınmıştır.

## Bulgular

Araştırmada 215 ülke değerlendirmeye alınmıştır. COVID-19 toplam vaka ve ölüm sayılarının en fazla görüldüğü ülkeler sırasıyla Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Brezilya'dır. Milyonda toplam vaka sayısının en fazla görüldüğü ülke Katar iken; milyonda toplam ölüm sayısı en fazla San Marino'da, milyonda toplam test sayısı en fazla Monako'dadır (Tablo 1). Sağlık güvenliği endeksi en yüksek olan ülkeler sırasıyla ABD (83,5), Birleşik Krallık (77,9), Hollanda (75,6), Avustralya (75,5) ve Kanada'dır (75,3).

Ülkelerin milyonda toplam vaka, milyonda toplam ölüm ve milyonda toplam test sayıları ile ilişkili faktörleri araştırmak için yaptığımız korelasyon analizinde Gini katsayısı ile milyonda toplam test negatif yönde, düşük-orta derecede korele bulunmuştur ( $r = -0,346$ ;  $p < 0,001$ ), Gini katsayısı arttıkça milyonda toplam test azalmaktadır (Tablo 2). Ekvatora uzaklık milyonda toplam vaka ve milyonda toplam ölüm ile pozitif yönde düşük-orta derecede ( $r = 0,353$ ;  $p < 0,001$  ve  $r = 0,347$ ;  $p < 0,001$ ); milyonda toplam test ile pozitif yönde orta derecede korele bulunmuştur ( $r = 0,562$ ;  $p < 0,001$ ). Ekvatora uzaklık arttıkça milyonda toplam vaka, milyonda toplam ölüm ve milyonda toplam test artmaktadır (Tablo 2). Yaşlı nüfus milyonda toplam vaka ile pozitif yönde düşük-orta derecede ( $r = 0,310$ ;  $p < 0,001$ ); milyonda toplam ölüm ve milyonda toplam test ile pozitif yönde orta derecede koreledir ( $r = 0,406$ ;  $p < 0,001$  ve  $r = 0,548$ ;  $p < 0,001$ ). Yaşlı nüfus arttıkça milyonda toplam vaka, milyonda toplam ölüm ve milyonda toplam test artmaktadır (Tablo 2). Sağlık güvenliği endeksi (GHS) milyonda toplam vaka ile düşük-orta ( $r = 0,367$ ;  $p < 0,001$ ); milyonda toplam ölüm ve milyonda toplam test ile orta derecede koreledir ( $r = 0,442$ ;  $p < 0,001$  ve  $r = 0,523$ ;  $p < 0,001$ ). GHS arttıkça milyonda toplam vaka, milyonda toplam ölüm ve milyonda toplam test artmaktadır (Tablo 2).

**Tablo 1.** Toplam vaka, toplam ölüm, milyonda toplam vaka, milyonda toplam ölüm ve milyonda toplam test sayılarının en fazla olduğu ülkeler

Değişken	Ülke	Sayı
Toplam Vaka Sayısı	ABD	4652841
	Brezilya	2613789
	Hindistan	1677853
	Rusya	839981
	Güney Afrika	482169
Toplam Ölüm Sayısı	ABD	155716
	Brezilya	91377
	Birleşik Krallık	46119
	Meksika	46000
	Hindistan	36185
Milyonda Toplam Vaka Sayısı	Katar	39424
	Fransız Guyanası	25826
	Bahrain	23896
	San Marino	20597
	Şili	18481
Milyonda Toplam Ölüm Sayısı	San Marino	1238
	Belçika	849
	Birleşik Krallık	679
	Andorra	673
	İspanya	608
Milyonda Toplam Test Sayısı	Monako	973106
	Faroe Adaları	755391
	Lüksemburg	654868
	Gibraltar	630573
	Falkland Adaları	520792

**Tablo 2.** Ülkelerin COVID-19 vaka, ölüm ve test sayılarıyla, Gini katsayıları, ekvatora uzaklıkları, yaşlı nüfus oranları ve sağlık güvenliği endeksleri arasındaki korelasyon düzeyleri

		Gini katsayısı	Ekvatora uzaklık	Yaşlı nüfus oranı	Sağlık güvenliği endeksi
Milyonda toplam vaka	r	-0,118	0,353	0,310	0,367
	p	0,165	<0,001	<0,001	<0,001
Milyonda toplam ölüm	r	-0,172	0,347	0,406	0,442
	p	0,042	<0,001	<0,001	<0,001
Milyonda Toplam test	r	-0,346	0,562	0,584	0,523
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

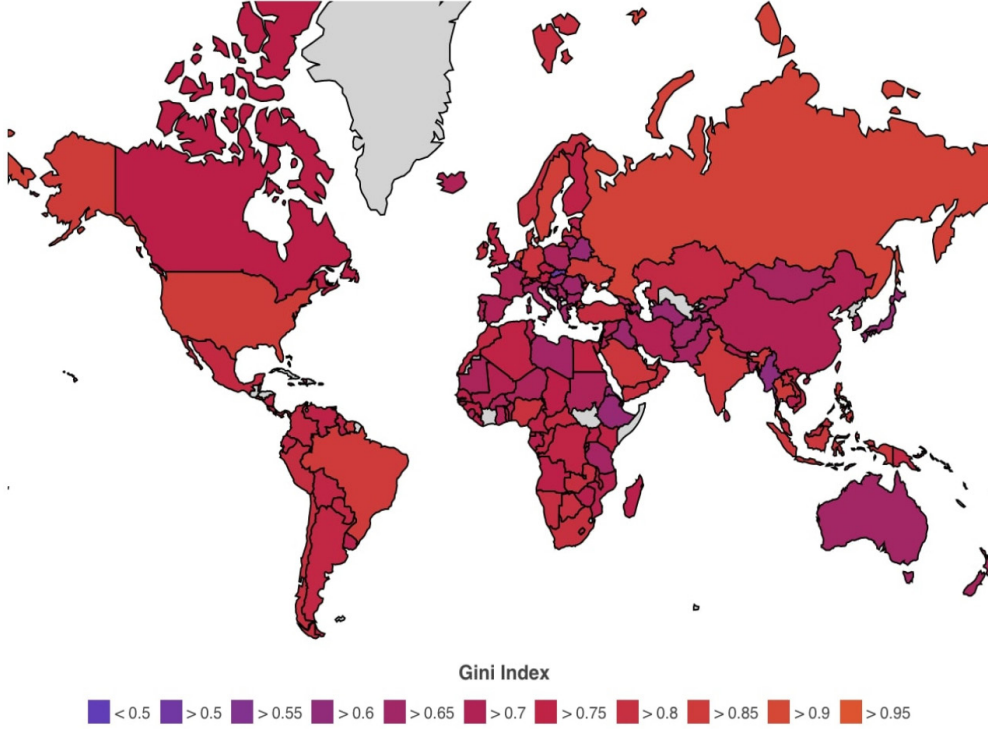
Ülkelerin milyonda toplam vaka, milyonda toplam ölüm ve milyonda toplam test sayılarına etki eden faktörleri araştırmak için, modele ülkelerin Gini katsayısı, yaşlı nüfus oranları ve ekvatora uzaklıklarını dahil ederek yaptığımız doğrusal regresyon analizi sonucunda Gini katsayısının milyonda toplam vaka sayısını, yaşlı nüfus oranlarının milyonda toplam ölüm sayısını, ekvatora uzaklıklarının milyonda

toplam test sayısını etkilediği saptanmıştır. Ülkelerin Gini katsayıları arttıkça milyonda toplam vaka sayıları ( $p=0,006$ ) (Tablo 3) (Şekil 1 ve 2) [10, 14]; yaşlı nüfus oranları arttıkça milyonda ölüm sayıları ( $p=0,005$ ) (Tablo 4) (Şekil 3 ve 4) [11, 14]; ekvatora uzaklıkları arttıkça milyonda test sayıları ( $p=0,015$ ) (Tablo 5) (Şekil 5) [15] artmaktadır.

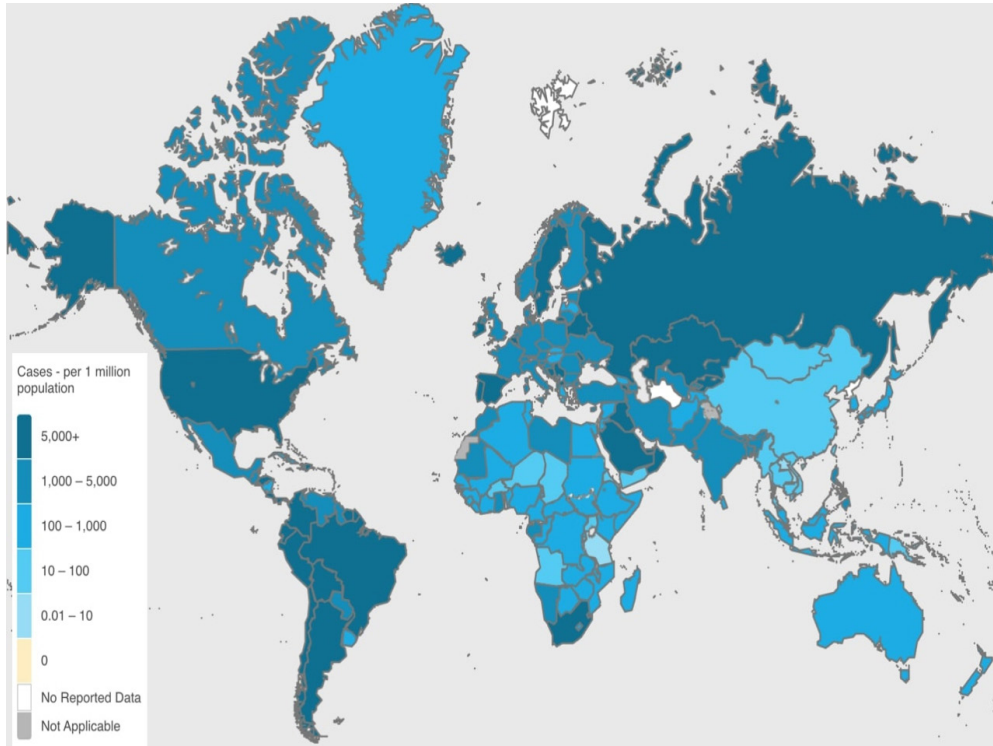
**Tablo 3.** Milyonda vaka sayısını etkileyen faktörlerle ilgili regresyon modeli\*

	B	Standart hata	$\rho$
Gini katsayısı	11783,779	4232,866	0,006

\*Modele ülkelerin Gini katsayısı, ekvatora uzaklığı, yaşlı nüfus popülasyonları dahil edilerek doğrusal regresyon analizi yapılmıştır R<sup>2</sup>=0,095



**Şekil 1.** Ükelere göre 2020 yılı Gini katsayıları

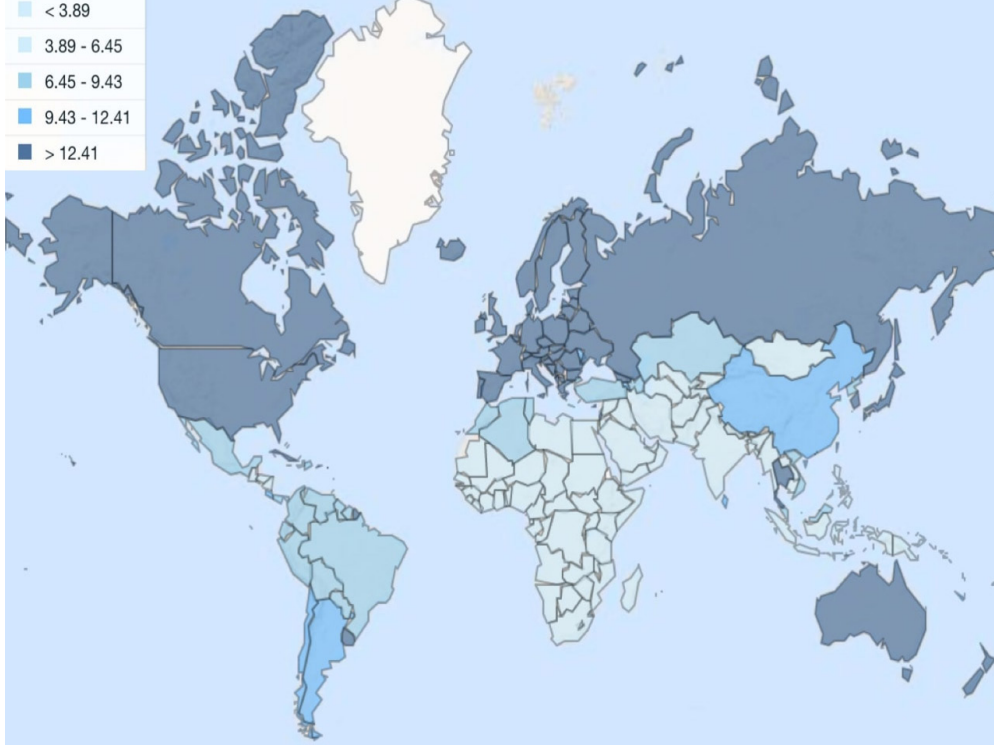
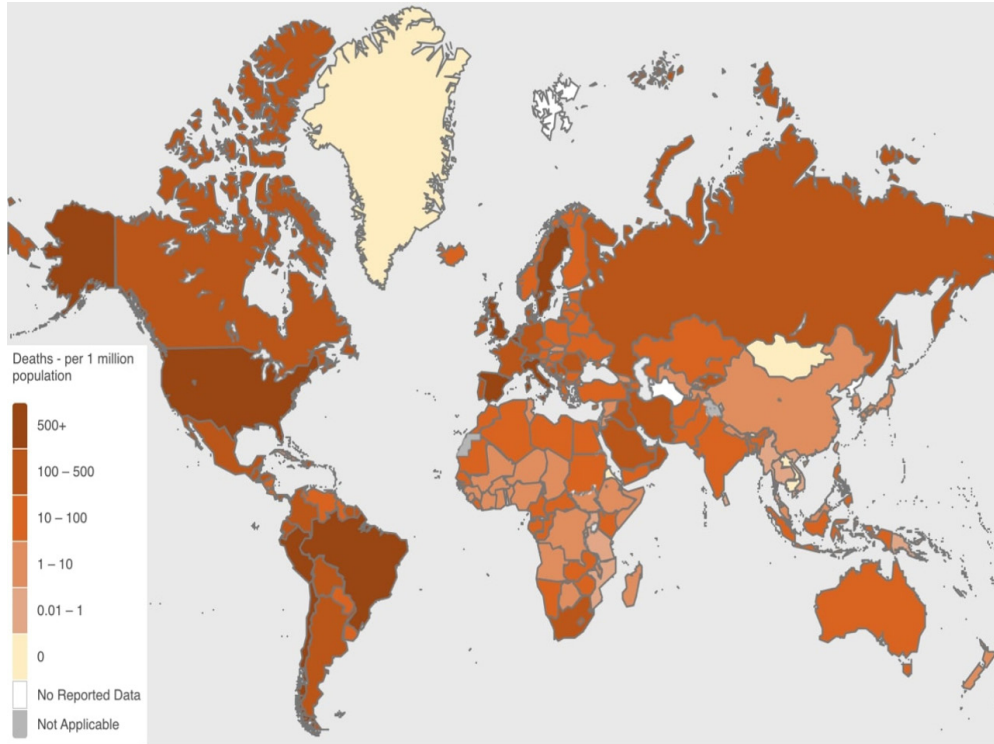


**Şekil 2.** Ükelere göre milyonda vaka sayıları

**Tablo 4.** Milyonda ölüm sayısını etkileyen faktörlerle ilgili regresyon modeli\*

	<b>B</b>	<b>Standart hata</b>	<b>p</b>
<b>Yaşlı nüfus</b>	8,493	2,982	0,005

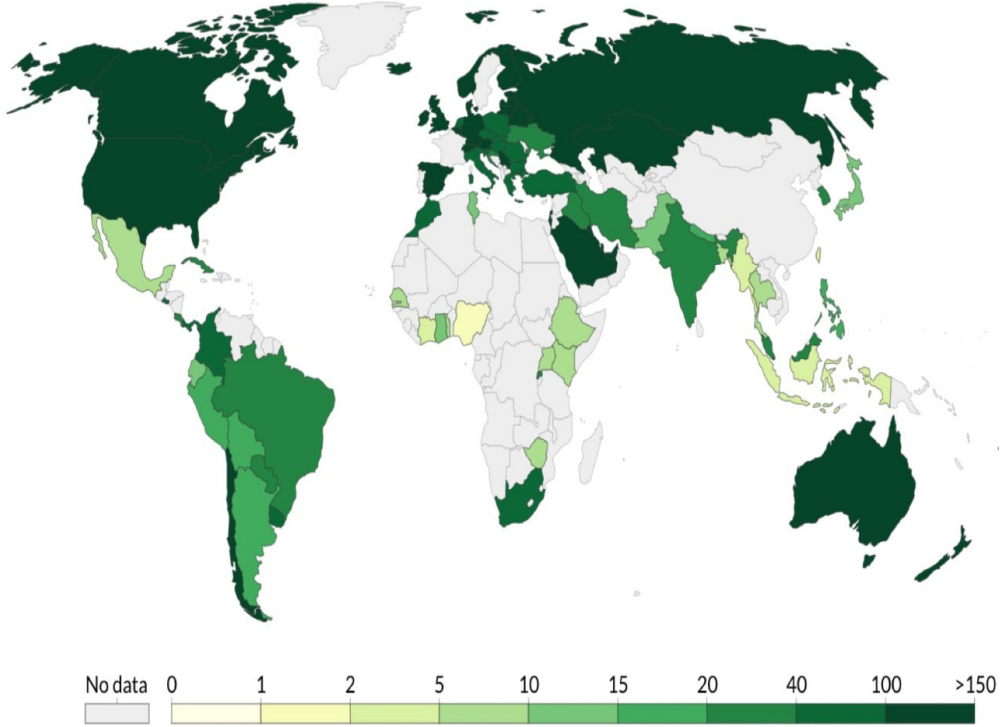
\*Modele ülkelerin Gini katsayısı, ekvatora uzaklığı, yaşlı nüfus popülasyonları dahil edilerek doğrusal regresyon analizi yapılmıştır  
R<sup>2</sup>=0,159

**Şekil 3.** Ülkelerin 65 yaş ve üstü nüfus popülasyonları (%)**Şekil 4.** Ülkelere göre milyonda ölüm sayıları

**Tablo 5.** Milyonda test sayısını etkileyen faktörlerle ilgili regresyon modeli\*

	B	Standart Hata	p
<b>Ekvatora uzaklık</b>	1526,389	617,042	0,015

\* Modele ülkelerin Gini katsayısı, ekvatora uzaklığı, yaşlı nüfus popülasyonları dahil edilerek doğrusal regresyon analizi yapılmıştır  
R<sup>2</sup>=0,230



**Şekil 5.** Ülkelere göre binde test sayıları

### Tartışma

Araştırmamızda COVID-19 yaygınlığının ülkelerin Gini katsayısı, yaşlı nüfus popülasyonu ve ekvatora uzaklıkları ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Araştırmamızda ülkelerin milyonda vaka sayısı ile Gini katsayısı ilişkili bulunmuştur. Pandemilerin tüm insanları aynı şekilde etkilememesi beklenen bir durumdur. Çocuklar, yaşlılar, engelliler, yoksullar gibi incinebilir gruplar dış etkenlere daha açıktır. Gelir eşitsizliği başta olmak üzere çeşitli eşitsizlikler bulaşma ve ölüm oranlarını kötüleştirebilir. Örneğin 14. yüzyılda kara ölüm olarak da anılan vebanın taşralı göçmenler, hizmetçiler gibi yoksul insanları daha çok etkilediği bilinmektedir [16].

Bir toplumda gelir eşitsizliğinin artması insanların yaşam koşullarını etkilemekte, dar gelirlilerin daha küçük yerlerde daha kalabalık yaşamak durumunda kalmaları

sonucu enfeksiyona daha açık hâle gelmelerine neden olmaktadır. Ayrıca bu eşitsizlik sağlık hizmetlerine erişimde eşitsizliklere neden olmakta ve yoksul kesimi daha fazla risk altında bırakmaktadır [17]. Bu bakımdan COVID-19 salgınının Gini katsayısı yüksek ülkelerde daha yaygın görülmesi şaşırtıcı değildir. Öte yandan salgını kontrol altına almak için getirilen karantina, okulların, işyerlerinin kapatılması gibi önlemler sonucu ortaya çıkan artan işsizlik ve ekonomik durgunluğun mevcut sosyoekonomik eşitsizlikleri daha da derinleştirebileceği düşünülebilir [18].

Araştırmamızda ülkelerin milyonda ölüm sayısı ile yaşlı nüfus oranı arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Bu bulgu salgının başından itibaren COVID-19 enfeksiyonunun yaşlılarda daha ağır ve ölümcül geçirildiği gözlenmiş olduğundan beklediğimiz bir niteliktedir. Hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kronik akciğer hastalıkları gibi kronik hastalıklara sahip bireyler enfeksiyonu daha şiddetli geçirmektedir.

Bu hastalıkların yaş ilerledikçe sıklığının artmasıyla bu komorbiditeler COVID-19 ile ilişkili komplikasyonları ve ölüm oranlarını artırmaktadır [19]. Ölüm oranlarının yaşa bağlı artış gösterdiğine dair tutarlı modeller mevcuttur. Kore Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (KCDC)'ne göre 25 Ağustos tarihinde 17.945 doğrulanmış vakada genel ölüm oranı %1,7 iken 29 yaş ve altında ölüm görülmemekte, 60 yaş ve üzerinde %13,23 ile %49,68 arasında değişmektedir [20]. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'nin raporladığı ABD verilerinde de ölümlerin yaş arttıkça arttığı görülmektedir [21]. İngiltere'de birinci basamak sağlık hizmeti alan 17 milyon hasta ile yapılan araştırmada COVID-19 ölüm riskinin yaşla korele olduğu belirtilmektedir [22]. Benzer şekilde 31 Temmuz 2020 itibarıyla yaşlı nüfus oranı %1,5 olan Katar'da milyonda ölüm 62 iken; yaşlı nüfus oranı %20,2 olan İsveç'te milyonda ölüm 568'dir [8]. Bu farklılığın nedeni; ülkelerin tüm COVID-19 ölümlerini tespit etme ve bildirme durumlarındaki varyasyonlar, hastalığın farklı aşamalarında uygulanan farklı kalitede bakım veya müdahaleler olabileceği gibi yaş, cinsiyet, etnik köken ve altta yatan komorbidite gibi özelliklerle oluşan hasta profillerindeki çeşitlilik olabilir [23].

Araştırmamızda ülkelerin milyonda test sayısı ile ekvatora uzaklığı ilişkili bulunmuştur. Ekvatora uzaklık arttıkça test sayısı artmaktadır. Uygulanan test sayısı ile ülkenin ekvator kuşağına olan uzaklığı arasındaki ilişkiye yönelik somut bir açıklama bulmanın güçlüğüne rağmen bu ilişkinin temelde ekvatora uzak olan ülkelerin nüfus yoğunluğunun daha fazla olmasıyla bağlantılı olabileceğini düşünmekteyiz. 25 Nisan 2020 tarihinde tüm dünyadaki vakaların %70'inin 35° ila 50° N enlemleri arasında bulunan ülkelere bildirildiği gözlenmiştir [24]. Amerika'daki vaka sayıları dünya genelindeki vakaların %26'sını oluşturmaktadır [8]. Dolayısıyla nüfusun yoğun olması vaka sayısının yüksekliğine dolayısıyla gerekli test sayısının artışına yol açıyor olabilir.

Diğer taraftan ülkelerin GHS düzeyindeki artışla milyonda vaka, ölüm ve test sayıları arasında pozitif yönde korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu bulgu aslında beklentimize uygun değildi. Araştırmanın başında önleme, tespit, raporlama, hızlı müdahale, sağlık sistemi, salgın hastalıklara karşı ulusal kapasite ve risk

ortamı faktörünü dikkate alan GHS endeksinin [24]; salgının yayılımı üzerinde olumlu bir etkisi olacağını, GHS ne kadar yüksekse vaka ve ölümün o kadar az görüleceğini düşünmüştük ancak ters yönde bir ilişki gözlemledik. Bunun olası sebebi salgını yoğun yaşayan ülkelerin mecburen önlemlerini arttırması sonucu GHS endekslerinin yükseliyor olması olabilir. Yani başlangıçta "neden" olarak düşündüğümüz GHS endeksinin gerçekte bir "sonuç" olduğu kanaatine vardık.

COVID-19 ile ilgili kullandığımız verileri kaynakları ülkelerin resmi olarak yayınladıkları verilere dayanmaktadır ve çalışma sonuçlarımızın güvenilirliğinin bu verilerin güvenilirlik düzeyine dayalı olması araştırmamızın kısıtlılığıdır. Bununla birlikte her ülke böyle bir bildirimde bulunmadığı için mevcut tüm ülkeler çalışmaya dahil edilememiştir.

Çalışmamızın yapıldığı tarih itibarıyla güncel nitelikli olan ve hemen hemen tüm ülke verilerine ulaşılarak elde edilmiş olan veriler salgını küresel boyutta ele alma olanağı sağlamıştır. Çalışmada analiz edilen salgınla ilişkili olası faktörlerin hem demografik hem sosyoekonomik hem de coğrafi bir kapsama sahip olması daha geniş bir bakış açısıyla değerlendirme olanağı sağlaması araştırmamızın güçlü yanıdır.

Sonuç olarak; gelir eşitsizliği, yaşlı nüfus, ekvatora uzaklık arttıkça salgından etkilenim artmaktadır. Dolayısıyla salgının eşitsizlikleri azaltmayı amaçlayan politikalar geliştirilmesi ve özellikle ileri yaşlarda artan komorbid hastalıkları önlemeye yönelik programlar yürütülmesi ile olan ilişkilerini daha derinlemesine ortaya koyabilecek ileri çalışmalara gereksinim vardır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkilerinin olmadığını beyan ederler.

## Kaynaklar

1. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği, MERS virüsü hakkında bilgilendirme. Erişim adresi: <https://www.klimud.org/content/260/mers-virusu-hakkinda-bilgilendirme>. Erişim tarihi 16 Ağustos 2020
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-COV-2 Enfeksiyonu) Rehberi, 2020. Erişim adresi: [https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/38657/0/covid-19salginyonetimivecalismarehb eripdf.pdf?\\_tag1=C7FBE4BB73B1776FCC3F413BA0 EDFBD6B2D82672](https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/38657/0/covid-19salginyonetimivecalismarehb eripdf.pdf?_tag1=C7FBE4BB73B1776FCC3F413BA0 EDFBD6B2D82672). Erişim tarihi 15 Ağustos 2020



3. Chen Q, Liu Y, Wang FL. A Chronicle on the SARS Epidemic. Chinese Law and Government 2003;36:12-15. <https://doi.org/10.2753/CLG0009-4609360412>
4. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov)). Accessed August 16, 2020
5. MERS outbreak in the Republic of Korea, 2015. Available at: <https://www.who.int/westernpacific/emergencies/2015-mers-outbreak>. Accessed August 16, 2020
6. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-94. Available at: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200423-sitrep-94-covid-19.pdf?sfvrsn=b8304bf0\\_4#:~:text=humans%20since%202012.-,All%20available%20evidence%20for%20COVID%2D19%20suggests%20that%20SARS%2DCoV,to%20be%20handled%20by%20humans](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200423-sitrep-94-covid-19.pdf?sfvrsn=b8304bf0_4#:~:text=humans%20since%202012.-,All%20available%20evidence%20for%20COVID%2D19%20suggests%20that%20SARS%2DCoV,to%20be%20handled%20by%20humans). Accessed August 16, 2020
7. Kang SJ, Jung SI. Age-related morbidity and mortality among patients with COVID-19. Infect Chemother 2020;52:154-164. <https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.2.154>
8. COVID-19 Coronavirus pandemic. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Accessed July 31, 2020
9. Cesari M, Proietti M. COVID-19 in Italy: ageism and decision making in a pandemic. J Am Med Dir Assoc 2020;21:576-577. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.03.025>
10. World Population Review. Gini coefficient by country 2020. Available at: <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/gini-coefficient-by-country>. Accessed August 15, 2020
11. The World Bank Group. The World Bank. Available at: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.65UP.TO.ZS>. Accessed August 29, 2020
12. Google developers public data. Available at: [https://developers.google.com/public-data/docs/canonical/countries\\_csv](https://developers.google.com/public-data/docs/canonical/countries_csv). Accessed July 31, 2020
13. GSH Index. Global health security index. Available at: <https://www.ghsindex.org/about/>. Accessed August 7, 2020
14. World Health Organization. WHO Coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/>. Accessed August 29, 2020
15. Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) testing. Available at: <https://ourworldindata.org/coronavirus-testing>. Accessed August 29, 2020
16. Duncan CJ, Scott S. What caused the Black Death? Postgraduate Med J 2005;81:315-320. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.024075>
17. Hiscott J, Alexandridi M, Muscolini M, et al. The global impact of the coronavirus pandemic. Cytokine and Growth Factor Reviews 2020;53:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.010>
18. Mikolai J, Keenan K, Kulu H. Intersecting household level health and socio-economic vulnerabilities and the COVID-19 crisis: an analysis from the UK. SSM – Population Health 2020;12:100628. <https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2020.100628>
19. Hewitt J, Carter B, Vilches Moraga A, et al. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. The Lancet Public Health 2020;5:444-451. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30146-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30146-8)
20. Coronavirus disease-19, republic of Korea. Available at: [http://ncov.mohw.go.kr/bdBoardList\\_Real.do?brdId=1&brdGubun=11&ncvContSeq=&contSeq=&board\\_id=&gubun=](http://ncov.mohw.go.kr/bdBoardList_Real.do?brdId=1&brdGubun=11&ncvContSeq=&contSeq=&board_id=&gubun=). Accessed August 25, 2020
21. Centers for disease control and prevention. Available at: [https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid\\_weekly/index.htm#AgeAndSex](https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid_weekly/index.htm#AgeAndSex). Accessed August 25, 2020
22. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature 2020;584:430-436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
23. World Health Organization. Estimating mortality from COVID-19. Available at: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/estimating-mortality-from-covid-19>. Accessed August 25, 2020
24. Chennakesavulu K, Reddy GR. The effect of latitude and PM2.5 on spreading of SARS-CoV-2 in tropical and temperate zone countries. Environ Pollut 2020;266:115176. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115176>

**Teşekkür:** Katkılarından dolayı Özgecan Elçi, Şebnem Erten, Mert Hamit Haliloğlu, Orçun Burak Karadağ, Merve Tuğana Keskin, Elifnaz Keskin, Gülşen Korkut, Ümmühan Betül Köseoğlu, Kübra Yıldız, Melike Köroğlu, Ebru Şen, Büşra Fışkın, İsmail Salih Alacalı, Rukiye Elif Başın, Ferhat Perk, Emre Sağ, İrem Sarıca, Merve Satılmış, Şeyma Gülsüm Şencan, Neslihan Türk, Mukaddes Kübra Uçar ve Oğuzhan Yıldırım'a teşekkür ederiz.

**Etik kurul onayı:** Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25/08/2020 tarih ve 60116787-020/50337 sayılı ile onay alınmıştır.

### **Yazarların makaleye olan katkıları**

Ö.S. ve C.O. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. Ö.S. ve C.O. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini Ö.S., C.O. ve E.B. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü Ö.S. ve C.O. tarafından yazılmış, Ö.S., C.O. ve E.B. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

## Laboratuvar gözüyle beş yıllık tüberküloz deneyimi

### *Five-year experience of tuberculosis through the eyes of the laboratory*

Pınar Sağıroğlu, Mustafa Altay Atalay, Ayşe Nedret Koç, Hüseyin Kılıç

Gönderilme tarihi:12.10.2020

Kabul tarihi:21.12.2020

#### Öz

**Giriş:** Tüberküloz (TB), geçmişten günümüze önemini yitirmeyen küresel bir sağlık problemidir. TB ile mücadelede laboratuvar verilerinin takibi, değerlendirilmesi ciddi bir öneme sahiptir. Bu çalışmada son beş yılda Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Mikobakteriyoloji Laboratuvarlarından elde edilen sonuçlar ve klinik yansımalarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Ocak 2015-Aralık 2019 tarihleri arasında laboratuvarımıza gönderilen 16739 klinik örneğin tamamında, EZN boyama yöntemi, BACTEC MGIT 960 Kültür (Becton Dickinson, ABD) sistemiyle, Löwenstein-Jensen katı (RTA, Türkiye) besiyeri ve 2981 örnekte ise gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile mikobakteri varlığı araştırılmıştır. Ocak 2015-Mart 2019 yılları arasında Gene Xpert MTB/RIF (Cepheid, ABD) ve Mart 2019-Aralık 2019 arasında ise BD MAX MTB (Becton Dickinson, ABD) RT-PCR testleri kullanılmıştır. Kökenlerin tanımlanmasında BD MGIT TBc ID (Becton Dickinson, ABD) testi kullanılmış ve MTC kökenlerinin primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılık testleri MGIT 960 ile yapılmıştır.

**Bulgular:** Her biri farklı hastalara ait olan klinik örneklerden 195 (%81,58) Mycobacterium tuberculosis kompleks (MTC) ve 44 (%18,41) Tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) olmak üzere 239 mikobakteri izole edilmiştir. Hastaların 15'nin örneklerinde kültür yöntemleri ile mikobakteri üretilmemesine karşın polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile mikobakteri saptanmıştır. Kültür yöntemleriyle ve PCR ile toplam 254 hastanın örneğinde mikobakteri tespit edilmiştir. Ancak bu hastalardan 234'ü (%92,12) (210 MTC, 24 TDM) klinik olarak TB kabul edilip, antitüberküloz ilaçlar ile tedavi edilmiştir. Tüberküloz tanısında kullanılan mikrobiyolojik yöntemlerin klinik tanı ile uyumları değerlendirildiğinde en yüksek test performansına PCR testleri sahipken en düşük performansa da EZN boyama yönteminin sahip olduğu saptanmıştır. MGIT sistemiyle ortalama 19,65±9,91 günde, LJ besiyerinde ise ortalama 41,13±13,69 günde üreme saptanmıştır. MTC saptanan 195 kökenin 166'sının (%85,12) test edilen ilaçların tamamına hassas olduğu tespit edilmiştir. Dirençli kökenlerin 21'inde tek ilaca, 6'sında iki ilaca ve 2'sinde ise üç ilaca direnç saptanmıştır. Kökenlerin izoniyazid, rifampisin, etambutol ve streptomisine karşı direnç oranlarının sırasıyla %7,18, %2,05, %5,64 ve %5,13 olduğu bulunmuştur. TB kabul edilen hastaların %53,42'sinin erkek (n=125), %46,58'sinin kadın (n=109), ve %6,41'inin (n=15) 0-14 yaş grubunda çocuk olduğu tespit edilmiştir. Tüm TB vakaları içinde 16'sının (%6,84) Türkiye dışında doğduğu, bunlarında %62,5'nin Suriyeli mülteciler olduğu saptanmıştır. Vakalarının %57,26'sı (n=134) Akciğer, %42,47'sini (n=100) Akciğer dışı TB oluşturmaktadır. Yirmi hastanın (%8,55) önceden TB tedavisi görmüş eski hastalar olduğu ve bir hastanın ise HIV pozitif olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %77,7'sinde (n=182) TB'ye kronik bir hastalığın eşlik ettiği ve bu hastalıklar içinde ise %23,9 (n=56) oran ile hipertansiyonun ilk sırada olduğu belirlenmiştir. TB vakalarının 16'sının (%6,83) tüberküloza bağlı olarak hayatını kaybettiği belirlenmiştir. Çalışmamız verileri değerlendirildiğinde TB vakalarının en çok Ağustos ayında, en az ise Aralık ayında izole edildiği belirlenmiştir.

**Sonuç:** TB tanı ve tedavisinde laboratuvar ve klinik iş birliğinin çok önemli olduğuna ve merkezlerin kendi verilerinin takibini yapmasının, ülkemiz epidemiyolojik verilerine ve TB ile mücadeleye katkı sağlayacağı kanısına varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Tüberküloz, MGIT, LJ, direnç, PCR.

Sağıroğlu P, Atalay MA, Koç AN, Kılıç H. Laboratuvar gözüyle beş yıllık tüberküloz deneyimi. Pam Tıp Derg 2021;14:584-596.

#### Abstract

**Purpose:** Tuberculosis (TB) is a global health problem that has not lost its importance from past to present. The follow-up and evaluation of the laboratory data have a critical importance in the fight against TB. This study aims to evaluate the results and clinical reflections obtained from Erciyes University Medical Faculty Hospitals Mycobacteriology Laboratories in the last five years.

Pınar Sağıroğlu, Dr. Öğr. Üye. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye, e-posta: drpinarsa@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0001-6742-0200>) (Sorumlu Yazar)

Mustafa Altay Atalay, Prof. Dr. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye, e-posta: altayatay@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-4169-0637>)

Ayşe Nedret Koç, Prof. Dr. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye, e-posta: anedret@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-1736-9707>)

Hüseyin Kılıç, Prof. Dr. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye, e-posta: huseyin@erciyes.edu.tr (<https://orcid.org/0000-0003-4885-4112>)

**Materials and methods:** Between January 2015-December 2019, 16739 clinical specimens were investigated with the EZN staining method, BACTEC MGIT 960 Culture system, and Lowenstein-Jensen (LJ) solid media. Besides, 2981 specimen was investigated with real time polymerase chain reaction (RT-PCR) for the presence of mycobacteria. Gene Xpert MTB/RIF test was used between January 2015-March 2019, BDMAX MTB test used March 2019-December 2019. BD MGIT TBc ID test was used to identify strains, and sensitivity tests of MTC strains to primary antituberculosis drugs were performed with MGIT 960.

**Results:** Total 239 mycobacteria, 195 (81.59%) MTC and 44 (18.41%) non-tuberculosis mycobacterium (TDM) were isolated from different patients' clinical specimens. Also, mycobacteria were detected in 15 patients specimens only by PCR. In the laboratory, mycobacterium detected in 254 patients specimens but, 234 of these (92.12%) (210 MTC, 24 TDM) were accepted as TB and treated with antituberculosis drugs. When we evaluated the compatibility of microbiological methods with clinical diagnosis, we found RT-PCR tests had the highest test performance, while EZN staining had the lowest performance. MGIT system detected mycobacterial growth on average 19.65±9.91 days, and LJ medium was on 41.13±13.69 days. 166 (85.12%) of MTC isolates were susceptible to all the drugs tested. 21 (72.4%) isolates had one-drug, six isolates had (20.6%) two-drugs, and two isolates (6.89%) had three-drugs resistance. The resistance rates of the strains to isoniazid, rifampicin, ethambutol, and streptomycin were 7.18%, 2.05%, 5.64%, and 5.13%, respectively. 53.42% of TB patients were male (n=125), 46.58% were female (n=109), and 6.41% (n=15) were children (0-14 age group). In all TB cases, 16 (6.84%) were born outside of Turkey and 62.5% of them were Syrian refugees. 57.26% (n=134) of the TB cases are pulmonary and 42.47% (n=100) were extrapulmonary. Twenty patients (8.55%) were former patients who received TB treatment previously. One patient was HIV positive. 77.7% (n=182) of the patients were accompanied by a chronic disease and hypertension was the first among these diseases with a rate of 23.9% (n=56). 6.83% (n=16) TB cases were died. TB cases mostly isolated in August and at least in December.

**Conclusion:** Laboratory and clinical cooperation is very important in the diagnosis and treatment of TB. Monitoring of the data of the centers will contribute to the epidemiological data of our country and the fight against TB.

**Key words:** Tuberculosis, MGIT, LJ, resistance, PCR.

Sağıroğlu P, Atalay MA, Koc AN, Kilic H. Five-year experience of tuberculosis through the eyes of the laboratory. Pam Med J 2021;14:584-596.

## Giriş

Robert Koch'un hastalık etkenini keşfinden bu yana yaklaşık bir buçuk asır geçmesine rağmen Tüberküloz (TB) hastalığı geçmişte olduğu gibi günümüzde de küresel bir halk sağlığı problemi olarak kalmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2019 Küresel Tüberküloz raporuna göre dünyada 10 milyon insanın TB (5,7 milyon erkek, 3,2 milyon kadın ve 1,1 milyon çocuk) ile enfekte olduğu ve bunların 1,5 milyonunun TB'ye bağlı olarak hayatını kaybettiği bildirilmiştir [1]. Dünya üzerindeki en ölümcül 10 hastalıktan biri olan TB vakalarının neredeyse %90'nı Hindistan, Çin, Endonezya, Filipinler, Pakistan, Nijerya, Bangladeş ve Güney Afrika başta olmak üzere 30 ülkede görülmektedir. DSÖ bölgeleri açısından bakıldığında vakaların %44 Güney Doğu Asya'da, %24'ü Batı Pasifikte, %8'si Orta Doğu'da, %3'ü Amerika ve %3'se Avrupa bölgesinde yer almaktadır [1]. Türkiye DSÖ bölgeleri açısından Avrupa ülkeleri arasında yer almaktadır. DSÖ 2019 küresel raporunda da yer alan ve T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tüberküloz Dairesi

Başkanlığı tarafından yayınlanan 2018 verileri incelendiğinde ülkemizde 11,786 TB vakası olduğu bunların 10,978'in yeni vaka olduğu ve 70 hastanın da HIV taşıyıcısı olduğu bildirilmiştir [2]. TB ile mücadelede ülke hatta bölge verilerinin titizlikle takibi, değerlendirilmesi ve sunumu ciddi bir öneme sahiptir. Bu çalışmada son beş yılda Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Mikobakteriyoloji Laboratuvarları'ndan elde edilen sonuçlar ve klinik yansımalarının irdelenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve yöntem

Ocak 2015-Aralık 2019 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Mikobakteriyoloji Laboratuvarı'na gönderilen 16739 klinik örnekte, Erlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyama yöntemi ile aside dirençli basil (ARB) aranmıştır. Bu örneklerin eş zamanlı olarak BACTEC MGIT 960 Kültür (Becton Dickinson, ABD) sistemiyle ve Löwenstein-Jensen (LJ) katı (RTA, Türkiye) besiyerinde mikobakteri kültürleri yapılmıştır. Ayrıca 2981 örnekte ise moleküler yöntemler (RT-PCR) ile mikobakteri varlığı araştırılmıştır. Ocak 2015-Mart 2019

yılları arasında 2485 örnek Gene Xpert MTB/RIF (Cepheid, ABD) ve Mart 2019-Aralık 2019 arasında ise 496 örnek BD MAX MTB (Becton Dickinson, ABD) RT-PCR testleri kullanılmıştır.

Beyin omurilik sıvısı hariç bütün klinik örnekler homojenizasyon dekontaminasyon ve konsantrasyon işlemlerinden geçirildikten sonra LJ katı ve MGIT sıvı besiyerlerine ekimleri yapılmıştır. Sıvı kültürler cihazda 42 gün, katı kültürler ise 60 gün takip edilmiştir. İzole edilen suşların identifikasyonunda MPT64 proteinini saptayan BD MGIT TBc ID Testi (Becton Dickinson, ABD) kullanılmıştır. TBc ID test sonucu pozitif çıkan suşlar *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTC) olarak, test sonucu negatif çıkanlar ise Tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) olarak tanımlanmışlardır. MTC kökenlerinin primer ilaçlara (izoniazid, rifampisin, streptomisin ve etambutol) karşı antibiyotik duyarlılık testleri MGIT 960 (Becton Dickinson, USA) yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Her hasta için birden fazla gönderilen klinik örnekler arasında sadece tek örnekten izole edilen köken çalışmaya dâhil edilmiştir. Tüberküloz basili izole edilen hastalara ait demografik ve klinik bilgiler Hastane Bilgi Yönetim Sistemi kayıtlarından, Mikobakteriyoloji Laboratuvarı verileri ise Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi kayıtları ve laboratuvar protokol defterlerinden alınmıştır.

Mikrobiyolojik testlerin performansının değerlendirilmesinde duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif tahmin değerleri kullanılmıştır. Bu değerler mikobakteri tespit edilen hastaların klinik olarak TB kabul edilip tedavi edilmeleriyle karşılaştırılarak hesaplanmıştır. İki grup arası ortalamaların farklılığı t testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırmalarında Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm analizler SPSS version 23.0 (IBM, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## Bulgular

Ocak 2015-Aralık 2019 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Mikobakteriyoloji Laboratuvarı'na gönderilen her biri farklı hastalara ait olan klinik örneklerden 195 (%81,59) MTC ve 44 (%18,41) TDM olmak üzere 239 mikobakteri izole edilmiştir. Bu üremelerinin 226'sı (%94,5) MGIT 960 sistemi ile saptanabilmişken, 13 köken (%5,43) sadece

LJ katı besiyerinden üretilebilmiştir. Buna karşın 239 izolatin 133'ü (%55,6) LJ besiyerinde üretilmişken, 106'sı (%44,3) üretilmemiştir. MGIT sistemiyle ortalama 19,65±9,91 günde (MTC 19,88 gün, TDM 18,52 gün), LJ besiyerinde ise ortalama 41,13±13,69 günde (MTC 40,6 gün, TDM 45 gün) üreme saptanmıştır.

Ayrıca çalışmamızda MGIT ve LJ besiyerinde üreme zamanları mikroskopik inceleme 'de ARB görülüp görülmemesi, örneklerin akciğer (AC) ve akciğer dışı olması, yeni ya da eski vaka olması, ilaçlara dirençli ya da hassas olmaları ve MTC ya da TDM olmalarına göre değerlendirilmiştir. MGIT sisteminde tespit edilen üreme zamanları değerlendirildiğinde MTC için ARB görülen örnekler (ortalama 16,12±8,2) ile ARB görülmeyenler (22,33±10,7) arasında ( $p=0,03$ ) ve akciğer (18,14±10,12) ve akciğer dışı (22,34±9,4) örnekler arasında ( $p=0,05$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 1).

TB'nin mevsimsel dağılımına bakıldığında yaz aylarında artış göstererek Ağustos ayında pik yaptığı buna karşın ise kış aylarında düşüşe geçerek Aralık ayında dip yaptığı gözlemlenmiştir (Şekil 1).

Kültür yöntemleriyle mikobakteri izole edilen 47 örneğin 43 (%91,48)'ünde PCR testleri ile doğru olarak mikobakteri saptanmıştır. Dört yanlış PCR sonucunun ikisi sistemlerin valide olduğu bronkoalveolar lavaj (BAL) örneğinde iken iki örnek ise sistemlerin validasyonu olmayan apse ve plevral sıvı örneklerindedir. Son beş yıllık dönemde Mikobakteriyoloji Laboratuvarımıza gönderilen 15 hasta örneğinde ise MGIT sıvı ve LJ katı besiyerlerinde mikobakteri üretilmemesine karşılık PCR sistemlerinde MTC saptanmıştır. Bu hastaların klinik kayıtları incelendiğinde, hastaların TB kabul edilip tedavi gördüğü anlaşılmıştır. Dolayısıyla PCR testleri ve kültür yöntemlerinde tespit edilen toplam mikobakteri sayımız 254'dür. Ancak mikrobiyolojik olarak mikobakteri saptanan 254 hastadan, 234'ü (210 MTC olgusunun tamamı, 44 TDM'nin ise 24'ü) klinik olarak TB kabul edilip, antitüberküloz ilaçlar ile tedavi edilmiştir.

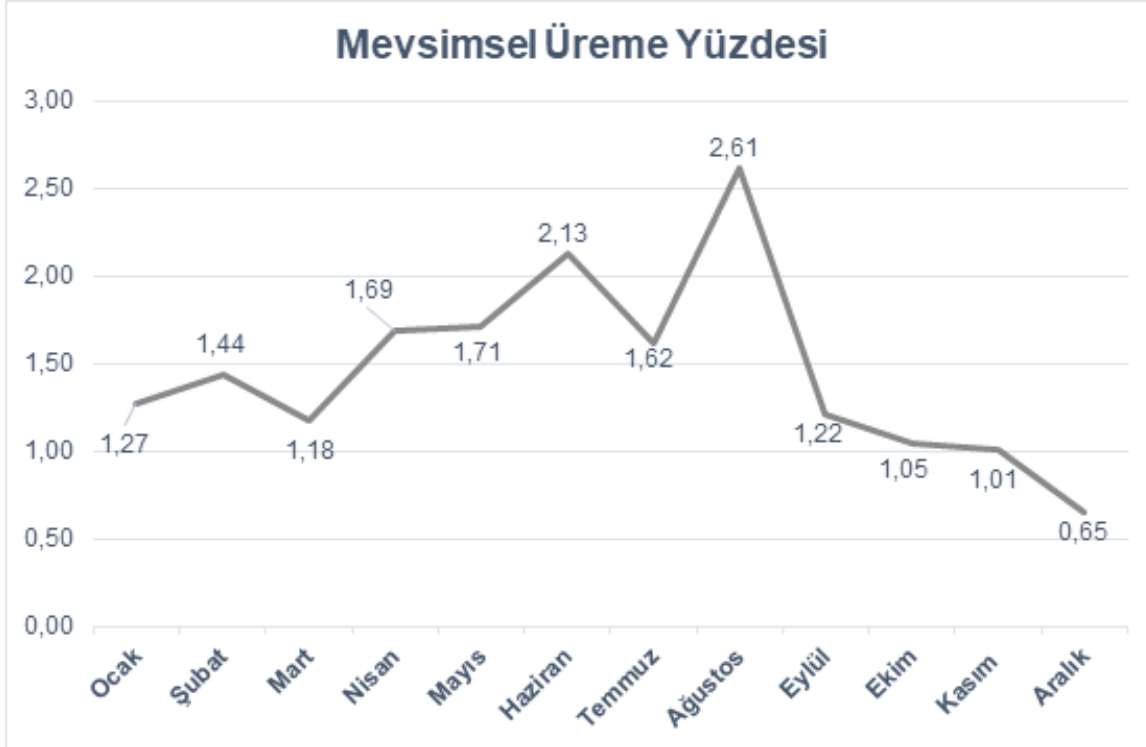
Tablo 1. Kültür sistemlerinde üreme zamanları

	MGIT			LJ		
	MTC	TDM	MTC	MTC	TDM	TDM
	Min-Maks (gün)	Ortalama (gün)	Min-Maks (gün)	Ortalama (gün)	Min-Maks (gün)	Ortalama (gün)
<b>ARB(+)</b>	(3-42)	16,12±8,74	(4-26)	12,36±6,32	(15-59)	40,14±14,13
<b>ARB(-)</b>	(6-42)	22,33±10,07	(8-42)	21,03±9,37	(12-60)	40,89±13,71
<b>AC dışı TB</b>	(3-42)	22,34±9,40	(8-27)	15,75±6,19	(16-60)	41,31±12,03
<b>AC TB</b>	(5-42)	18,14±10,12	(4-42)	19,80±11,19	(12-60)	40,02±15,02
<b>Eski TB</b>	(7-36)	19,25±9,44	(7-14)	11,60±4,04	(42-58)	51,00±6,81
<b>Yeni TB</b>	(3-42)	19,94±10,09	(4-42)	19,11±9,52	(12-60)	39,59±13,93
						Üretilmemiş
						43,55±13,38

AC: Akciğer, ARB (+): Aside dirençli basil pozitif, ARB (-): Aside dirençli basil negatif.

MGIT: Mycobacteria Growth Indicator Tube, MTC: *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi,

Max: Maksimum, Min: Minimum, LJ: Löwenstein Jensen, TDM: Tüberküloz dışı mikobakteri, TB: Tüberküloz



**Şekil 1.** Tüberkülozun mevsimsel üreme yüzdesi

TB kabul edilen hastaların temel demografik özellikleri incelendiğinde %53,42'sinin erkek (n=125), %46,58'sinin kadın (n=109), yaş ortalamalarının 50 ve %6,41'inin (n=15) 0-14 yaş grubunda çocuk olduğu saptanmıştır. Olguların doğduğu ülkeye göre dağılımına bakıldığında 16 hastanın (%6,84) Türkiye dışında doğduğu bunlarında %62,5'nin Suriye doğumlu mülteciler olduğu tespit edilmiştir. Örnek dağılımına bakıldığında %57,27'sinin (n=134) solunum yolu örnekleri, %42,73'nün (n=100) ise solunum yolu dışı örnekler olduğu saptanmıştır. Bunun yanında üremelerin %65,72'sinin polikliniklerden, %25,62'nin servislerden ve %8,66'sinin yoğun bakım ünitelerinden geldiği saptanmıştır. TB olduğu kabul edilen 234 hastanın 20'sinin (%8,55) önceden antitüberküloz tedavisi görmüş eski hastalar olduğu saptanmıştır (Tablo 2). Sadece bir hastanın HIV pozitif olduğu tespit edilmiştir. TB olgularının altta yatan hastalıkları incelendiğinde hastaların %23,9'nun (n=56) hipertansiyon, %17,5'nin (n=41) AC hastalıklarına (KOA, Astım, Sarkoidoz), %16,5'nun (n=39) onkolojik malignite, %12,8'nin (n=30) kalp hastalıklarına, %11,9'nun (n=28) diyabetes mellitus (DM), %9,8'nin (n=23) kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastası olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık TB vakaların %22,2'sinde (n=52) ise altta yatan

herhangi bir kronik hastalık saptanmazken, %2,9'unda (n=7) aile içi bulaş tespit edilmiştir (Tablo 3).

TB vakalarının 16'sı tüberküloza bağlı (14'ü MTC ve 2'si TDM) hayatını kaybetmiştir. Ölen hastaların üçünden izole edilen MTC'nin ilaç direnci olduğu saptanmıştır. Ölen vakaların %62,5 (n=10) yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olduğu ve hastaların sadece birinin prematür ve immün yetmezliği olan bebek olduğu kalan hastaların erişkin yaşta (yaş ortalamaları 70) altta yatan ciddi kronik hastalıkları olan bireyler oldukları belirlenmiştir. Yıllar içindeki TB vakalarının değişimi ve mortalite oranları Tablo 4'de verilmiştir.

Tüberküloz tanısında kullanılan mikrobiyolojik yöntemlerin klinik tanı ile uyumları değerlendirildiğinde yöntemlerin performanslarının kökenin MTC ya da TDM olmasına göre farklılık gösterdiği görülmüştür. Klinik korelasyon açısından en yüksek test performansına PCR testleri sahiptir. En düşük performansa sahip olan EZN boyama yöntemi ile 145 (%61,96) mikobakteri saptanan örnekte aside dirençli basil saptanmamıştır (Tablo 5).

**Tablo 2.** TB olgularının temel özellikleri

		Sayı	%
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	125	53,42
	Kadın	109	46,58
<b>Yaş</b>	0-14	15	6,41
	16-64	138	58,97
	≥65	81	34,62
<b>Doğduğu Ülk</b>	Türkiye	218	93,16
	Türkiye Dışı	16	6,84
<b>Olg</b> <b>Tanımı</b>	Yeni	214	91,45
	Önceden Tedavi Görmüş	20	8,55
<b>Tutul</b> <b>Yeri</b>	Akciğer	134	57,26
	Akciğer Dışı	100	42,74
<b>HIV</b>	(+)	1	0,43
<b>Mikobakteri Türü</b>	MTC	210	89,74
	TDM	24	10,26

HIV: Human Immunodeficiency Virus, MTC: *Mycobacterium tuberculosis kompleks*,  
 TB: Tüberküloz, TDM: Tüberküloz dışı mikobakteri

**Tablo 3.** TB olgularının altta yatan kronik hastalıkları

Kronik Hastalık	Sayı (n)	Yüzde (%)
HT	56	23,93
Hastalık yok	52	22,22
Akciğer Hastalıkları	41	17,52
Onkolojik Hastalıklar	39	16,66
Kalp Hastalıkları	30	12,82
DM	28	11,96
KBY	23	9,82
Nörolojik Hastalıklar	4	1,70
Ailede TB	7	2,99
Steroid Kullanımı	3	1,28
DM+HT	20	8,54
KAH+HT	18	7,69
KAH+HT+DM	8	3,41

DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı,  
 KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, TB: Tüberküloz



**Tablo 4.** TB vaka sayıları ve ölüm oranlarının yıllar içindeki değişimi

	Toplam TB sayısı	Ölüm sayısı	Ölüm Oranı (%)
2015	58	5	8,62
2016	41	0	0
2017	51	3	5,88
2018	38	2	5,26
2019	46	6	13,04
Toplam	234	16	6,83

TB: Tüberküloz

**Tablo 5.** Mikrobiyolojik Tanıda kullanılan yöntemlerin performansları

Yöntem	Duyarlılık (%)		Özgüllük (%)		PTD (%)		NTD (%)		Doğruluk (%)	
	MTC	TDM	MTC	TDM	MTC	TDM	MTC	TDM	MTC	TDM
<b>EZN</b>	38	33,3	99	98,9	32,3	0,5	99,2	99,9	98,2	98,8
<b>MGIT</b>	89,5	87,5	100	99,8	100	55,2	99,8	99,9	99,8	99,8
<b>LJ</b>	55,7	50	100	99,8	100	37,5	99,4	99,9	99,4	99,8
<b>RT-PZR</b>	96,3	100	99,6	99,9	82,8	71,4	99,9	100	99,5	99,9

EZN: Erlich-Ziehl Neelsen, MTC: *Mycobacterium tuberculosis* kompleks,  
 MGIT: Mycobacteria Growth Indicator Tube, LJ: Löwenstein Jensen,  
 NTD: Negatif tahmin değeri, PTD: Pozitif tahmin değeri,  
 RT-PCR: Real time polimeraz zincir reaksiyonu

MTC bağlı TB olgularının 195'ine antibiyotik duyarlılık testleri çalışılmıştır. 166 (%85,12) köken test edilen dört antibiyotiğe (izoniazid, rifampisin, streptomisin ve etambutol) karşı hassas bulunmuştur. Buna karşın 29 (%14,87) kökende bir veya birden çok ilaca direnç tespit

edilmiştir. Dirençli kökenlerin 21'inde tek ilaca, 6'sında iki ilaca ve 2'sinde ise üç ilaca direnç saptanmıştır. Tüm MTC olgularından sadece biri ise çoklu ilaç dirençli (ÇİD) kabul edilmiştir (Tablo 6).

**Tablo 6.** MTC kökenlerinin ilaç duyarlılık sonuçları ve yıllara göre değişimi

	2015	2016	2017	2018	2019	Toplam	Yüzde
<b>Toplam izolat sayısı</b>	45	37	43	32	38	195	100,00
<b>Tüm ilaçlara duyarlı izolat</b>	32	30	38	30	36	166	85,13
<b>Toplam dirençli izolat</b>	13	7	5	2	2	29	14,87
<b>INH</b>	7	3	1	2	1	14	7,18
<b>RİF</b>	2	0	2	0	0	4	2,05
<b>ETM</b>	8	2	1	0	0	11	5,64
<b>SM</b>	4	4	1	0	1	10	5,13
<b>Toplam tek ilaca direnç</b>	7	5	5	2	2	21	10,77
<b>INH+RIF (ÇİD)</b>	1	0	0	0	0	1	0,51
<b>Toplam ≥ 2 ilaca direnç</b>	6	2	0	0	0	8	4,10

ÇİD: Çoklu ilaç direnci, ETM: Etambutol; INH: İzoniazid,  
 MTC: *Mycobacterium tuberculosis* kompleks, RIF: Rifampisin,  
 SM: Streptomisin

## Tartışma

Tüberküloz, özellikle az gelişmiş ve düşük gelire sahip ülkelerde karşımıza çıkmakta olan yüksek mortalite oranlarına sahip insanlık tarihinin en önemli enfeksiyon hastalıklarından biridir. Günümüzde TB'ye karşı DSÖ'nün önderliğinde küresel bir savaş yürütülmektedir. Bu amaçla dünya liderleri 2015 yılında bir araya gelerek "Tüberkülozu Bitirme Stratejisi" (End TB Stratejisi)'ni onaylamış ve 2035 yılında dünyayı TB'den kurtarmayı hedeflemişlerdir. DSÖ'nün Tüberkülozu Bitirme Stratejisine göre 2020 yılında TB vakalarında %20 ve TB'den ölümlerde %35 azalma hedeflenmiş iken 2015-2018 raporlarına göre vaka sayısındaki azalma %6,3'lerde, ölüm sayısındaki azalma %11'lerde kalmıştır. Bu bağlamda geçen 5 yılda dünya

genelinde End TB hedeflerinin altında bir seyir izlense de ülkemizin de içinde bulunduğu Avrupa bölgesinde ciddi yol kat edilmiştir. Avrupa'da vaka sayılarında %15 ve ölüm oranlarında %24 azalma yakalanmıştır [1]. Bakanlığımız verileri incelendiğinde 2005 yılında TB insidansı ülkemizde 29,4 iken 2018 yılına geldiğimizde 14,1'e gerilemiştir [2]. Çalışmamız sonuçlarında da ülke verilerine benzer şekilde 2015-2019 yılları arasında vaka sayılarında %20'lik azalma söz konusudur. Mortalite açısından değerlendirildiğinde 2015-2018 yılları arasında %34,48'lik bir azalma görülmüştür (Tablo 4). Ancak 2019 yılında ölüm oranlarımızda belirgin bir artış olmuştur. Bu artışın nedenin hastaların tamamının ileri yaşta ve TB'ye eşlik eden ciddi kronik hastalıklara sahip olmaları olduğunu düşünmekteyiz (Tablo 7).

**Tablo 7.** Ölüm nedeni TB olan hastaların özellikleri

Tarih	Örnek Tipi	Servis	Yaş	Cinsiyet	M,O	Kronik Hastalık
19.01.2015	BAL	Dahiliye Yoğun Bakım	55	Erkek	MTC	KBY, ALL
30.01.2015	Apse	Beyin Cerrahi Yoğun Bakım	83	Kadın	TDM	HT
09.03.2015	BAL	Dahiliye Yoğun Bakım	78	Erkek	TDM	KAH
15.07.2015	Periton	Hematoloji Poliklinik	46	Kadın	MTC	ALL, KAH
02.09.2015	Balgam	Dahiliye Yoğun Bakım	71	Kadın	MTC	Hastalık yok
16.03.2017	NFA	Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım	85	Erkek	MTC	SVH
31.03.2017	İdrar	Yenidoğan Yoğun Bakım	1	Kadın	MTC	Prematür, AKİY
06.04.2017	Balgam	Nefroloji Servisi	60	Kadın	MTC	KBY
21.06.2018	Balgam	Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım	41	Erkek	MTC	RA, Eski TB
15.08.2018	Doku	Göğüs Hastalıkları Servisi	87	Erkek	MTC	HT, KKY
01.04.2019	BAL	Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım	56	Erkek	MTC	Astım, HT
19.04.2019	Apse	Dahiliye Yoğun Bakım	65	Erkek	MTC	KAH, HT
11.06.2019	NFA	Göğüs Hastalıkları Servisi	84	Erkek	MTC	DM, HT, KBY, KOAH
02.08.2019	BAL	Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım	86	Erkek	MTC	KAH, HT
02.09.2019	Apse	Dahiliye Yoğun Bakım	63	Kadın	MTC	KBY, HT
16.12.2019	Doku	Beyin Cerrahi Servisi	68	Kadın	MTC	HT, DM, KAH

AKİY: Ağır Kombine İmmün Yetmezlik, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, BAL: Bronkoalveoler Lavaj, DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı; KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, KKY: Konjesif kalp yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, M,O: Mikroorganizma, MTC: *Mycobacterium tuberculosis* kompleks, NFA: Nazofaringeal aspirat, RA: Romatoid artrit, SVH: Serebrovasküler hastalık, TB: Tüberküloz, TDM: Tüberküloz dışı mikobakteri

TB vakalarının temel demografik verileri incelendiğinde 2018 yılı Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı ülke verilerimizle çok benzerlik içinde oldukları görülmektedir. Ancak verilerimiz ve Bakanlık verileri arasında yabancı uyruklu TB vakaları açısından fark bulunmaktadır. Bakanlık verilerine göre yabancı ülkede doğan TB hastası tüm olguların %10,8 (n=1278) oluştururken bunların %46,5 (n=595)'ni Suriyeli mülteciler oluşturmaktadır [2]. Bizim verilerimizde ise tüm TB olguların içinde yabancı ülkede doğanlar %6,84'nü (n=16) oluştururken, bunların %62,5'ni (n=10) Suriyeli mülteciler oluşturmaktadır. Verilerimiz irdelendiğinde özellikle Suriyeli mültecilerinde büyük çoğunluğunun (n=8) 2018 yılının ortasından sonraki dönemde olduğu saptanmıştır. Kayseri ili Suriyeli mültecilerin nüfusa oranla yoğun yaşadığı illerden biridir ve son iki yılda yabancı uyruklu TB vakaları arasında Suriyeli mültecilerin oranının daha yüksek olmasını destekler niteliktedir [3].

DSÖ TB için risk faktörleri arasında başlıca HIV, DM, alkol ve sigara kullanımının olduğunu bildirmektedir. TB vakalarımızın altta yatan kronik hastalıkları irdelendiğinde sadece bir hastanın HIV (+) olduğu, vakaların %12 (n=28)'sinde DM olduğu belirlenmiştir. Buna karşın tüm vakaların yaklaşık dörtte birinde (n=56) hipertansiyon tespit edilmiştir. Yapılan korelasyon analizinde TB ve hipertansiyon arasında zayıf pozitif bir ilişki bulunmuştur. Literatürdeki hipertansiyon ve TB ilişkisi incelendiğinde farklı vaka serilerinde değişen oranlar (%0,7-38,3) bildirilmiştir [4]. TB ile HT arasındaki ilişki tam olarak açıklanamazda burada çeşitli hipotezlerden bahsedilmektedir. Bu hipotezler arasında renal tüberkülozun HT tetiklediği ya da HT'nun kardiyovasküler hastalıklar ve DM ile birlikteliğinin immüniteyi bozarak TB'ye zemin hazırladığı sayılabilir [4]. Bizim olgularımızın 20'sinde (%8,5)'inde HT ve DM bir arada bulunurken, 18'inde (%7,69) HT ve kardiyovasküler hastalıklar ve 8'sinde (%3,41) ise üç hastalık bir arada bulunmaktadır. Ayrıca 114 (%48,71) hasta ise DM, HT ve kardiyovasküler hastalıklardan en az birine sahiptir. Buda TB vakaları içinde altta kronik hastalığı olan 182 vakanın %62,63'ne denk gelmektedir. Bu bulgularda TB'nin HT, kardiyovasküler hastalıklar ve DM üçgenin yarattığı zeminde gelişebileceği görüşünü destekler niteliktedir.

Tüberküloz vakalarının hızlı, doğru tespiti ve uygun tedavilerin başlanması TB'yi bitirme stratejisinin en önemli iki kilit noktasıdır. Vakaların doğru tanımlanmasında Mikobakteri Laboratuvarı'nın kritik bir önemi vardır. TB tanısındaki en büyük dezavantajlardan biri mikobakteri türlerinin yavaş üremesi ve kültür sonuçlarının hızlı şekilde verilememesidir. LJ katı besiyerinde ortalama üreme sürelerinin 21-42 gün aralığında, MGIT sisteminde ise 7-21 gün aralığında olduğu bildirilmektedir [5]. Çalışmamız verileri incelendiğinde MGIT sistemi ve LJ ile saptanan üreme zamanlarının literatür verileri ile uyumluluk gösterdiği ve iki kültür yöntemi için belirlenen ortalama üreme süreleri arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur ( $p=0,01$ ). MGIT sisteminde tespit edilen üreme zamanları değerlendirildiğinde MTC için ARB görülen örnekler ile ARB görülmeyenler arasında ( $p=0,03$ ) ve akciğer ve akciğer dışı örnekler arasında ( $p=0,05$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Yapılan diğer tüm karşılaştırmalarda ise istatistiki olarak fark saptanmamıştır (Tablo 1). Atış ve ark. [6], bizim çalışmamıza benzer şekilde MGIT besiyerinde ortalama üreme süresi ARB pozitif olgularda  $11,2\pm 8,4$  gün, ARB negatif olgularda  $20\pm 2,87$  gün olarak bulmuş ve aradaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur. Rishi ve ark. [7], yaptığı çalışmada akciğer örneklerinde ARB pozitif ise üreme süresini 6,79 gün, ARB negatif ise 13,35 gün ve akciğer dışı örneklerde ise ARB pozitiflerde 8,33 gün, ARB negatiflerde 17,89 gün bulmuşlar ancak aradaki farkların istatistiksel anlamlılığından bahsetmemişlerdir.

Çalışmamız sonuçlarında mikobakteri saptanmasında kullanılan yöntemlerin performansları değerlendirildiğinde (Tablo 5) iki önemli nokta dikkat çekmektedir. Birinci nokta PCR testinin klinik ile en uyumlu ve duyarlılığı en yüksek test olarak karşımıza gelmesidir. Özellikle TB tedavisi almış olan 234 hastanın 15'i (%6,5) sadece PCR (7 hasta GeneXpert MTB/RIF, 8 hasta BD MAX MDR-TB) ile saptanabilmiştir. Bu 15 hastanın tamamında kültür yöntemleri ile mikobakteri üretilmemişken, çalışmamız sonuçlarına göre TB tanısında performansı en düşük olan EZN boyama yöntemiyle 5 hastada aside dirençli basil saptanmıştır.

**Tablo 8.** Ülkemizde yapılmış olan çalışmalarda antitüberküloz ilaçlara direnç oranları

Yazar	İl	Yıl	İzolasyon sayısı	Yöntem	INH (%)	RIF (%)	STR (%)	ETM (%)	ÇİD (%)	Kaynak no
Yazısız ve ark.	İstanbul	2011-2012	974	BACTEC MGIT 960	20,2	8,4	14,4	6,5	7,0	16
Terzi ve ark.	Sakarya	2012-2017	466	BACTEC MGIT 960	9,8	4,1	7,7	4,0	4,1	17
Özcan ve ark.	Diyarbakır	2012-2015	415	BACTEC MGIT 960	10,1	1,2	5,8	2,7	5,1	18
Öz ve ark.	Eskişehir	2004-2011	284	BACTEC 460 Mycolor TK	14,4	7,0	2,1	2,8	4,6	19
Artan ve ark.	Kayseri	2009-2012	275	BACTEC MGIT 960	14,9	6,2	9,5	7,9	4,0	20
Taşbent ve ark.	Konya	2014-2015	266	Mycolor TK	6,4	9,0	4,5	4,5	2,6	21
Aydın ve ark.	Trabzon	2005-2010	212	BACTEC MGIT 960	6,1	0,5	5,2	2,4	4,8	22
Kafa ve ark.	Sivas	2011-2018	198	BACTEC MGIT 960	3,5	0,00	1,0	3,0	1,0	23
Behcet ve ark.	Bolu	2008-2018	138	BACTEC 460	10,1	4,3	12,3	2,9	2,9	24
Özmen ve ark.	Erzurum	2014-2016	120	BACTEC MGIT 960	9,16	3,3	5,8	0,8	3,3	25
Etiz ve ark.	Adana	2013	111	BACTEC MGIT 960	13,5	1,8	8,1	2,7	1,8	26
Atalay ve ark.	Kayseri	2008-2009	32	BACTEC 460	18,7	18,7	15,6	0,0	3,1	27

INH: İsoniazid, RIF: Rifampisin, ETM: Etambutol, SM: Streptomisin, ÇİD: Çoklu ilaç direnci

Son yıllarda ülkemizde TB tanısında sıklıkla kullanılmakta olan moleküler yöntemlerden özellikle GeneXpert MTB/RIF (Cepheid, ABD)'in performansının değerlendirdiği birçok çalışmada sistemin valide olduğu solunum yolu örneklerinde duyarlılığın daha yüksek olduğu (%77,5-100), solunum yolu dışı örneklerde ise duyarlılığın daha düşük olduğu (%63,9-83,3) saptanmıştır [8-11]. Bizim çalışmamızda ise GeneXpert sisteminin duyarlılığı %96,49, özgüllüğü %99, pozitif tahmin değeri (PTD) %73,3, negatif tahmin değeri (NTD) ise %99,9 olarak tespit edilmiştir. TB tanısında kullanılmakta olan bir diğer test olan BD MAX MDR-TB'nin performansının değerlendirildiği çalışmalarda duyarlılığını solunum yolu örneklerinde %92-93 ve özgüllüğünü %93-97 olarak, solunum dışı örneklerde ise duyarlılığını %52, özgüllüğü %100 bulmuşlardır [12, 13]. Çalışmamızda ise BD MAX MDR-TB testinin solunum yolu örneklerinde (n=197) duyarlılığı %100, özgüllüğü %99,4, PTD %80, NTD %100 ve solunum dışı örneklerdeki (n=299) duyarlılığı %100, özgüllüğü %97,9, PTD %62,5, NTD %100 olarak saptanmıştır.

Mikobakteri saptanmasında kullanılan yöntemlerle ilgili ikinci dikkat çekici nokta ise mikrobiyolojik olarak TDM basillerin saptandığı hastaların (n=44) sadece 20'sinin TB kabul edilip tedavi görmesidir. Buda tüm yöntemlerin TDM saptamasındaki (başta PTD olmak üzere) performansında ciddi problemlere sebep olmaktadır (Tablo 5). Özellikle EZN boyamanın PTD değerlerinin MTC için %32,3 ve TDM için %0,5 gibi düşük değerlerde olması son derece önemlidir. Bunun nedenin arkasında ise idrar örneklerinde saptanan yalancı pozitif sonuçların olduğunu düşünmekteyiz. Özellikle idrar örneklerinde tespit edilen bu yalancı pozitifliklerin nedenin son yıllarda mesane kanseri tedavisinde Bacilli-Calmette-Guérin (BCG)'nin kullanılıyor olması ve TDM türlerinden *M.smegmatis*'in sıklıkla idrar örneklerinden tespit ediliyor olması gösterilebilir [14, 15].

TB'yi bitirme stratejisinin kilit noktalarından biride TB'nin etkin tedavidir. Ancak tüm dünyada TB tedavisinde kullanılan birinci basamak ilaçlara karşı gelişen direnç ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya genelinde yeni TB olgularının %3,5'inde ve önceden TB tedavisi almış hastaların %18'inde rifampisin direnci (RIF) veya çok ilaca dirençli TB (ÇİD-TB: rifampisin ve izoniazide karşı dirençli) görülmektedir [1].

Ülkemizin farklı yörelerinde yapılmış direnç çalışmalarında çok farklı sonuçlar elde edilmiştir [16-27] (Tablo 8). Bu sonuçlar ile çalışmamızın sonuçları karşılaştırıldığında benzerlikler göze çarpmaktadır. İlimizde Atalay ve ark. [27] 2008-2009 yılları arasında yaptığı çalışmada izoniazid (INH), rifampisin (RIF), streptomisin (STR) ve etambutole (ETM) direnç ve ÇİD oranları sırasıyla %18,7, %18,7, %15,6, %0 ve 3,10 olarak saptanırken, Artan ve ark.'nın [20] yaptığı çalışmada ise oranlar %14,9, %6,2, %9,5, %7,9 ve %4 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda saptanan INH, RIF, STR, ETM ve ÇİD (%7,18, 2,05, 5,64, 5,13 ve 0,51) direnç oranlarının geçmiş yıllarda şehrimizde yapılan çalışmalarla ve ülke verilerimizle kıyaslandığında düşük olduğu hatta şehrimizin ülke verilerinden daha iyi durumda olduğu söylenebilir (Tablo 6). Zira ülke genelinde 2009 yılında sırasıyla INH, RIF, STR, ETM ve ÇİD direnci %13,1, 6,5, 4,7, 8,5 ve 5,1 iken 2016 yılında sırasıyla 11,9, 4,2, 3,7, 10,6 ve 3,3'e gerilemiştir [2].

Çalışmamızda TB kabul edilen 234 hastanın 20'sinin (%8,54) daha önce TB tedavisi görmüş eski hastalar olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2). Türkiye verileri incelendiğinde önceden tedavi görmüş TB vaka sayısını yıllar içinde azalma gösterdiği ancak çalışmamızda eski TB vaka sayılarının 2017 yılı dışında azalma eğiliminde olduğu fakat genel olarak Türkiye ortalamasının üzerinde olduğu gözlemlenmiştir. Bu oransal farklılığın nedenin tedavisi komplike hale gelen eski TB hastalarının hastanemize daha çok başvuru yapması olduğunu düşünmekteyiz.

TB'nin mevsimsel dağılımı ile ilgili yapılmış olan çalışmalar incelendiğinde, hastalığın dünyada ve ülkemizde bahar ve yaz aylarında pik yaptığı ve yılın son aylarında dip yaptığı bildirilmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre Mikobakteriyoloji Laboratuvarımıza gelen kültür istemine karşılık üreme saptanan örneklerin aylara göre dağılımı irdelendiğinde Ağustos ayının %2,61 üreme oranı ile TB'nin pik yaptığı ay olduğu, Aralık ayının ise %0,65 oranı ile en az görüldüğü ay olduğu saptanmıştır (Şekil 1). Ülkemizde Gönülçür ve ark.'nın [28] yaptığı çalışmada verem savaş dispanserine başvuruların Ekim ve Aralık aylarında dip yaptığı, Mart, Haziran ve Temmuz aylarında ise zirve yaptığı ve en çok TB vakasını Haziran, Temmuz, Ağustos aylarında takip ettiklerini bildirmişlerdir. Demiralay yaptığı çalışmada ise Isparta ve Burdur illeri için tüberkülozun

pik ayının Mart, Nisan ve Mayıs ayları olduğu, Türkiye için tüberküloz pikinin Mayıs ve Temmuz ayları olduğunu belirtmiştir [29]. 1971-2006 yılları arasında 11 farklı ülkedeki TB vakalarının incelediği bir çalışmada TB'nin bahar ve yaz aylarında pik yaptığını bildirmiştir [30]. TB'nin yaz ve bahar aylarında daha çok görülmesinin nedenleri arasında, mikobakteriler ile karşılaşmanın sıklıkla kapalı alanlarda ve havalandırmanın kısıtlandığı kış aylarında olduğu ancak hastalığın doğal seyri gereği ilk semptomların çıkması ile karşılaşma arasında 3-4 aylık bir sürenin geçtiği bildirilmektedir. Ayrıca hücrel immün cevapta önemli bir rol üstlenen vitamin D seviyelerinin kış aylarında düştüğü, beslenme alışkanlıklarının bozulduğu ve kış aylarında diğer bakteri, viral enfeksiyonların da artmasıyla, kişilerin yaş ve cinsiyetlerine bağlı olarak TB'ye yatkınlıklarının artırdığı sayılmaktadır [30].

Sonuç olarak, TB Dünyadaki her ülkenin karşı kaşıya kaldığı, takip ve tedavi etmek zorunda olduğu kuşkusuz en önemli ve tehlikeli enfeksiyon hastalıklarından biridir. Küresel olarak mücadele gerektiren bu hastalığa karşı; toplumdaki hasta bireylerden, bir ülkenin sağlık otoritelerine kadar her basamağın ayrı bir sorumluluğu vardır. TB ile mücadelede tanı ve tedavi ayrılmaz bir ikilidir. TB tanı ve tedavisinde elde edilen verilerin yıllar içindeki değişimlerinin ve klinik yansımalarının değerlendirilmesi çok önemlidir. Çalışmamız sonucunda, TB ile mücadelenin son beş yıllık süreçte ülkemizde olduğu gibi Kayseri ilinde de başarılı bir şekilde sürdürüldüğü gösterilmiştir. Bu çalışma ve benzerlerinin ileriki yıllarda da yapılmasının ülkemiz epidemiyolojik verilerine ve TB ile mücadeleye katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder

### Kaynaklar

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019. WHO, Geneva, Switzerland. Available at: [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/). Accessed 12.10.2020
2. Türkiye'de Verem Savaş Raporu 2018. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara, Türkiye. Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/tuberkulozyayinlar/t%C3%BCberkuloz-db-raporlar.html>. Erişim tarihi 12.10.2020

3. Yıllık Göç Raporları 2016. T.C İçişleri Bakanlığı Göç İdaresi Genel Müdürlüğü, Ankara, Türkiye. Erişim adresi: <https://www.goc.gov.tr/yillik-goc-raporlari>. Erişim tarihi 12.10.2020
4. Seegert AB, Rudolf F, Wejse C, Neupane D. Tuberculosis and hypertension—a systematic review of the literature. *Int J Infect Dis* 2017;56:54-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.12.016>
5. Ulusal Tüberküloz Tanı Rehberi 2014. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ankara, Türkiye. Erişim adresi: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Mikrobiyoloji\\_Referans\\_Laboratuvarlari\\_ve\\_Biyolojik\\_Urunler\\_DB/rehberler/TuberkulozRehberi.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Mikrobiyoloji_Referans_Laboratuvarlari_ve_Biyolojik_Urunler_DB/rehberler/TuberkulozRehberi.pdf). Erişim tarihi 12.10.2020
6. Atiş S, Öztürk C, Tümkaya M. Comparison of the MGIT with Löwenstein jensen medium for isolation of Mycobacterium tuberculosis. *Eurasian J Pulmonol* 2001;3:286-290.
7. Rishi S, Sinha P, Malhotra B, Pal N. A comparative study for the detection of mycobacteria by bactec MGIT 960, lowenstein jensen media and direct AFB smear examination. *Indian J Med Microbiol* 2007;25:383. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.37344>
8. Gürsoy NC, Yakupoğulları Y, Tekerekoğlu MS, Otlu B. Klinik örneklerde Mycobacterium tuberculosis'in saptanması ve rifampin direncinin tespitinde Xpert MTB/RIF testinin tanısallık performansının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2016;50:196-204. <https://doi.org/10.5578/mb.21033>
9. Özkütük N, Sürücüoğlu S. Orta prevalanslı bölgede akciğer ve akciğer dışı tüberküloz tanısında Xpert MTB/RIF testinin değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2014;48:223-232. <https://doi.org/10.5578/mb.7456>
10. Bilgin K, Yanık K, Karadağ A, Odabaşı H, Taş H, Günaydin M. Comparison of a real-time polymerase chain reaction-based system and Erlich–Ziehl–Neelsen method with culture in the identification of Mycobacterium tuberculosis. *Turkish J Med Sci* 2016;46:203-206. <https://doi.org/10.3906/sag-1411-34>
11. Özkarataş E, Özkarataş MH, Özkütük AA, Esen N. Comparison of a rapid molecular method with conventional methods for identification of Mycobacterium tuberculosis complex and detection of rifampicin resistance. *Türk Mikrobiyoloji Cemiy Derg* 2020;50:10-20. <https://doi.org/10.5222/tmcd.2020.010>
12. Shah M, Paradis S, Betz J, et al. Multicenter study of the accuracy of the bd max multidrug-resistant tuberculosis assay for detection of Mycobacterium tuberculosis complex and mutations associated with resistance to rifampin and isoniazid. *Clin Infect Dis* 2020;71:1161-1167. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz932>

13. Ciesielczuk H, Kouvas N, North N, Buchanan R, Tiberi S. Evaluation of the BD MAX MDR-TB assay in a real-world setting for the diagnosis of pulmonary and extra-pulmonary TB. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39:1321-1327. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03847-2>
14. Aslan G, Doruk E, Emekdaş G, et al. Isolation and identification of Mycobacterium tuberculosis from the urine samples by conventional and molecular methods. *Mikrobiyol Bul* 2007;41:185-192.
15. Çek M, Lenk S, Naber KG, et al. EAU guidelines for the management of genitourinary tuberculosis. *Eur Urol* 2005;48:353-362. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.03.008>
16. Yazısız H, Hırçın Cenger D, Yazısız V, Kılıç L, Altın S. Mycobacterium tuberculosis kompleks izolatlarında birinci basamak anti-tüberküloz ilaçlara direnç trendleri: Türkiye'den üçüncü basamak bir hastane çalışması. *Tuberk Toraks* 2019;67:92-101. <https://doi.org/10.5578/tt.68201>
17. Terzi HA, Aydemir Ö, Karakeçe E, Köroğlu M, Altındış M. M. tuberculosis kompleks izolatlarının anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranlarında yıllara göre değişim; Sakarya. *Online Türk Sağlık Bilim Derg* 2019;4:47-56. <https://doi.org/10.26453/otjhs.441168>
18. Özcan N, Bozdağ H, Ezin Ö, Özekinci T. Susceptibility of first-line antituberculosis drugs in southeastern Turkey. *Int J Med Sci Clin Invent* 2016;3:2175-2181. <https://doi.org/10.18535/ijmsci/v3i9.15>
19. Öz Y, Aslan M, Akşit F, Durmaz G, Kiraz N. Mycobacterium tuberculosis kompleks izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının değerlendirilmesi. *Ankem Derg* 2012;26:20-24. <https://doi.org/10.5222/ankem.2012.020>
20. Artan C, Deniz E, Biraderoğlu H, Aтан A, Oğuzkaya Artan M. Solunum yolu örneklerinden izole edilen Mycobacterium tuberculosis kompleksi izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının değerlendirilmesi. *Ankem Derg* 2013;27:179-183. <https://doi.org/10.5222/ankem.2013.179>
21. Esenkaya Taşbent F, Doğan M. Resistance rates of Mycobacterium tuberculosis complex strains to the primary anti-tuberculosis drugs in Konya province, Turkey. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2016;46:165-171. <https://doi.org/10.5222/tmcd.2016.165>
22. Aydın F, Kaklıkkaya N, Bayramoğlu G, et al. Resistance rates of Mycobacterium tuberculosis complex strains isolated from clinical specimens. *Mikrobiyol Bul* 2011;45:36-42.
23. Taşkin Kafa AH, Hasbek M, Çelik C, Bakici MZ. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2011-2018 yılları arasında primer antitüberküloz ilaçlara direnç durumu. *Ankem Derg* 2019;33:83-88. <https://doi.org/10.5222/ankem.2019.1914>
24. Behcet M, Karabork S, Avcioglu F, Karaibrahim A, Kurtoglu MG. Evaluation of the resistance patterns of Mycobacterium tuberculosis complex strains to antituberculous drugs. *Exp Biomed Res* 2019;2:143-148. <https://doi.org/10.30714/j-ebr.2019454842>
25. Özmen E, Aslan A, Uçar M, Aydın H, Yılmaz A. Erzurum Bölge Tüberküloz Laboratuvarında izole edilen Mycobacterium tuberculosis kompleksi suşlarının primer Anti-Tüberküloz İlaçlara Direnç Oranları Resistance ratios of Mycobacterium tuberculosis complex strains isolated in Erzurum regional tuberculosis laboratory against major antituberculosis drugs. *Ankem Derg* 2017;31:53-58. <https://doi.org/10.5222/ankem.2017.053>
26. Etiz P, Altunsu AT. Akciğer tüberkülozu olan 232 yeni olgunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2018;48:117-124. <https://doi.org/10.5222/tmcd.2018.117>
27. Atalay MA, Çolakoğlu S, Delice S, Durmaz S, Koç AN, Kılıç H. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Mycobacterium tuberculosis kompleks suşlarının major anti-tüberküloz ilaçlara duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2011;41:57-60. <https://doi.org/10.5222/tmcd.2011.057>
28. Gönülügür T, Başol G, Gönülügür U, Kütük B. İlimiz dispanserlerinde takip edilen tüberküloz olgularının değerlendirilmesi. *İzmir Göğüs Hast Derg* 2016;30:143-148.
29. Demiralay R. Tüberkülozun mevsimselliği. *Tuberk Toraks* 2000;48:227-231.
30. Fares A. Seasonality of tuberculosis. *J Glob Infect Dis* 2011;3:46-55. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.77296>

**Etik kurul onayı:** Bu çalışmadaki kökenler rutin laboratuvar faaliyetleri sırasında alınan klinik örneklerden izole edildiğinden etik onay ve hasta onayı gerekli görülmemiştir.

#### Yazarların makaleye olan katkıları

P.S. çalışmanın ana fikrini kurgulamış, verileri toplamış, analiz etmiş ve makalenin yazımında ana katkıyı sağlamıştır. P.S., M.A.A., A.N.K., H.K. mikrobiyolojik deneyleri yapmıştır. Tüm yazarlar eleştirel geri bildirim sağlayarak ve araştırmanın, analizin ve makalenin şekillenmesine yardımcı oldular.





## Can neutrophil lymphocyte ratio be a marker in stage 1 testicular tumor occult metastasis parameters?

*Nötrofil lenfosit oranı evre 1 testis tümöründe okkült metastaz parametrelerinde belirteç olabilir mi?*

Aykut Başer, Bekir Aras

Gönderilme tarihi:12.10. 2020

Kabul tarihi:21.12.2020

### Abstract

**Purpose:** Neutrophile-Lymphocyte (NLR) and Platelet-Lymphocyte ratio (PLR) comparison is an easy to use and cost-effective method in diagnosis of some cancers and diseases. In this study, we aimed to investigate if NLR/PLR ratio evaluation could be utilized in diagnosis of testicular malignencies especially in early-term with occult metastasis.

**Materials and methods:** A total of 40 patients at stage-I, who have undergone radical inguinal orchiectomy intervention for testicular tumor between 2015 and 2019, and 43 control individuals without any testicular complaints were included in this retrospective study. The relationship between pathological risk factors for occult metastatic disease in Stage-I testicular cancer and NLR/PLR values were investigated.

**Results:** The average age was 30.05 years, and there was no significant difference between the groups by means of age ( $p=0.150$ ). The NLR and PLR values of the tumor group were prominently higher in the patient group, when compared with the control group ( $p=0.001$  and  $p=0.016$ , respectively). In the correlation analysis between risk-factors for occult metastatic disease in Stage-I testicular cancer and NLR/PLR, we have found that only a significant correlation was present in terms of tumor size.

**Conclusion:** As a result, we have concluded that NLR increases in all types of testicular tumors. We suggest that higher NLR ratio values can be used as prognostic marker in clinical practice.

**Key words:** Testicular tumor, occult metastasis, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio.

Baser A, Aras B. Can neutrophil lymphocyte ratio be a marker in stage 1 testicular tumor occult metastasis parameters? Pam Med J 2021;14:598-603.

### Öz

**Amaç:** Nötrofil-Lenfosit ve Trombosit-Lenfosit oranı (NLR/PLR) karşılaştırması, bazı kanserlerin ve hastalıkların tanısında kullanımı kolay ve düşük maliyetli bir yöntemdir. Bu çalışmada, özellikle okkült metastazlı erken dönem testis malignitelerinin tanısında NLR/PLR oranı değerlendirmesinin kullanılıp kullanılmayacağını araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** 2015-2019 yılları arasında testis tümörü için radikal inguinal orşiektomi müdahalesi yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya testis tümör evre-I olan 40 hasta ve herhangi bir testis şikayeti olmayan 43 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Evre-I testis kanserinde okkült metastatik hastalık için patolojik risk faktörleri ile NLR/PLR değerleri arasındaki ilişki araştırıldı.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 30,05 yıl idi ve gruplar arasında yaş bakımından anlamlı fark yoktu ( $p=0,150$ ). Tümör grubunun NLR ve PLR oranı değerleri testis tümörlü hastalarda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti (sırasıyla  $p=0,001$  ve  $p=0,016$ ). Evre-I testis kanseri ve NLR/PLR'de okkült metastatik hastalık için risk faktörleri arasındaki korelasyon analizinde sadece tümör boyutu açısından anlamlı bir korelasyon olduğunu bulduk.

**Sonuç:** Sonuç olarak, tüm testis tümörlerinde NLR'nin arttığı sonucuna vardık. Klinik uygulamada prognostik belirteç olarak daha yüksek NLR oranı değerlerinin kullanılabilceğini önermekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Testis tümörü, okkült metastaz, nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı.

Başer A, Aras B. Nötrofil lenfosit oranı evre 1 testis tümöründe okkült metastaz parametrelerinde belirteç olabilir mi? Pam Tıp Derg 2021;14:598-603.

## Introduction

Testicular cancer (TC) is one of the most uncommon cancers in men aged between 15 and 44 years [1, 2]. Although the incidence of TC continue to gradually increase in developed countries, it still constitutes only 1-1.5% of the whole male cancers [3, 4]. The fact that TC is mainly encountered in younger age groups, responds well to chemotherapy, and that its 10-year survival is over 95% have increased the importance of early diagnosis and treatment of testicular cancers. The medical history, physical examination, imaging methods and laboratory tests (especially tumor markers) are used for diagnosis. Alpha-fetoprotein (AFP), human chorionic gonadotropin beta (Beta-HCG), and lactate dehydrogenase (LDH) are used as serum tumor biomarkers. These biomarkers are also used in prognostic grouping and staging, however they may not be significantly at high levels in all pathological subtypes of testicular tumors. It is also known that tumor tissues trigger an inflammatory process in the body, and thus inflammation plays a critical role in different aspects of cancer such as tumor development, progression and prognosis [5]. For this reason, inflammation has an important role in all stages of carcinogenesis [6]. Immune cells secrete cytokines that play role in tumor growth, invasion, and metastasis development [7, 8]. These cytokines also lead to changes in acute phase reactants such as blood neutrophil and lymphocyte counts [6]. Tumor-associated host inflammatory immune responses appear as hematological markers, and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) is the most commonly used ratio. Besides, platelet/lymphocyte ratio (PLR) is also used to predict cancer prognosis and inflammatory conditions [9]. In this study, we aimed to compare the values of NLR and PLR, which is an easy-to-apply and cost effective approach, between healthy individuals of similar age group and the patients diagnosed with testicular tumors, and to investigate the benefits they can provide in clinical practice, such as occult metastasis parameters.

## Materials and methods

A total of 40 patients, who meet the inclusion criteria for Stage-I and have undergone a radical inguinal orchiectomy intervention for testicular tumor between 2015 and 2019 years, and 43 control individuals without any

testicular complaints were included in this retrospective study. The relationship between NLR and PLR values in both groups and the relationship between pathological risk factors for latent metastatic disease in Stage-I testicular cancer, as well as established NLR and PLR ratio data were investigated. Informed consent was obtained for all participants of the study. The study was approved by the local Hitit University Clinical Studies Ethics Committee, and conducted in accordance with the ethical principles of the Helsinki Declaration.

Patients with testicular stromal tumors, acute infections, hematological diseases, malignancy other than testicular tumors, chronic inflammatory disease, end-stage chronic renal failure, corticosteroid use, beta blocker and / or immunomodulator drug use, patients who received hormonal therapy and blood products during the past one month, and the patients whose pre-operative tumor markers, complete blood count and pathology results could not be obtained were excluded from the study.

Complete blood cell count was measured one day prior to the surgery, and NLR was defined as dividing the absolute neutrophil count by the absolute lymphocyte count, and PLR was defined as dividing the absolute platelet count by the absolute lymphocyte count.

Although surgical practices were performed by different physicians in the same department, similar follow-up programs and adjuvant treatment protocols were applied to the patients. After inguinal orchiectomy, all patients were included in a follow-up program for physical examination and tumor marker analysis four times a year in an uro-oncology polyclinic. Furthermore, chest radiographs and abdominopelvic tomography were performed twice a year. The need for chemotherapy was applied in line with the oncology opinions and EAU guidelines recommendations.

## Statistical analysis

IBM SPSS Statistics 22 for statistical analysis software (SPSS IBM, Chicago, USA) was used to evaluate the established data. Conformity of the parameters to the normal distribution was evaluated using Shapiro-Wilk test. Descriptive statistical values were computed (mean, standard deviation, frequency), and the comparison of quantitative data were achieved

using Kruskal-Wallis test. Mann-Whitney U test was used for the two-group comparisons of the parameters that did not show normal distribution, and Student's t test was used for the parameters with normal distribution. The cut-off point was chosen based on the ROC curve analysis. *P* values less than 0.05 were considered as statistically significant.

### Results

The study was conducted with a total of 83 patients aged between 15-53 years. The average age was 30.05±7.93 years. The patients were divided into two groups as testicular tumor (n=40) and controls (n=43). When the pathologies of patients with testicular tumor were examined, Seminoma in 24 patients and Non-seminoma testicular tumors were detected in 18 patients. When age, NLR and PLR were compared between the groups, we have found that groups were similar to each other only in terms of age (*p*=0.150). The NLR and PLR values of the tumor group were significantly higher, when compared to the control group (*p*=0.001 and 0.016, respectively) (Table 1).

In our study, metastasis was detected in 10 patients during follow-up. We have performed correlation test to reveal whether there is a correlation between the prognostic risk factors identified for occult metastatic disease in testicular tumors and NLR/PLR values, and observed that only tumor size was correlated with NLR/PLR (*r*=0.556, *p*<0.001 and *r*=0.514, *p*=0.001, respectively) (Table 2).

The ROC curve was drawn for the Neutrophil/Lymphocyte ratio (NLR) in TC diagnosis. The area under the curve for NLR was 0.687 and the standard deviation was 0.06. The area under the curve was significantly higher compared to the value 0.05, which means diagnostic worthlessness (*p*=0.003). In TC diagnosis, the cut-off value of NLR was 2.27. It was determined that while the sensitivity of this value was 55%, the specificity was 88.5%, the positive predictive value was 81.5% and the negative predictive value was 67.9% (Figure 1).

**Table 1.** Comparison of age, NLR and PLR values between groups

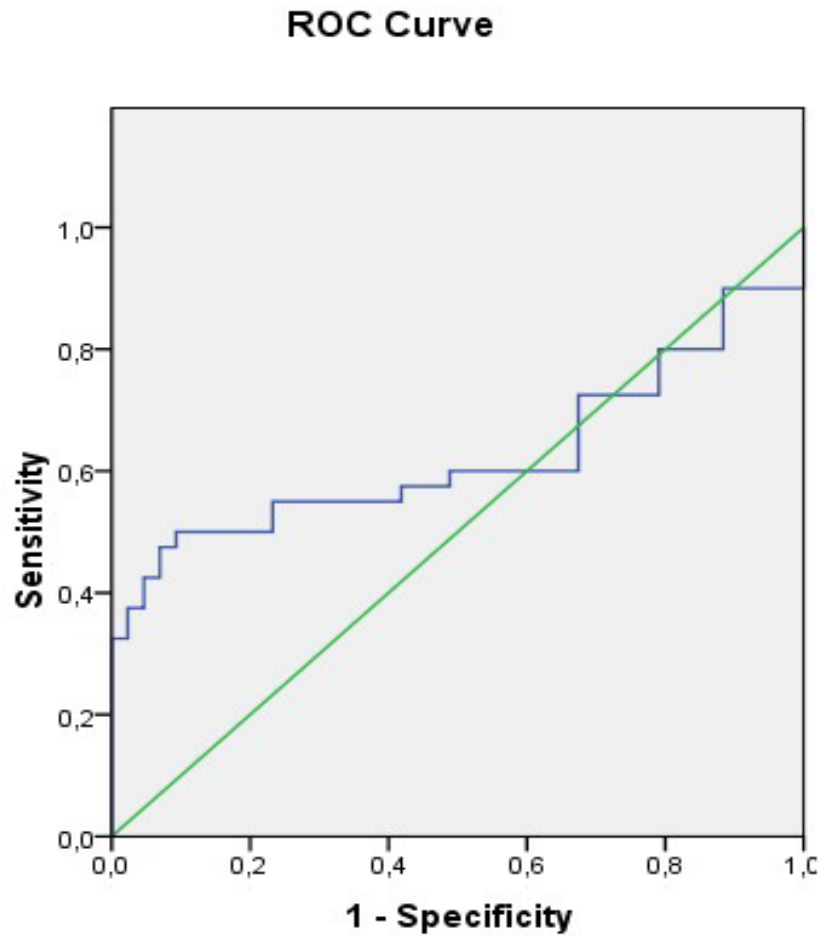
	Testicular tumor (n=40) Mean±SD	Control (n=43) Mean±SD	<i>p</i>
Age (years)	34.33±6.84	31.79±8.84	0.150
NLR	3.45±3.19	1.73±0.51	<b>0.001</b>
PLR	157.02±120.16	109.48±39.12	<b>0.016</b>

NLR: Neutrophil/lymphocyte ratio, PLR: Platelet/lymphocyte ratio

**Table 2.** Relationship between defined parameters for occult metastasis and NLR and PLR in testicular tumors

Occult Metastasis Parameters	NLR		PLR	
	Correlation (Rho)	<i>p</i> value	Correlation (Rho)	<i>p</i> value
Invasion of the rete testis	-0.052	0.750	0.073	0.653
Tumour size	0.556	<b>&lt;0.001</b>	0.514	<b>0.001</b>
Lympho-vascular invasion in peri-tumoral tissue	-0.254	0.113	-0.298	0.061
Proliferation rate >70%	0.114	0.376	0.276	0.084
Embryonal carcinoma percentage >50%	-0.232	0.149	0.073	0.656

NLR: Neutrophil/lymphocyte ratio, PLR: Platelet/lymphocyte ratio



**Figure 1.** ROC of NLR count in testicular cancer

## Discussion

In our study, we found that NLR and PLR values were significantly higher in patients with testicular tumors compared to the control group. There are pathophysiological mechanisms to explain this situation. It is postulated that carcinogenesis develops from chronic inflammation sites, and that inflammation plays an important role in every known tumoral stage [6, 10]. Total leukocyte, lymphocyte and neutrophil parameters are among important biochemical and hematological measurement items, which have been used as inflammation indicators for years. Neutrophilia may either arise from the ectopic production of myeloid growth factors as a part of paraneoplastic syndrome, or caused by a non-specific response to cancer-related tissue destruction and cytokine-mediated inflammation [11]. Increment in circulatory neutrophil number can play an important role in tumor progression

and angiogenesis [12]. Thus, neutrophilia has been implied in relatively poor prognosis [8, 13]. Besides, lymphopenia is associated with cortisol-induced stress response [14]. As an increased neutrophil response to lymphopenia, high neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) was reported to support cancer development by inhibiting antitumoral immune response [15].

In some previous studies, it has been reported that the NLR values were higher in patients with testicular tumors compared to the control group [3, 13, 16]. Neutrophil/lymphocyte ratios were found to be  $3.1 \pm 1.4$  by Gokcen et al. [16],  $4.22 \pm 3.54$  by Sahin et al. [3], and  $3.18 \pm 1.76$  by Yuksel et al. [13]. In our study, we found that NLR ratio was higher in patients with testicular tumors compared to the control group of similar age group, and this was in accordance with the literature. The NLR ratio was significantly higher in testicular tumor group in our study. Gokcen

et al. [16] and Sahin et al. [3] have reported that the mean PLR value was higher in testicular tumor group, when compared with the controls. Likewise, we have also found that the PLR value was prominently higher in the patient group.

It is well-known that the increase in neutrophil number plays an important role in tumor progression and angiogenesis [12]. In our study, when we examined the correlation between prognostic risk factors identified for occult metastatic disease in testicular tumors and NLR/PLR, we have found that there was a statistically significant correlation between the testicular tumor size and NLR/PLR. Thus, immune response and the neutrophil/lymphocyte ratio is expected to increase in parallel to increased tumor size, which was in accordance with the previously reported finding that the mean NLR value was directly proportional to the thyroid cancer tumor size [17]. When we look at the literature, we have observed that there is no study which mainly focus on the relationship between the testicular size and NLR. However, in a study by Bolat et al. [18] including 53 patients with testicular tumors, the neutrophil cut-off value was taken as 3.55, and they have investigated the correlation between tumor size, lymph node metastasis and invasion to rete testis. In that study, no statistically significant difference was found between NLR and tumor size in the groups with a value below and above 3.55. In our study, a positive correlation was found between NLR/PLR values and tumor size. In this case, an occult metastasis may be considered if there is no palpable mass in the physical examination of the patients with high NLR and PLR values and/or testicular tumor sizes are found to be small.

In some studies in which the NLR threshold value was investigated, it was found to be 2.25 by Gokcen et al. [16], 3.16 by Sahin et al. [3] and 2.11 by Ilktac et al. [19]. In our study, we have specified the NLR cut-off value as 2.27, which is in accordance with the literature.

Our study has some limitations. Given the fact that our study had a retrospective structure, limited study group might have affected the prognostic predictive values. Further randomized controlled trials or meta-analyses with bigger number of cases are required in this field.

As a result; NLR values can increase in testicular tumors, just as in all other cancer types. However, the current available data are not yet sufficient to clearly indicate its feasibility, cost-effectiveness, and re-applicability as a biomarker. We think that high NLR and also PLR values can be used as biomarkers which could predict cancer course and prognosis. There is a need for large-scale, prospective randomized and multicenter studies with longer follow-up periods.

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

## References

1. Znaor A, Lortet Tieulent J, Jemal A, Bray F. International variations and trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol* 2014;65:1095-1106. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.004>
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-249. <https://doi.org/10.3322/caac.20006>
3. Şahin A, Toprak T, Kutluhan MA, Vural Y, Ürkmez A, Verit A. Increased neutrophil/lymphocyte ratio in testicular cancer. *Arch Ital Urol Androl* 2019;91:97-101. <https://doi.org/10.4081/aiua.2019.2.97>
4. Borghesi M, Brunocilla E, Schiavina R, et al. Role of testis sparing surgery in the conservative management of small testicular masses: oncological and functional perspectives. *Actas Urol Esp* 2015;39:57-62. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2014.02.020>
5. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454:436-444. <https://doi.org/10.1038/nature07205>
6. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010;140:883-899. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>
7. Lu H, Ouyang W, Huang C. Inflammation, a key event in cancer development. *Mol Cancer Res* 2006;4:221-233. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-05-0261>
8. Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, Meijer C, Mulder NH. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis* 2003;6:283-287. <https://doi.org/10.1023/B:AGEN.0000029415.62384.ba>
9. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11138. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001138>

10. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357:539-545. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04046-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0)
11. Vassilatou E, Fisfis M, Morphopoulos G, et al. Papillary thyroid carcinoma producing granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is associated with neutrophilia and eosinophilia. *Hormones (Athens)* 2006;5:303-309. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.11196>
12. Fridlender ZG, Sun J, Kim S, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: "N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell* 2009;16:183-194. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.06.017>
13. Yuksel OH, Verit A, Sahin A, Urkmez A, Uruc F. White blood cell counts and neutrophil to lymphocyte ratio in the diagnosis of testicular cancer: a simple secondary serum tumor marker. *Int Braz J Urol* 2016;42:53-59. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0593>
14. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:653-657. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.05.006>
15. Schaidt H, Oka M, Bogenrieder T, et al. Differential response of primary and metastatic melanomas to neutrophils attracted by IL-8. *Int J Cancer* 2003;103:335-343. <https://doi.org/10.1002/ijc.10775>
16. Gokcen K, Dundar G, Gulbahar H, Gokce G, Gultekin EY. Can routine peripheral blood counts like neutrophil to lymphocyte ratio be beneficial in prediagnosis of testicular cancer and its stages? *J Res Med Sci* 2018;23:64. [https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS\\_1009\\_16](https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_1009_16)
17. Liu CL, Lee JJ, Liu TP, Chang YC, Hsu YC, Cheng SP. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with tumor size in patients with differentiated thyroid cancer. *J Surg Oncol* 2013;107:493-497. <https://doi.org/10.1002/jso.23270>
18. Bolat D, Aydoğdu Ö, Polat S, et al. Predictive value of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio on the prognosis of germ cell testicular tumors. *Turk J Urol* 2017;43:55-61. <https://doi.org/10.5152/tud.2016.38924>
19. Ilktac A, Dogan B, Ersoz C, Akcay M, Akbulut H. The relationship of neutrophil to lymphocyte ratio with testicular cancer. *Int Braz J Urol* 2020;46:101-107. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0321>

**Ethics committee approval:** Hitit University Clinical Studies Ethics Committee approval date: 17.06.2020 and number 254.

#### **Contributions of the authors to the article**

A.B. set up the main idea and hypothesis of the study. A.B, B.A. they developed the theory and edited the material method section. The evaluation of the data in the results section A.B, B.A. they did. The discussion section of the article was written by A.B. plague. written by A.B. and B.A reviewed and made necessary corrections and approved. In addition, all authors discussed the entire study and approved its final version.

## Akut alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatan çocuklarda Multiplex-PCR ile saptanan enfeksiyöz etkenlerin değerlendirilmesi

*Evaluation of infectious factors detected by Multiplex-PCR in hospitalized children due to acute lower respiratory tract infection*

Gül İrem Kanberoğlu, Elif Güdeloğlu, Özlem Bağ, Çiğdem Ömür Ecevit

Gönderilme tarihi:19.10.2020

Kabul tarihi:11.03.2021

### Öz

**Giriş:** Alt solunum yolu enfeksiyonları, çocuklarda morbidite ve mortaliteden önemli ölçüde sorumludur. Etken gösterilmesi her zaman mümkün olmamakla birlikte, Multiplex-PCR solunum epitelinde yerleşmiş mikroorganizmanın tespitinde kullanılan yeni tetkiklerdendir. Bu çalışmanın amacı; akut alt solunum yolu enfeksiyonu tanısında kullanılan Multiplex-PCR ile saptanan etkenler ve bu etkenlerin klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisinin açıklanmasıdır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamızdaki olgulara; İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri'nde Nisan 2015-Nisan 2017 tarihleri arasındaki hasta dosya ve hastane bilgisayar kayıtlarının incelenmesi sonucu ulaşılmıştır. Bu çalışmada klinik ve laboratuvar belirteçlerin etken patojenin türü (virüs ya da bakteri) üzerine olan ilişkisi ile mevsim ve aylara göre etken patojenin dağılımı incelenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısı 152 idi. Hastaların 83'ü (%54,6) erkek, 69'u (%45,4) kız olup; yaş ortalaması 4,91±3,76 yıl olarak saptandı. Çalışma grubunda 103 (%67,8) olguya ait örnekte M-PCR pozitif saptandı. Multiplex-PCR'in en sık pozitif saptandığı yaş aralığı 3 ay-5 yaştır. Multiplex-PCR pozitif olgularda en fazla saptanan etken %62,13 ile viral etkenler olup, en fazla saptanan virüs %32 ile Rhinovirüs, 2. sıklıkta Respiratuvar sinsityal virüs (RSV) enfeksiyonları (%22,3) olmuştur. Bakteriler ise %37,9 oranında saptanırken en fazla saptanan bakteri %22,3 ile Streptococcus pneumoniae (S.pneumoniae), 2. sıklıkta Stafilokokcus aureus (S.aureus) (%11,6) olmuştur. Ateş ve akciğer grafisinde infiltrasyon olan olgularda daha çok bakterilerin etken olduğu görüldü. Her mevsimde virüslerin bakterilerden daha fazla saptandığı görüldü.

**Sonuç:** Çalışmamızda alt solunum yolu enfeksiyonlarında etken göstermede Multiplex-PCR'in yüksek oranda (%67) pozitif olduğu gösterildi. Bu tetkik, viral etkenlerin rol oynadığı alt solunum yolu enfeksiyonlarında; gereksiz antibiyotik kullanımını ve hastanın izlemi sırasında istenen laboratuvar tetkiklerini azaltılmasında önemli rol oynayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Solunum yolu enfeksiyonu, Multiplex-PCR, hastanede yatan çocuk.

Kanberoğlu Gİ, Güdeloğlu E, Bağ Ö, Ecevit ÇÖ. Akut alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatan çocuklarda Multiplex-PCR ile saptanan enfeksiyöz etkenlerin değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2021;14:604-610.

### Abstract

**Purpose:** Lower respiratory tract infections (LRTI) are significantly responsible for morbidity and mortality in children. Multiplex-PCR (M-PCR) is one of the new tests used to detect the microorganism located in the respiratory epithelium. The aim of this study is to evaluate the microbiologic agents

Gül İrem Kanberoğlu, Uzm. Dr. İzmir S.B.Ü. Dr.Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, e-posta: dr.gulirem@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-0070-5089>) (Sorumlu Yazar)

Elif Güdeloğlu, Uzm. Dr. İzmir S.B.Ü. Dr.Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, e-posta: drelif55@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-3818-017X>)

Özlem Bağ, Doç. Dr. İzmir S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, e-posta: bagozlem78@yahoo.com (<https://orcid.org/0000-0003-2178-4695>)

Çiğdem Ömür Ecevit, Doç. Dr. İzmir S.B.Ü. Dr.Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenterolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye, e-posta: ctecevit@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-3980-8686>)

determined by M-PCR in the diagnosis of acute LRTI and explaining the relationship of these factors with clinical, radiological and laboratory findings.

**Material and methods:** The medical records of pediatric patients hospitalized for acute LRTI in İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital between April 2015 and April 2017 were evaluated retrospectively. The relationship between clinical and laboratory markers on the type of pathogen and the distribution by season and month were investigated.

**Results:** The number of the patients in the study group was 152 (M/F: 83/69; mean age: 4.91±3.76 years). In the study group, samples of 103 (67.8%) cases were found to be M-PCR positive. The age range in which M-PCR is most frequently found positive was 3 months-5 years. The most common factor in M-PCR (+) cases was viral factors (62.13%) and the most common virus was Rhinovirus (32%), 2nd frequent was Respiratory syncytial virus (RSV) infections (22.3%). On the other hand, bacteria were detected in 37.9% of the patients, while Streptococcus pneumoniae (S.pneumoniae) was the most common bacteria (22.3%), 2nd frequency was Staphylococcus aureus (S.aureus) (11.6%).

**Conclusion:** M-PCR was found to be highly positive (67%) in documenting a factor in LRTI. Thus, M-PCR may play an important role in reducing the use of unnecessary antibiotics and detailed laboratory tests for the patient's with LRTI most of which are caused by viral pathogens.

**Key words:** Respiratory infection, Multiplex-PCR, hospitalized child.

Kanberoglu GI, Gudeloglu E, Bag O, Ecevit CO. Evaluation of infectious factors detected by Multiplex-PCR in hospitalized children due to acute lower respiratory tract infection. Pam Med J 2021;14:604-610.

## Giriş

Solunum yolu enfeksiyonları, çocuklarda hastaneye yatışlardan ve önemli miktarda morbidite ve mortaliteden sorumludur [1]. Bu tür enfeksiyonların çoğu viral kökenlidir, ancak viral enfeksiyonların genellikle bakteriyel enfeksiyonlardan ayırt edilmesi güçtür [2]. Patojene spesifik olabilecek klinik semptomlar yok denilecek kadar azdır [2]. Bu nedenle, spesifik tanı neredeyse tamamen laboratuvar araştırmasına dayanır [3]. Etiyolojik ajanların erken ve doğru tespit edilmesi ve uygun tedavinin başlatılması mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltmaktadır. Ancak; klinik uygulamada olguların en az yarısında etiyolojik faktör tespit edilmemektedir. Konvansiyonel kültür ve serolojik yöntemlerin uzun sürede sonuç vermesi nedeniyle hastalarda empirik antibiyotik tedavisi sıklıkla başlanmak zorunda kalmaktadır [4, 5]. Çeşitli virüsleri aynı anda hızlıca tanımlayabilen testler, uygun tedavinin başlatılmasına yardımcı olabilir [6]. Multiplex-PCR, solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan virüslerin ve bakterilerin niteliksel olarak saptanmasında etken patojenleri Multiplex Real-Time PCR reaksiyonu ile belirleyen in vitro bir testtir.

Bu çalışmada amacımız, hastanemiz pediatri kliniklerinde akut alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile izlenmiş ve Multiplex-PCR yöntemi ile tetkik edilmiş hastaların klinik, radyolojik, laboratuvar bulgularına ek olarak yaş ve mevsim ile Multiplex-PCR sonuçları arasındaki ilişkiyi karşılaştırmaktır.

## Gereç ve yöntem

Çalışmamızdaki akut alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile yatarak izlenen M-PCR ile tetkik edilmiş, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde Nisan 2015-Nisan 2017 tarihleri arasındaki 152 hasta verisine; hastane elektronik kayıtlarının incelenmesi sonucu ulaşıldı.

Multiplex-PCR tetkiki Anatolia Geneworks firmasının Bosphore solunum patojenleri v4 panel kiti ile Montania 4896 isimli cihazında çalışılmıştır. Nazofarengeal sürüntü alınarak çalışılan tetkik 3 günde sonuçlanmaktadır. Solunum yolu örneklerinin alınmasında çubuk kısmı bükülebilir özellikte olan rayon uçlu eküvyonlar kullanıldı. Eküvyon burun deliğinden sokularak nazofarinkse girildi, 5 saniye bekletildikten sonra yavaşça çevrilerek örnek alındı. Bu kit ile saptanabilen etkenler; İnfluenzavirüs A, B ve İnfluenzavirüs A



alttip H1N1; Parainfluenzavirüsler 1, 2, 3 ve 4; Coronavirüsler NL63, 229E, OC43 ve HKU1; Human metapneumovirüs; Rhinovirüs, Respiratory syncytial virüs (RSV) A ve B, Adenovirüs, Enterovirüs, Parechovirus, Bocavirus, *Mycoplasma pneumoniae* (*M.pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (*C.pneumoniae*), *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* (*H.influenza*) tip B, *Staphylococcus aureus*'dur (*S. aureus*) [7].

Olgular öncelikle M-PCR pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrıldı. Her grup kategorik değişkenler (cinsiyet, ateş, konsolidasyon, mevsim) açısından incelendi. Mevsimler ilkbahar, yaz, sonbahar, kış olarak 4'e ayrılırken her mevsim de kendi içinde aylara bölünerek değerlendirildi. Ateş varlığı, alından kızılötesi ateş ölçer ile ölçülerek  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  olarak tanımlandı. Konsolidasyon varlığı akciğer grafisi yorumlanarak belirlendi.

Etken gösterebildiğimiz M-PCR (+) hastalar; etken patojenin türüne (virüs, bakteri, virüs+bakteri) göre ayrı ayrı ateş, konsolidasyon, nötrofil/lenfosit oranı, beyaz küre, CRP (C-Reaktif Protein) ve sedimantasyon açısından incelendi.

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Program in Social Sciences, IBM, ABD) 24 paket programında bilgisayara aktarıldı ve analiz

edildi. Gruplar arasında sayısal değişkenlerin farklılığı Mann Whitney U ve Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma yöntemiyle, kategorik değişkenlerin farklılığı ise ki-kare yöntemiyle incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm testler için  $p<0,05$  değeri olarak kabul edildi. Çalışma için lokal etik kuruldan onay alındı.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısı 152 idi. Hastaların 83'ü (%54,6) erkek, 69'u (%45,4) kız olup; yaş ortalaması  $4,91\pm 3,76$  olarak saptandı. Çalışma grubunda 103 (%67,8) olguya ait örnekte M-PCR pozitif saptandı (Tablo 1).

Klinik ve laboratuvar belirteçlere göre etken dağılımı incelendiğinde; M-PCR (+) olan olgularda, ateş sıklığı %63 iken, PCR ile etken gösterilemeyen olgularda bu oran %37 olarak saptandı. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ( $p=0,080$ ). Yine akciğer grafisinde konsolidasyon varlığı M-PCR (+) olgularda, negatif olanlara göre daha sık olduğu görüldü. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,078$ ). Mevsimlere göre yapılan değerlendirmede, sonbahar ve kış mevsimlerinde M-PCR (+) saptanma oranı %70 iken, ilkbahar yaz aylarında bu oranın %54 olduğu saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 1).

**Tablo 1.** Bazı demografik ve klinik verilere göre M-PCR pozitiflik oranı

Hasta Verileri	M PCR (+) (n, %)	M PCR (-) (n, %)	Toplam Sayı	*p değeri
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	55, 66	28, 34	83	0,250
Kız	48, 47	21, 43	69	
<b>Ateş</b>				
$\geq 38$	65, 63	35, 37	100	0,080
<b>Konsolidasyon</b>				
Evet	65, 63	35, 37	100	0,078
<b>Mevsim</b>				
Sonbahar/Kış	70, 76	21, 24	91	<b>0,010</b>
İlkbahar/Yaz	33, 54	28, 46	61	
<b>Yaş Aralığı</b>				
<b>0-3ay</b>	17, 11	12, 8	29	0,06
<b>3ay-5 yaş</b>	49, 32	21, 14	70	
<b>&gt;5 yaş</b>	37, 24	16, 11	53	

\* $p<0,05$  anlamlı kabul edilmiştir (Mann Whitney U testi kullanılmıştır)

Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular, M-PCR yöntemi ile gösterilmiş, viral, bakteriyel, viral + bakteriyel etkenlere göre incelendiğinde, ateş ve akciğer grafisinde infiltrasyon olan olgularda daha çok bakterilerin etken olduğu görüldü, fark İstatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 2). M-PCR pozitif tüm gruplarda lökosit sayısının median değeri arasındaki fark

İstatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2). Benzer şekilde M- PCR pozitif tüm gruplarda sedimentasyon ve CRP değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Mutlak nötrofil sayısının, mutlak lenfosit sayısına oranı açısından değerlendirildiğinde 3 grup arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 2).

**Tablo 2.** Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara göre etken dağılımı

	Virüs (n=48)	Bakteri (n=39)	Virüs+Bakteri (n=16)	*p değeri
<b>Ateş n (%)</b>	14 (29)	35 (90)	16 (100)	<b>0,020</b>
<b>Konsolidasyon n (%)</b>	12 (25)	37 (75)	16 (100)	<b>0,018</b>
<b>**NLO (median)</b>	2,6	5,13	4,3	0,080
<b>Lökosit (10<sup>3</sup>/uL) (median)</b>	12,1	12,4	14,5	0,690
<b>***ESR (mm/h) (median)</b>	29,5	39	37	0,060
<b>****CRP (mg/dl) (median)</b>	1,89	3,60	3,5	0,770

\*p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir (Ki-kare testi kullanılmıştır)

\*\*NLO: Nötrofil lenfosit oranı

\*\*\*ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

\*\*\*\*CRP: C-reaktif protein

Tablo 3'de etkenlerin mevsimlere göre dağılımı gösterilmektedir. Buna göre, her mevsimde virüslerin bakterilerden daha fazla saptandığı görüldü. En sık saptanan virüs Rhinovirüs (%33,9) olup 2. sıklıkta RSV enfeksiyonları (%22,3) idi. Diğer virüsler Bocavirus (%6,8), Adenovirus (%2,9) idi. En sık saptanan bakteri *S.pneumoniae* (%22,3) olup 2. sıklıkta *S.aureus* (%11,6) idi. 3. sıklıkta saptanan bakteri ise %4,8 ile *M.pneumoniae* oldu.

## Tartışma

Bu çalışmada 152 hastanın 103'ünde (%67,8) M-PCR ile solunum patojeni saptanabilmiştir. Literatürde benzer pozitif sonuç yüzdeleri sıklıkla saptanmaktadır (%17,5, %44, %73,5) [8-10]. Çalışmamızda M-PCR pozitifliğinin erkekler ve kızlar arasında farklılık göstermediğini bulduk ve bu durum yapılan diğer solunum yolu enfeksiyonu çalışmalarını doğruladı [11, 12]. Viral enfeksiyonlar, çocuklar arasında solunum yolu enfeksiyonlarında önemli bir nedendir. Çalışmamızda akut alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile izlenen olgularda viral etkenleri saptama oranı, çocuklarda viral etkenlerin %47-95 oranında bildirildiğini bildiren daha önceki çalışmalarla benzerdir [13-18]. Çalışmamızdaki ko-enfeksiyon

oranları, Goka ve ark.'nın [19] viral alt solunum yolu enfeksiyonlarında viral+bakteriyel ko-enfeksiyon oranları (%5-62) ile benzer bulunmuştur. PCR kullanan klinik örneklerde bakteri tespit oranı %41 iken kültür yöntemi ile sadece %13'tür. Bakteri etkeni saptama oranımız benzer bir çalışma ile yakın oranlarda olacak şekilde %37,9 idi [20]. Multipleks-PCR, konvansiyonel hücre kültürü izolasyonu veya immünofloresans analizi kullanılarak doğrudan tespit ile saptanamayan Rhinovirus, Coronavirus OC43 ve H. metapneumovirus'un saptanmasına izin vermiştir. Bizim çalışmamızda hem viral etkenlerden hem de tek veya çoklu enfeksiyonlarda en çok saptanan etken Rhinovirüsler en sık saptanan etken olup onu sırasıyla RSV, Parainfluenza virüsler ve İnfluenza virüsler izlemektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da akut alt solunum yolu enfeksiyonlu çocuklarda RSV, İnfluenza virüs ve Rhinoviruslar sık saptanan etkenler arasında yer almaktadır [21-23]. Dünyada yapılan diğer çalışmalar ile benzer şekilde Rhinovirüs, RSV, Parainfluenza ve İnfluenza virüsden sonra en sık saptanan virüs Bochavirüs olmuştur [24-26].

Solunum yolu enfeksiyonlarının etiyolojisi ve solunum yolu virüs prevalansı farklı çalışmalarda değişiklik gösterir. Amerika

Tablo 3. M-PCR (+) hastalarda etkenlerin mevsimlere göre dağılımı

Mevsim	Rhinovirus	RSV	<i>M.pneumoniae</i>	Adenovirüs	Bocavirus	S.	
	(n, %)	(n, %)	(n, %)	(n, %)	(n, %)	<i>aureus</i>	<i>S.pneumoniae</i>
	(n, %)	(n, %)	(n, %)	(n, %)	(n, %)	(n, %)	(n, %)
İlkbahar	(10, 9,7)	(5, 4,8)	(1, 0,9)	(1, 0,9)	(1, 0,9)	(2, 1,9)	(5, 4,8)
Yaz	(5, 4,8)	(1, 0,9)	(1, 0,9)	(2, 1,9)	0	(1, 0,9)	(3, 2,9)
Sonbahar	(6, 5,8)	(6, 5,8)	(2, 1,9)	0	(2, 1,9)	(2, 1,9)	(6, 5,8)
Kış	(14, 13,5)	(11, 10,6)	(3, 2,9)	0	(4, 3,8)	(7, 6,8)	(9, 8,7)
<b>Toplam (n)</b>	<b>(35, 33,9)</b>	<b>(23, 22,3)</b>	<b>(5, 4,8)</b>	<b>(3, 2,9)</b>	<b>(7, 6,8)</b>	<b>(12, 11,6)</b>	<b>(23, 22,3)</b>

Birleşik Devletleri'nde en sık saptanan virüsler İnfluenza virüs, RSV ve Parainfluenza virüs iken [27], Fransa'da yapılan çalışmalar, H.metapneumovirus ve RSV' nin en yaygın olduğunu göstermiştir [28]. İnfluenza virüs, RSV ve Rhinovirüs, Çin'in çoğu bölgesinde solunum yolu enfeksiyonlu çocuklar arasında en sık saptanan solunum virüsleri olmuştur [10]. Rusya' nın batı kesiminde ise RSV, Rhinovirüs, Parainfluenza virüs ve İnfluenza virüs'ün anlamlı olarak saptandığı görülmüştür [29].

Çalışmamızda; *S.pneumoniae* bakteriyel etkenlerden, tek veya çoklu enfeksiyonlarda dahil olmak üzere en sık saptanan bakteriyel etken olup onu *S.aureus* izlemektedir. Bu sonuçlar literatür ile benzer oranlarda idi [30]. Çalışmamızda H. Parechovirus ve H. İnfluenza'nın hiç saptanmaması ise dikkat çekiciydi.

Sonuç olarak; araştırmamızın sınırlı boyutu ve tek bir merkeze kısıtlaması olmasına rağmen, çalışmamızda geniş bir etken patojen türü saptanmıştır. Çalışmamızda; özellikle kış aylarında akut alt solunum yolu enfeksiyonu etyolojisinde viral patojenlerin etkili olduğunu ve viral etkenlerden de en sık etkenin Rhinovirüsler olduğunu saptadık.

Solunum yolu enfeksiyonları patojenlerini saptamada M-PCR yöntemini araştıran çok az araştırma vardır. Hızlı ve pratik oluşu, tanıyı erken dönemde koyarak gereksiz antibiyotik kullanımını önleme açısından önemli olması nedeniyle, bu konu ile ilgili daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

### Kaynaklar

- 1 Verani JR, McCracken J, Arvelo W, et al. Surveillance for hospitalized acute respiratory infection in Guatemala. PLoS One 2013;8:e83600. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083600>
- 2 Krause JC, Panning M, Hengel H, Henneke P. The role of multiplex PCR in respiratory tract infections in children. Dtsch Arztebl Int 2014;111:639-645. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0639>
- 3 Lam WY, Yeung AC, Tang JW, et al. Rapid multiplex nested PCR for detection of respiratory viruses. J Clin Microbiol 2007;45:3631-3640. <https://doi.org/10.1128/JCM.00280-07>

4. Lode HM. Managing community-acquired pneumonia: a European perspective. Respir Med 2007;101:1864-1873. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.04.008>
5. Strálin K. Usefulness of aetiological tests for guiding antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. Int J Antimicrob Agents 2008;31:3-11. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.06.037>
6. Bharaj P, Sullender WM, Kabra SK, et al. Respiratory viral infections detected by multiplex PCR among pediatric patients with lower respiratory tract infections seen at an urban hospital in Delhi from 2005 to 2007. Virol J 2009;6:89. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-6-89>
7. Bosphore Respiratory Pathogens Panel Kit, Available at: <http://www.anatoliagenetworks.com/en/kitler.asp?id=208&baslik=Bosphore>. Accessed September 23, 2018
8. Andrews D, Chetty Y, Cooper BS, et al. Multiplex PCR point of care testing versus routine, laboratory-based testing in the treatment of adults with respiratory tract infections: a quasi-randomised study assessing impact on length of stay and antimicrobial use. BMC Infectious Diseases 2017;17:671. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2784-z>
9. Saarela E, Tapiainen T, Kauppila J, et al. Impact of multiplex respiratory virus testing on antimicrobial consumption in adults in acute care: a randomized clinical trial. Clin Microbiol Infect 2020;26:506-511. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.09.013>
10. Esposito S, Daleno C, Prunotto G, et al. Impact of viral infections in children with community-acquired pneumonia: results of a study of 17 respiratory viruses. Influenza Other Respir Viruses 2013;7:18-26. <https://doi.org/10.1111/ij.1750-2659.2012.00340.x>
11. Dong W, Chen Q, Hu Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of respiratory viral infections in children in Shanghai, China. Arch Virol 2016;161:1907-1913. <https://doi.org/10.1007/s00705-016-2866-z>
12. Kurskaya O, Ryabichenko T, Leonova N, et al. Viral etiology of acute respiratory infections in hospitalized children in Novosibirsk City, Russia (2013-2017). 2018;13:e0200117. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200117>
13. Bonzel L, Tenenbaum T, Schrotten H, Schildgen O, Schweitzer Krantz S, Adams O. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. Pediatr Infect Dis J 2008;27:589-594. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181694fb9>
14. van der Zalm MM, van Ewijk BE, Wilbrink B, Uiterwaal C, Wolfs T, van der Ent C. Respiratory pathogens in children with and without respiratory symptoms. J Pediatr 2009;154:396-400. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.08.036>

15. Huijskens EG, Biesmans RC, Buiting AG, Obihara CC, Rossen JW. Diagnostic value of respiratory virus detection in symptomatic children using real-time PCR. *Virol J* 2012;9:276. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-9-276>
16. Kwofie TB, Anane YA, Nkrumah B, Annan A, Nguah SB, Owusu M. Respiratory viruses in children hospitalized for acute lower respiratory tract infection in Ghana. *Virol J* 2012;9:78. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-9-78>
17. Bicer S, Giray T, Çöl D, et al. Virological and clinical characterizations of respiratory infections in hospitalized children. *Ital J Pediatr* 2013;39:22. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-39-22>
18. Huang G, Yu D, Mao N, et al. Viral etiology of acute respiratory infection in Gansu Province, China, 2011. *PLoS One* 2013;8:e64254. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064254>
19. Goka EA, Vallely PJ, Mutton KJ, Klapper PE. Single and multiple respiratory virus infections and severity of respiratory disease: a systematic review. *Paediatr Respir Rev* 2014;15:363-370. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2013.11.001>
20. Aydemir Y, Aydemir O, Pekcan S, Özdemir M. Value of multiplex PCR to determine the bacterial and viral aetiology of pneumonia in school-age children. *Paediatrics and International Child Health* 2015;37:29-34. <https://doi.org/10.1080/20469047.2015.1106080>
21. Akçalı S, Yılmaz N, Güler Ö, Şanlıdağ T, Anıl M. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda solunum yolu viral etkenlerinin sıklığı. *Türk Pediatri Arşivi* 2013;48:215-220. <https://doi.org/10.4274/tpa.493>
22. Sancaklı Ö, Yenigün A, Kırdar S. Alt solunum yolu enfeksiyonunda nazofaringeal örneklerde polimeraz zincir reaksiyonu sonuçları. *Çocuk Enfeksiyon Derg* 2012;6:84-89. <https://doi.org/10.5152/ced.2012.51>
23. Torun SH, Somer A, Kanturvardar M, Badur S, Salman N, Yekeler E. Respiratory viruses; today's troubled agents, candidates for marker of diagnosis and prognosis. *Indian J* 2013;3:1-6. <https://doi.org/10.36106/ijar>
24. Qui J, Söderlund Venermo M, Young NS. Human parvoviruses. *Clin Microbiol Rev* 2017;30:43-113. <https://doi.org/10.1128/CMR.00040-16>
25. Calvo C, Pozo F, García García ML, et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr* 2010;99:883-887. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01714.x>
26. Jacques J, Moret H, Renois F, Lévêque N, Motte J, Andréoletti L. Human bocavirus quantitative DNA detection in French children hospitalized for acute bronchiolitis. *J Clin* 2009;58:408-413. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2008.05.010>
27. Falchi A, Turbelin C, Andreoletti L, et al. Nationwide surveillance of 18 respiratory viruses in patients with influenzalike illnesses. A pilot feasibility study in the French Sentinel network. *J Med Virol* 2011;83:1451-1457. <https://doi.org/10.1002/jmv.22113>
28. Ju X, Fang Q, Zhang J, Xu A, Liang L, Ke C. Viral etiology of influenza-like illnesses in Huizhou, China, from 2011 to 2013. *Arch Virol* 2014;159:2003-2010. <https://doi.org/10.1007/s00705-014-2035-1>
29. Iroh Tam PY. Approach to common bacterial infections. *Virol* 2008;43:142-147. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.12.009>
30. Hasman H, Pachucki CT, Unal A, et al. Aetiology of influenza-like illness in adults includes parainfluenzavirus type 4. *J Med Microbiol: community-acquired pneumonia. Pediatr Clin North Am* 2013;60:437-453. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.006098-0>

Çalışmamız 06.03.2020 tarihinde 2. Uluslararası Dr. Behçet Uz Çocuk Kongresi'nde sözlü sunum olarak sunulmuştur.

**Etik kurul onayı:** Çalışma için İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Komitesi tarafından onay alındı (tarih: 24.08.2017, karar no: 2017/10-07).

#### **Yazarların makaleye olan katkıları**

G.İ.K. ve Ç.Ö.E. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. G.İ.K. ve E.G. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini G.İ.K. ve Ö.B. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü G.İ.K. tarafından yazılmış, Ç.Ö.E., Ö.B. ve E.G. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.



## The alterations of left atrial functional parameters in high left atrial volume index and diastolic dysfunction

### Yüksek sol atriyal hacim indeksi ve diyastolik disfonksiyonunda sol atriyum fonksiyonel parametrelerindeki değişiklikler

Mehmet Furkan Özen, Sara Çetin Şanlıalp, Hande Şenol, Havane Asuman Kaftan Telliöğlü

Gönderilme tarihi:29.10.2020

Kabul tarihi:18.01.2021

#### Abstract

**Purpose:** Previous studies have shown the relationship between left ventricular diastolic dysfunction (DD) and left atrial volume index (LAVi). However, limited studies have been reported on the relationship of functional parameters of left atrium (LA) with LAVi and DD. Therefore, we aimed to examine the changes of functional parameters of LA in high LAVi and DD in this study.

**Materials and methods:** Transthoracic echocardiography was performed in 81 healthy subjects (LAVi<30 ml/m<sup>2</sup>) and 81 patients with DD (LAVi>30 ml/m<sup>2</sup>). Maximum, minimum and preatrial volumes were measured using area-length method. The functional parameters of LA and other parameters including myocardial performance index (MPI), left ventricular mass index, relative wall thickness, max LAVi/A', LA sphericity index, the total atrial conduction time (PA-TDI) were calculated and DD was determined by using transmitral and pulmoner ven inflow, pulsed wave Doppler and tissue Doppler.

**Results:** Initially; max LAVi, min LAVi, preA LAVi, max LAVi/A', LA sphericity index, LA total emptying volume (EV) index, LA active EV index, LA passive EV index, PA-TDI, left ventricular relative wall thickness, left ventricular mass index and MPI were significantly higher in patients with DD and high LAVi ( $p<0.05$ ). The groups had similar total LA emptying fraction (LAEF) when age difference was removed with Ancova test analysis. LA expansion index decreased with age in patients with DD and high LAVi in correlation analysis ( $r=-0.408$ ,  $p<0.001$ ).

**Conclusion:** Max LAVi, min LAVi, preA LAVi, max LAVi/A', LA sphericity index, LA total EV index, LA active EV index, LA passive EV index, PA-TDI, relative wall thickness, left ventricular mass index and MPI were higher in DD and high LAVi regardless of age. Although LA expansion index and total LAEF did not show significant alterations until 57 years in healthy subjects in this study, both of them may decrease in patients with DD and high LAVi, especially in advanced ages, due to prolonged exposure to high filling pressure of left ventricle.

**Key words:** Diastolic dysfunction, echocardiography, functional parameters, left atrial volume index.

Ozen MF, Cetin Sanlialp S, Senol H, Kaftan Tellioglu HA. The alterations of left atrial functional parameters in high left atrial volume index and diastolic dysfunction. Pam Med J 2021;14:612-619.

#### Öz

**Amaç:** Önceki çalışmalar, sol ventrikül diyastolik disfonksiyon (DD) ile sol atriyal hacim indeksi (LAVi) arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Bununla birlikte, sol atriyumun (LA) fonksiyonel parametrelerinin LAVi ve DD ile ilişkisi hakkında sınırlı sayıda çalışma bildirilmiştir. Bu nedenle, biz bu çalışmada yüksek LAVi ve DD'deki LA'nin fonksiyonel parametrelerindeki değişiklikleri incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** 81 sağlıklı kişiye (LAVi <30 ml/m<sup>2</sup>) ve diyastolik disfonksiyonu olan 81 hastaya (LAVi>30 ml/m<sup>2</sup>) transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Maksimum, minimum ve preatriyal hacimler alan-uzunluk yöntemi kullanılarak ölçüldü. LA'nin fonksiyonel parametreleri ve miyokardiyal performans indeksi (MPI), sol ventrikül kitle indeksi, rölatif duvar kalınlığı, maks LAVi / A', LA sferisite indeksi, toplam atriyal iletim süresi (PA-TDI) gibi diğer parametreler hesaplandı ve DD transmitral giriş, pulmoner ven girişi, pulse dalga (PW) Doppler ve doku Doppler (TDI) kullanılarak belirlendi.

**Bulgular:** Başlangıçta; maks LAVi, min LAVi, preA LAVi, maks LAVi/A', LA sferisite indeksi, LA total boşalma hacmi (EV) indeksi, LA aktif EV indeksi, LA pasif EV indeksi, PA-TDI, sol ventriküler rölatif duvar kalınlığı, sol ventriküler kitle indeksi ve MPI, DD ve yüksek LAVi'li hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,05$ ). Yaş farkı Ancova test analizi ile kaldırıldığında gruplar benzer toplam LAEF değerine sahipti. Korelasyon analizinde DD ve yüksek LAVi'si olan hastalarda LA genişleme indeksi yaşla birlikte azaldı ( $r=-0,408$ ,  $p<0,001$ ).

Mehmet Furkan Özen, MD. The Department of Cardiology, Anamur State Hospital, Mersin, Turkey, e-mail: mfozen\_19@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-2108-4720) (Corresponding Author)

Sara Çetin Şanlıalp, MD. The Department of Cardiology, Servergazi State Hospital, Denizli, Turkey, e-mail: saracetin@hotmail.com.tr (https://orcid.org/0000-0001-9328-9197)

Hande Şenol, Asst. Prof. The department of Biostatistics, Pamukkale University Medical Faculty, Denizli, Turkey, e-mail: handesenol@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-6395-7924)

Havane Asuman Kaftan Telliöğlü, Prof. The department of Cardiology, Pamukkale University Medical Faculty, Denizli, Turkey, e-mail: akaftan@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-5073-7348)

**Sonuç:** Maks LAVi, min LAVi, preA LAVi, maks LAVi/A', LA sferisite indeksi, LA toplam EV indeksi, LA aktif EV indeksi, LA pasif EV indeksi, PA-TDI, rölatif duvar kalınlığı, sol ventriküler kitle indeksi ve MPI yaşa bakılmaksızın DD ve yüksek LAVi'si olan hastalarda daha yüksekti. Bu çalışmada sağlıklı kişilerde LA genişleme indeksi ve toplam LAEF, 57 yaşına kadar anlamlı değişiklikler göstermemekle birlikte her ikisi de DD'li ve yüksek LAVi'li hastalarda, özellikle ileri yaşlarda uzamış sol ventrikül yüksek dolum basıncına uzun süre maruz kalması nedeniyle azalabilir.

**Anahtar kelimeler:** Diyastolik disfonksiyon, ekokardiyografi, fonksiyonel parametreler, sol atriyal hacim indeksi.

Özen MF, Çetin Şanlıalp S, Şenol H, Kaftan Telliöğlü HA. Yüksek sol atriyal hacim indeksi ve diyastolik disfonksiyonunda sol atriyum fonksiyonel parametrelerindeki değişiklikler. Pam Tıp Derg 2021;14:612-619.

## Introduction

The cardiac contractility performance is generally measured using ejection fraction (EF) which is an indicator of systolic function. However diastolic dysfunction (DD) also plays an important role in mortality and morbidity similar to systolic dysfunction [1]. Diastolic function is affected by ventricular filling pressures, relaxation and stretching capacity of the myocardium, passive filling of the ventricle and heart rate [2]. Left ventricular pressure increases due to various reasons and causes left ventricular DD over time. DD can be demonstrated by the deterioration of the mitral internal flow rate or pulmonary vein flow pattern in two dimensional transthoracic echocardiography (2D-TTE) [3].

Contribution of atrial contraction, which is the last phase of diastole, to left ventricular filling is 15-25% in healthy people [4]. In DD, left atrium (LA) may be exposed to high filling pressure of the left ventricle and LA dilatation may occur with atrial remodeling [5]. The studies have showed that LA volume measurements may predict left atrial size more reliable than M-mode measurements. Therefore left atrial volume index (LAVi) and LA functional parameters which were derived from LAVi have been recently used to evaluate the ventricular filling pressure [6]. However limited studies have reported the relationship between LA functional parameters with LAVi. We aimed to investigate the changes of max LAVi, min LAVi, preA LAVi, max LAVi/A', LA sphericity index, LA total emptying volume (EV) index, LA active EV index, LA passive EV index, total LA emptying fraction (LAEF), LA expansion index, total atrial conduction time (PA-TDI), left ventricular relative wall thickness, left ventricular mass index and myocardial performance index (MPI) in patients with increased LAVi and DD in this study.

## Materials and methods

### Study population

This cross-sectional observational study was carried out with 162 subjects (81 healthy volunteers, 81 patients with DD) with left ventricular ejection fraction (LVEF)>50% who admitted our hospital cardiology outpatient clinic between September 2018 and January 2019. We tried to increase the sample size in the trial to reveal a statistically more significant difference between groups whereas at least 100 cases (50 controls and 50 patients) were sufficient in the statistical analysis before study. The subjects without clinical evidence of any cardiac diseases and no DD findings with LAVi<30 ml/m<sup>2</sup> was defined as control group and the subjects with DD and LAVi>30 ml/m<sup>2</sup> was defined as patient group. Previous myocardial infarction (MI), acute coronary syndromes (ACS), supraventricular and ventricular arrhythmias including atrial fibrillation (AF), moderate to severe heart valve diseases, congenital heart diseases, pacemaker implantation, poor image quality were defined as exclusion criteria.

This study was approved by the local ethics committee under protocol number 2018-05/11 in Pamukkale University Medical Faculty Hospital and informed consent form was obtained from all registered patients.

### Echocardiography

#### Standard conventional and tissue doppler imaging

2D-TTE was performed with Vivid 7 GE (General Electric Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) by using left lateral decubitus position. Left ventricular end-diastolic (LVEDD) and end-systolic (LVESD) diameters, interventricular septum, posterior wall thickness were measured by M-mode (mm) and LVEF calculated by bi-



planar Simpson method (mL and %). Pulse wave (PW) Doppler and tissue Doppler (TDI) techniques were used to determine diastolic functions. Mitral inflow was assessed from the apical 4-chamber by placing a 1–2 mm sample volume between the tips of the mitral leaflets during diastole. From this profile, the E wave and A wave velocity, E deceleration time (DT), A wave duration and E/A were measured. The pulmonary venous velocities were obtained from the same window with the sample volume placed 1 cm into the right upper pulmonary vein and the ratio of systolic to diastolic flow (S/D ratio) and duration of atrial reversal flow was measured. In TDI, sample volume was placed in the septal and lateral mitral annulus and E' velocity, A' velocity, isovolumetric relaxation and contraction time, E/E' ratio and left ventricular ejection time (ms) were measured [7].

#### Assessment of LA functional parameters and other markers

The endocardial area of LA was traced using apical 4-chamber (A1) and apical 2-chambers (A2) views at ventricular end systole. The length of LA (L) was measured from back wall to line across hinge points of mitral valve and LA volume was calculated using the formula  $(0.85) \times (A1 \times A2 / L)$ . Then LA volume was divided by the body surface area (BSA) to get LAVi [8]. LA maximum volume (max LAV) at the end-systolic phase, LA minimum volume (min LAV) at the end-diastolic phase and LA volume before atrial systole (preA LAV) were measured and indexed to body surface area to obtain max LAVi, min LAVi and preA LAVi [4]. The max LAVi/A' ratio was calculated by dividing LAVi by the late diastolic tissue Doppler velocity A' at the septal mitral annulus [9]. The LA expansion index was calculated as  $([V_{\max} - V_{\min}] / V_{\min}) \times 100\%$  and by dividing the LA transverse length with the LA longitudinal length (t/L) at the max LAV, the sphericity index was obtained [10, 11]. We also calculated the total EV index (max LAVi - min LAVi), the active EV index (preA LAVi - min LAVi) and the passive EV index (max LAVi - preA LAVi). We computed the total LAEF by using the formula  $(\max \text{LAV} - \min \text{LAV} / \max \text{LAV}) \times 100$  [12]. PA-TDI was assessed by measuring the time interval between the beginning of the P wave on the surface ECG and point of the peak A wave on TDI from LA lateral wall just over the mitral annulus [13]. The relative wall thickness and

the left ventricular mass index were calculated by using the formulas respectively  $2 \times \text{PWth} / \text{Dd}$  and  $0.8 \times 1.04 \times [(\text{Dd} + \text{VSth} + \text{PWth})^3 - \text{Dd}^3] + 0.6$  [3]. Finally MPI was obtained as the summation of the isovolumic contraction and the relaxation times divided by ejection time [14].

#### Statistical analysis

The data were analyzed with SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.) package program. Shapiro Wilk test was used for determination of normal distribution. Continuous variables were defined as mean  $\pm$  standard deviation and categorical variables were expressed as numbers and percentages. For independent groups comparisons, Independent samples t test was used when parametric test assumptions were provided and Mann-Whitney U test was used when parametric test assumptions were not provided. Comparison of categorical variables was performed using the Chi-square test. Ancova test was used to eliminate the age difference between the groups and the mean age of whole participants were determined as 47.43 years. Spearman correlation analysis was used to analyze the relationships between age and LA expansion index and  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

#### Results

The demographic-clinical features and echocardiographic parameters are shown in Table 1. The mean age of the patients with DD were significantly higher ( $31.78 \pm 10.68$  years vs  $63.10 \pm 10.72$  years;  $p < 0.001$ ) and the incidence of hypertension, diabetes and coronary artery disease were 93%, 44% and 36% respectively in this group. In 2D-TTE, there were significant differences in max LAVi ( $19.67 \pm 4.02$  ml/m<sup>2</sup>,  $44.49 \pm 10.01$  ml/m<sup>2</sup>;  $p < 0.001$ ), in min LAVi ( $8.51 \pm 2.29$  ml/m<sup>2</sup> vs  $21.59 \pm 8.11$  ml/m<sup>2</sup>;  $p < 0.001$ ), in preA LAVi ( $12.90 \pm 3.34$  ml/m<sup>2</sup> vs  $32.76 \pm 9.24$  ml/m<sup>2</sup>;  $p < 0.001$ ), in max LAVi/A' ( $2.21 \pm 0.55$  vs  $6.50 \pm 3.52$ ;  $p < 0.001$ ), in PA-TDI ( $92.9 \pm 10.10$  msn vs  $135.21 \pm 17.47$  msn;  $p < 0.001$ ), in total EV index ( $11.60 \pm 2.55$  vs  $22.93 \pm 6.36$ ;  $p < 0.001$ ), in active EV index ( $4.46 \pm 1.96$  vs  $11.20 \pm 4.22$ ;  $p < 0.001$ ), in passive EV index ( $6.70 \pm 2.28$  vs  $11.70 \pm 4.27$ ;  $p < 0.001$ ), in LA sphericity index ( $0.72 \pm 0.06$  vs  $0.90 \pm 0.06$ ;  $p < 0.001$ ), in left ventricular relative wall thickness ( $0.33 \pm 0.03$  cm vs  $0.45 \pm 0.06$  cm,  $p < 0.001$ ), in

left ventricular mass index ( $68.49 \pm 8.98$  g/m<sup>2</sup> vs  $134.89 \pm 30.30$  g/m<sup>2</sup>;  $p < 0.001$ ), and in MPI ( $0.44 \pm 0.06$  vs  $0.72 \pm 0.12$ ;  $p < 0.001$ ) and these parameters were increased in patient group. However LA expansion index ( $139.81 \pm 39.36$  vs  $120.16 \pm 51.53$ ;  $p = 0.007$ ), and total LAEF ( $56.83 \pm 7.04$  vs  $51.72 \pm 11.60$ ;  $p = 0.009$ ) were significantly lower in patient group. Then, the mean age of groups was fixed to 47.43 years by using Ancova test to remove the age effect on diastolic functions and the parameters were re-compared (Table 2). After Ancova test analysis, total LAEF was similar in two groups and the patients had significantly increased LA expansion index unlike the initial analysis ( $p = 0.151$ ,  $p = 0.037$  respectively). Therefore the groups were reclassified into age ranges among themselves. LAEF and LA expansion index were re-evaluated to better determine the effect of age on these two parameters. LA expansion

index and total LAEF showed no significant differences with age in healthy subjects but it was found significant differences in two parameters between 37y-59y and 71y-88y age ranges in patients ( $p = 0.001$ ,  $p = 0.03$  respectively) (Table 3).

In correlation analysis, we did not investigate the relationship between DD and the parameters including max LAVi, min LAVi, preA LAVi, max LAVi/A', LA sphericity index, LA total EV index, LA active EV index, LA passive EV index, PA-TDI, left ventricular relative wall thickness, left ventricular mass index and MPI due to not losing of the statistical significances after the ancova test analysis. However in correlation analysis, there was no relationship between age and LA expansion index in controls ( $r = -0.186$ ;  $p = 0.097$ ) and LA expansion index showed a negative correlation with age in patients ( $r = -0.408$ ;  $p < 0.001$ ).

**Table 1.** Baseline characteristics and echocardiographic parameters of study subjects

Variable	Controls (n=81)	Patients (n=81)	p value
Age (years)	31.78±10.68	63.10±10.72	<0.001
Height (cm)	165.01±8.34	159.63±9.07	<0.001
Weight (kg)	68.72±15.18	79.14±14.79	<0.001
Hipertension, n (%)	-	75 (93)	<0.001
Diabetes Mellitus, n (%)	-	36 (44)	<0.001
Coronary artery diseases, n (%)	-	29 (36)	<0.001
max LAVi (ml/m <sup>2</sup> )	19.67±4.02	44.49±10.01	<0.001
min LAVi (ml/m <sup>2</sup> )	8.51±2.29	21.59±8.11	<0.001
preA LAVi (ml/m <sup>2</sup> )	12.90±3.34	32.76±9.24	<0.001
max LAVi/A'	2.21±0.55	6.50±3.52	<0.001
LA sphericity index	0.72±0.06	0.90±0.06	<0.001
LA expansion index	139.81±39.36	120.16±51.53	0.007
Total EV index	11.60±2.55	22.93±6.36	<0.001
Active EV index	4.46±1.96	11.20±4.22	<0.001
Passive EV index	6.70±2.28	11.70±4.27	<0.001
Total LAEF	56.83±7.04	51.72±11.60	0.009
PA-TDI (msn)	92.9±10.10	135.21±17.47	<0.001
Relative wall thickness (cm)	0.33±0.03	0.45±0.06	<0.001
Left ventricular mass index (g/m <sup>2</sup> )	68.49±8.98	134.89±30.30	<0.001
MPI	0.44±0.06	0.72±0.12	<0.001

A': doppler tissue A' velocity; DD: diastolic dysfunction; EV: emptying volume;

LA: left atrium; LAEF: left atrial emptying fraction; max LAVi: left atrial maximum volume index; min LAVi: left atrial minimum volume index; MPI: miyocardial performance index; PA-TDI: total atrial conduction time; preA LAVi: preatrial contraction volume index

**Table 2.** The comparison of echocardiographic parameters by using Ancova test

Variable	Controls (n=81)	Patients (n=81)	p value
max LAVi (ml/m <sup>2</sup> )	21.283±1.215	42.877±1.215	<0.001
min LAVi (ml/m <sup>2</sup> )	10.916±0.921	19.183±0.921	<0.001
preA LAVi (ml/m <sup>2</sup> )	15.842±1.073	29.886±1.073	<0.001
max LAVi/A'	2.568±0.404	6.14±0.404	<0.001
LA sphericity index	0.696±0.010	0.922±0.010	<0.001
LA expansion index	117.241±6.948	142.735±6.948	0.037
Total EV index	10.373±0.775	23.714±0.775	<0.001
Active EV index	4.932±0.527	10.723±0.527	<0.001
Passive EV index	5.436±0.533	12.971±0.533	<0.001
Total LAEF (%)	52.429±1.466	56.114±1.466	0.151
PA-TDI (msn)	99.808±2.170	128.390±2.170	<0.001
Relative wall thickness (cm)	0.328±0.007	0.449±0.007	<0.001
Left ventricular mass index (g/m <sup>2</sup> )	66.44±3.593	136.942±3.593	<0.001
MPI	0.434±0.015	0.733±0.015	<0.001

A': doppler tissue A' velocity; DD: diastolic dysfunction; EV: emptying volume; LA: left atrium; LAEF: left atrial emptying fraction; max LAVi: left atrial maximum volume index; min LAVi: left atrial minimum volume index; MPI: myocardial performance index; PA-TDI: total atrial conduction time; preA LAVi: preatrial contraction volume index

**Table 3.** The comparison of LA expansion index and total LAEF according to age ranges

Variable (patients)	37y-59y (n=32)	71y-88y (n=23)	p value	
LA expansion index	142.75±57.05	91.47±35.55	0.001	
Total LAEF (%)	56.09±10.99	45.65±11.03	0.003	
Variable (controls)	18y-24y (n=33)	25y-39y (n=23)	40y-57y (n=25)	p value
LA expansion index	147.84±43.69	139.26±38.38	129.72±32.75	0.223
Total LAEF (%)	58.15±6.74	56.78±6.70	55.12±7.59	0.536

LA: left atrium; LAEF: left atrial emptying fraction

## Discussion

In initial analysis, we found that max LAVi, min LAVi, preA LAVi, max LAVi/A', LA sphericity index, LA total EV index, LA active EV index, LA passive EV index, PA-TDI, left ventricular relative wall thickness, left ventricular mass index and MPI were increased in patients with DD and high LAVi regardless of age. When the age difference was removed, LA expansion index was higher in the patients and total LAEF was similar in the groups. These two parameters did not change with aging in healthy controls. But there were significant differences in these parameters between the youngest and oldest patient group.

LA is a dynamic structure and has three functional phases including reservoir during ventricular systole, conduit (for blood from the pulmonary veins to enter the LV) during early diastole and active pump function during late diastole. Volumetric evaluation of LA phasic function is provided by the measurements of maximum, minimum and preA LA volumes and their increased levels were associated with DD in the studies [15, 16]. Miyoshi and Ieda showed that max LAVi, min LAVi and preA LAVi were positively correlated with LAVi similar to our study in patients with DD [12, 17]. The characteristics of the subjects in these studies were similar to our study and LAVi cut off determined by Miyoshi et al. [12] was close to our cut off. However

we did not design our study as age matched unlike these studies. Indeed, we removed the age factor using the Ancova test and showed that max LAVi, min LAVi and preA LAVi were still higher in patients compared to healthy controls, regardless of age. We can explain this situation as the presence of comorbidities such as hypertension, diabetes, and coronary artery disease, that may cause the impairment of LA volumetric functional parameters by increasing left ventricular stiffness depending on fibrosis, increased collagen and calcium deposition in the early period or by disrupting its contraction or its relaxation regardless of age [18].

The LAVi/ A' is a parameter that provides to determine patients with DD whose E/e' value is between 8-15 called the gray zone. Park et al. [9] showed that LAVi / septal A' was correlated with increased LAVi and DD severity in patients with HFpEF. LAVi / septal A' level was also higher in patients with DD and high LAVi in our study. However, we did not evaluate the relationship between LAVi / septal A' and DD severity. Long time high filling pressure exposure may cause the LA dilatation and LA spherical shape. This is a risk factor for AF and a study showed that increased sphericity index was associated with AF recurrence after catheter ablation [11]. It may be considered that there is a correlation between high LAVi and sphericity index. But the studies investigating the sphericity index were generally designed to predict AF recurrence. We found increased sphericity index in patient group but we did not follow-up the patients for the development of AF. PA-TDI is one of the parameters showing the electrical and structural remodeling of the atria and PA-TDI gets longer in LA dilatation. In a study a linear relationship was found between left atrium size and PA-TDI [19]. In our study, PA-TDI was longer in subjects with LAVi>30 ml/m<sup>2</sup> than in subjects with LAVi <30 ml/m<sup>2</sup>, and our result was confirmed with this study.

The LA expansion index is a parameter that reflects the reservoir function of LA and decreases due to impaired left atrial compliance depending on increased left ventricular filling pressures. The studies investigating the association between LAVi and LA expansion index are inconsistent. In a prospective study, the patients who had a lower LA expansion index developed HFpEF in years [20]. In

another study LA expansion index did not differ in the groups classified as HT+LAVi max>29 ml/m<sup>2</sup>, HT+LAVi max<29 ml/m<sup>2</sup> and control group [12]. In our study, LA expansion index was lower in the patients at the first analysis, but this result changed inversely after age adjustment by Ancova analysis. However in correlation analysis, there was no relationship between age and LA expansion index in the healthy controls, but LA expansion index showed a negative correlation with age in the patients. This situation can be explained that prolonged exposure of chronic filling pressure is seen in older the patients and elderly patients usually have advanced stage of DD or multiple comorbidities associated with DD leading to a decrease in reservoir functions. Although Ancova test was used, the study had to be performed without a significant age difference between the groups to obtain more accurate results.

Other parameters derived by using max LAVi, min LAVi and preLAVi are LA total EV, active EV and passive EV. These parameters show the reservoir, active pump and conduit functions of the LA respectively [21]. A study showed that increased max LAVi was associated with total EV index, active EV index and passive EV index similar to our study [12]. However the passive EV decreased in patients with DD compared to healthy subjects in another study. They explained this as compensatory active pump function may increase in the early stages of DD, according to Frank Starling's mechanism and prolonged high filling pressure exposure may cause LA wall tension and stretching of the LA myocardium resulting in lower active EV and lower total EV over time [22]. Differences in results, including our study, may linked to heterogeneity of DD exposure time or DD severity in the study populations.

Initial analysis showed that total LAEF was higher in healthy controls than in the patients. Indeed, Kurt et al. [23] supported our result by showing its increased levels in healthy subjects compared to patients with DD. However total LAEF was similar between the groups after age adjustment (47.43 years) and LAEF did not alter in the healthy subjects until 57 years in our study. A study supported our result by showing in reduction of LAEF since age of 50 years [24]. In our study, there was a significant difference in the total LAEF between the youngest and

the oldest age ranges in only patient group. We agree that total LAEF did not change depending on decreasing comorbidity incidences and absence of DD like LA expansion index, due to the slow progress of this process in healthy subjects. However prolonged exposure of chronic filling pressure in advanced age and cardiovascular risk factors may accelerate this process.

The relative wall thickness, left ventricular mass index and MPI were also examined and we found that these parameters were higher in the patients regardless of age. Similar to our study, Melenovsky et al. [25] showed that left ventricular mass index and relative wall thickness increased in DD and high LAVi group. In another study, Cacciapuoti et al. [26] investigated the relationship between max LAVi and MPI, and they showed that max LAVi and DD were associated with increased MPI similarly to our study.

There were some limitations in our study. The study had relatively small sample size and there was a significant age difference between the groups. Although we removed the age effect using Ancova test, age matched design may change the study results. Also, the drug treatments may affect the outcomes of the study. In addition we did not categorize DD according to its severity. Because we designed the study to investigate the differences of the echocardiographic parameters evaluated above between high LAVi group with DD (LAVi > 30 ml/m<sup>2</sup>) and low LAVi control group without DD (LAVi < 30 ml/m<sup>2</sup>) rather than the detailed relationship of DD degrees and LA functional parameters. Finally, 3D-TTE was not used to obtain more accurate results or 2D speckle tracking echocardiography was not performed to evaluate left atrial strain.

In conclusion, max LAVi, min LAVi, preALAVi, max LAVi/A', LA sphericity index, LA total EV index, LA active EV index, LA passive EV index, PA-TDI, relative wall thickness, left ventricular mass index and MPI are correlated with the DD and high LAVi regardless of age. However total LAEF and LA expansion index may change with aging depending on high incidence of comorbidities and prolonged exposure to increased filling pressure in patients with DD. In addition, these two parameters may not change until 57 ages in absence of comorbidities and

DD according to this study findings.

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

## References

1. Rao MS. Left atrial volume index (LAVI) in the evaluation of left ventricular diastolic dysfunction. *J Evolution Med Dent Sci* 2015;15:2532-2539. <https://doi.org/10.14260/jemds/2015/365>
2. Douglas PS. The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1206-1207. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00956-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00956-2)
3. Galazka PZ, Shah AM. Left ventricular diastolic function. 1st edition. Solomon SD, Wu J, Gillam L. *Essential Echocardiography*. Elsevier 2019:171-179.
4. Lupu S, Mitre A, Dobreanu D. Left atrium function assessment by echocardiography-physiological and clinical implications. *Med Ultrason* 2014;16:152-159. <https://doi.org/10.11152/mu.201.3.2066.162.sl1am2>
5. Lee SL, Daimon M, Nakao T, et al. Factors influencing left atrial volume in a population with preserved ejection fraction: Left ventricular diastolic dysfunction or clinical factors? *J Cardiol* 2016;68:275-281. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2016.02.003>
6. Lee F, Pui Wai A, Cheuk-Man Y. Left atrial function in heart failure with impaired and preserved ejection fraction. *Curr Opin Cardiol* 2014;29:430-436. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000091>
7. Little WC, Oh JK. Echocardiographic evaluation of diastolic function can be used to guide clinical care. *Circ* 2009;120:802-809. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.869602>
8. Tamura H, Watanabe T, Nishiyama S, et al. Increased left atrial volume index predicts a poor prognosis in patients with heart failure. *J Card Fail* 2011;17:210-216. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2010.10.006>
9. Park HJ, Jung HO, Min J, et al. Left atrial volume index over late diastolic mitral annulus velocity (LAVi/A') is a useful echo index to identify advanced diastolic dysfunction and predict clinical outcomes. *Clin Cardiol* 2011;34:124-130. <https://doi.org/10.1002/clc.20850>
10. Badano LP, Miglioranza MH, Mihăilă S, et al. Left atrial volumes and function by three-dimensional echocardiography reference values, accuracy, reproducibility, and comparison with two-dimensional echocardiographic measurements. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e004229. <https://doi.org/10.1161/circimaging.115.004229>
11. Bisbal F, Guiu E, Calvo N, et al. Left atrial sphericity: a new method to assess atrial remodeling. Impact on the outcome of atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:752-759. <https://doi.org/10.1111/jce.12116>

12. Miyoshi H, Oishi Y, Mizuguchi Y, et al. Association of left atrial reservoir function with left atrial structural remodeling related to left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with hypertension: evaluation by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Clin Exp Hypertens* 2015;37:155-165. <https://doi.org/10.3109/10641963.2014.933962>
13. Antoni ML, Bertini M, Atary JZ, et al. Predictive value of total atrial conduction time estimated with tissue Doppler imaging for the development of new-onset atrial fibrillation after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010;106:198-203. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.02.030>
14. Baykan AO, Gür M, Kalkan GY, et al. Assessment of myocardial performance index and its association with aortic elasticity in patients with ascending aortic aneurysm. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2016;44:114-122. <https://doi.org/10.5543/tkda.2016.09451>
15. Thomas L, Marwick TH, Popescu BA, Donal E, Badano LP. Left atrial structure and function, and left ventricular diastolic dysfunction: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1961-1977. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.059>
16. Russo C, Jin Z, Homma S, et al. Left atrial minimum volume and reservoir function as correlates of left ventricular diastolic function: impact of left ventricular systolic function. *Heart* 2012;98:813-820. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-301388>
17. Iida M, Yamamoto M, Ishiguro Y, et al. Association of left atrial phasic volumes with systemic arterial stiffness and ankle-brachial index in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2017;31:270-277. <https://doi.org/10.1038/jhh.2016.74>
18. van Heerebeek L, Paulus WJ. Impact of comorbidities on myocardial remodeling and dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *SOJ Pharm Pharm Sci* 2014;1:1-20. <https://doi.org/10.15226/2374-6866/1/2/00112>
19. De Vos CB, Weijs B, Crijns HJGM, et al. Atrial tissue Doppler imaging for prediction of new-onset atrial fibrillation. *Heart* 2009;95:835-840. <https://doi.org/10.1136/hrt.2008.148528>
20. Hsiao SH, Chiou KR. Diastolic heart failure predicted by left atrial expansion index in patients with severe diastolic dysfunction. *PLoS One* 2016;11:e016259. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162599>
21. Blume GG, McLeod CJ, Barnes ME, et al. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:421-430. <https://doi.org/10.1093/ejehocardiography/jeq175>
22. Teo SG, Yang H, Chai P, Yeo TC. Impact of left ventricular diastolic dysfunction on left atrial volume and function: a volumetric analysis. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:38-43. <https://doi.org/10.1093/ejehocardiography/jep153>
23. Kurt M, Wang J, Torre Amione G, Nagueh SF. Left atrial function in diastolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:10-15. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.108.813071>
24. Thomas L, Levett K, Boyd A, Leung DY, Schiller NB, Ross DL. Compensatory changes in atrial volumes with normal aging: is atrial enlargement inevitable? *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1630-1635. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02371-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02371-9)
25. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:198-207. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.050>
26. Cacciapuoti F, Scognamiglio A, Paoli VD, Romano C, Cacciapuoti F. Left atrial volume index as indicator of left ventricular diastolic dysfunction: comparison between left atrial volume index and tissue myocardial performance. *Index J Cardiovasc Ultrasound* 2012;20:25-29. <https://doi.org/10.4250/jcu.2012.20.1.25>

**Ethics committee approval:** This study was approved by the local ethics committee under protocol number 2018-05/11 at Pamukkale University Medical Faculty Hospital.

#### Contributions of authors

H.A.K.T and M.F.O. conceived the study design. M.F.O. was involved in data collection. H.S. performed the statistical analysis. S.C.S. and M.F.O. interpreted data and prepared the manuscript draft. H.A.K.T, S.C.S. and M.F.O. critically reviewed the final version of the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript.

# İnfertil erkek hastalarda karyotip analizi ve Y kromozom mikrolelesyon analiz sonuçları

## Karyotype analysis and Y chromosome microdeletion analysis results in infertile male patients

Derya Karaer, Bahtiyar Şahinoğlu, Abdullah İhsan Gürler, Kadri Karaer

Gönderilme tarihi:11.01.2021

Kabul tarihi:17.03.2021

### Öz

**Amaç:** İnfertilite çiftlerin %15'inde görülen bir problemdir. Oligozoospermi ve azospermi kaynaklı erkek infertilitesi tanısı alanların %30'unun etiolojisinde genetik nedenler sorumludur. Bu retrospektif çalışmada, merkezimize başvuran infertil erkeklerde yardımcı üreme teknikleri uygulanmadan önce hem kromozomal yapının belirlenmesi hem de Y kromozomu üzerindeki azospermik faktör (AZF) bölgesinin mikrolelesyonunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Laboratuvarımıza rutin analizler için başvuran 675 hasta çalışıldı. Bu hastalardan konvansiyonel sitogenetik yöntemle periferik kandan kromozom analizi yapıldı ve Y kromozom mikrolelesyon belirleme kiti kullanılarak fragman analizi yöntemi ile Y kromozomu mikrolelesyonu araştırıldı.

**Bulgular:** 675 hastanın 75'inde sitogenetik ve 21'inde moleküler, 2'sinde hem sitogenetik hem moleküler düzeyde anomali belirlendi. Anomalili karyotipe sahip hastalarda sayısal ve yapısal (resiprokal ve robertsonian tip translokasyon, inversiyon, ring kromozom gibi) anomaliler saptandı. Y mikrolelesyon belirlenen hastaların 2'sinde AZFa, 1 hastada AZFb, 13 hastada AZFc/d (c+ proksimal c), 6 hastada AZFb/c/d, 1 hastada AZFc/d ve kısmi AZFa bölgelerinde mikrolelesyon saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamız kromozom anomalilerinin ve Y kromozomu mikrolelesyonunun erkek infertilitesinin önemli bir nedeni olduğunu ve bu nedenle infertil hastalarda, kromozom analizi ve Y kromozomu mikrolelesyon testlerinin yapılmasının, erkek kaynaklı infertilitenin açıklanmasında gerekliliğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Erkek infertilitesi, kromozomal anomali, Y kromozom mikrolelesyonu.

Karaer D, Şahinoğlu B, Gürler Aİ, Karaer K. İnfertil erkek hastalarda karyotip analizi ve Y kromozom mikrolelesyon analiz sonuçları. Pam Tıp Derg 2021;14:620-625.

### Abstract

**Purpose:** Infertility is a problem seen in 15% of couples. Genetic causes are responsible for the etiology of 30% of those diagnosed with male infertility due to oligozoospermia and azoospermia. In this retrospective study, it was aimed to determine both the chromosomal structure and the microdeletion of the azoospermic factor (AZF) region on the Y chromosome before the application of assisted reproductive techniques in infertile men admitted to our center.

**Materials and methods:** 675 patients who applied to our laboratory for routine analyzes were studied. Chromosome analysis from peripheral blood was performed from these patients with conventional cytogenetic method and Y chromosome microdeletion was investigated by fragment analysis method using Y chromosome microdeletion detection kit.

**Results:** Of 675 patients, 75 had cytogenetic anomalies, 21 had molecular anomalies, and 2 had both cytogenetic and molecular anomalies. Numerical and structural anomalies (such as reciprocal and robertsonian type translocation, inversion, ring chromosome) were detected in patients with anomaly karyotype. Microdeletion was detected in AZFa in 2 patients, AZFb in 1 patient, AZFc/d (c+ proximal c) in 13 patients, AZFb/c/d in 6 patients, and AZFc/d+ partial AZFa in 1 patient.

**Conclusion:** Our study shows that chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletion are important causes of male infertility, and therefore, chromosome analysis and Y chromosome microdeletion tests are necessary to explain male infertility in infertile patients.

**Key words:** Male infertility, chromosomal abnormality, Y chromosome microdeletion.

Karaer D, Sahinoğlu B, Gurler AI, Karaer K. Karyotype analysis and Y chromosome microdeletion analysis results in infertile male patients. Pam Med J 2021;14:620-625.

Derya Karaer, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: kan\_derya@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-1874-0109) (Sorumlu Yazar)

Bahtiyar Şahinoğlu, Uzm. Dr. Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Tanı Merkez, Gaziantep, Türkiye, e-posta: mem\_baxtiyar@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-2208-540X)

Abdullah İhsan Gürler, Uzm. Dr. Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, Gaziantep, Türkiye, e-posta: aihsangurler@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-9034-715X)

Kadri Karaer, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: kadrikaraer@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-8877-147X)

## Giriş

İnfertilite çiftlerin yaklaşık %15'ini ilgilendiren bir problemdir ve bunların içinde de %50'den fazlası erkek kaynaklı olarak değerlendirilmektedir [1, 2]. Erkek infertil hastaların yaklaşık %40-50'sinde azoospermi ve oligozoospermi görülmektedir [1]. İnfertilite obstrüktif ya da non-obstrüktif nedenlere bağlı olabileceği gibi bazı olgularda da etiyolojisi bilinmemektedir [3]. Obstrüktif infertilite, konjenital ya da sonradan kazanılmış (postenfeksiyöz/posttravmatik) olabilir. Bunlar endokrin hastalıklar, enfeksiyonlar, sperm kanallarının tıkanıklığı, anti-sperm antikolar, gonadotoksinler, varikosel, ejakulasyonda fonksiyon bozukluğu gibi nedenler olabilmekte ve erkek infertilitesinin %7,4'ünden sorumlu tutulmaktadır [2, 3]. Moleküler ve sitogenetik anomaliler ise non-obstrüktif nedenler olarak sınıflandırılır [4]. Azoospermi ve oligozoospermi kökenli erkek infertilitesi tanısı alan olguların %30'unda genetik anomaliler tespit edilmektedir [5]. Klinefelter sendromu (47,XXY) infertil erkeklerin %3'ünde sorumlu tutulur. 47,XXY kromozom anomalisi 1/600 erkek yenidoğanda görülen, en sık rastlanan cinsiyet kromozom anöploidisidir [4, 6]. Klinefelter sendromu en yaygın (%14) azoospermi nedenidir bazen şiddetli oligozoospermide de görülebilir [3, 6]. Yapısal anomalilerden olan dengeli resiprokal otozomal translokasyonlar ve robertsonian tranlokasyonlar, spermatogeneziste oluşturabilecekleri hasarlardan dolayı infertiliteyle ilişkilendirilmektedirler [3]. Akrosentrik kromozomlar (13-15, 21 ve 22. kromozom) arasında gelişen robertsonian translokasyonlardan, infertilite ile en sık görüleni 13. ile 14. kromozomlar arasında olan translokasyonlardır [3].

İnfertilite ile ilişkili sitogenetik anomalilerin yanı sıra, Y kromozomunun uzun kolu üzerindeki spermatogenezisten sorumlu genlerin bulunduğu bölgedeki moleküler olarak tespit edilebilen delesyonlar da önemlidir [1, 2]. "Azoospermik faktör lokusu" (AZF lokusu) olarak adlandırılan bu bölge, infertil erkeklerde Y kromozomunun uzun kolunda delesyon görülmesi ile ilk kez 1976 yılında Tiepolo ve Zuffardi tarafından tanımlanmıştır [7]. Sonraki çalışmalar, AZF bölgesinin, erkek germ hücrelerinin farklılaşmasında ve proliferasyonunda önemli rol oynayan genlerin

kodlandığı bölge olduğunu göstermiştir [8]. AZF bölgesi spermatogenetik hatalarla ilişkili dört fonksiyonel bölgeyi; AZFa (proksimal), AZFb (orta), AZFc (distal) ve AZFd (proksimal c olarak da adlandırılır) içermektedir [9, 10]. AZF lokusu 5 milyon baz çiftinden oluşan ve Yq11.23'ün 5. ve 6. intervaline lokalize olan bir bölgedir [2, 11]. Moleküler genetik çalışmalar idiopatik non-obstrüktif azoospermili ve oligozoospermili erkeklerde AZF lokusundaki bölgelerde %5-20 oranında mikrodelesyon olduğunu göstermektedir [3]. Tüm Y delesyonlu olgularda AZFc (%80), AZFa (%0,5-4), AZFb (%1-5) ve AZFbc (%1-3) delesyonu tespit edilir. AZFabc delesyonu tespit edilen vakaların ise sıklıkla anormal bir karyotiple ilişkili olduğu bildirilmiştir [12]. AZFd delesyonları ise hafif oligozoospermi oluşumu ya da normal sperm sayısına rağmen anormal sperm morfolojisi ile ortaya çıkabilmektedir [13].

İnfertil olgularda Y kromozom mikrodelesyonlarının oranı %1 ve %55 arasında bildirilmektedir [10, 14]. Normal erkek popülasyonunda ise bu oran %0,7-%1 arasındadır [15].

Bu çalışmamızda, polikliniğimize, infertilite nedeniyle başvuran 675 erkek hastanın konvensiyonel sitogenetik ve moleküler genetik tekniklerle elde edilen sonuçları sunulmakta ve ilgili literatürler ışığında tartışılmaktadır.

## Gereç ve yöntem

### 1-Sitogenetik yöntem ve analiz

Kromozom analizi için heparinli tüplere alınan periferik venöz kan örneği fitohemaglutininli (PHA) RPMI- 1640 besiyeri içerisine ekildi ve 37°C de 72 saat kültüre edildi. Çalışmadan 45 dakika önce kolsemid eklendi. Kültüre edilmiş kan hücreleri hipotonik solüsyonu ile lizis ve Carnoy fiksatif ile de fikse edildi. Hücre süspansiyonu lamalar üzerine yayıldı ve eskitme işlemi uygulandı. Elde edilen kromozomlar GTG bantlama sonrası en az 20'şer metafaz plağı olmak üzere analiz edildi.

### 2-Moleküler yöntem ve analiz

Y kromozomu mikrodelesyonu için etilendiamintetraasetik asit'li (EDTA) tüplere alınan periferik venöz kan örneğinden kandan DNA izolasyon kiti (Promega/ ABD) kullanılarak otomatize sistem (Maxwell RSC Promega/ABD)



ile genomik DNA izolasyonu yapıldı. Elde edilen DNA'lar için spektrofotometrik ölçüm yapıldı (Nano-drop/ ABD). Çalışma için 10-50 ng/µl DNA kullanıldı.

Y kromozomu mikrolezyonlarının belirlenmesinde "GML Y Chromosome Microdeletion Detection Kit" (Life Technologies/ ABD) kullanıldı. Kit toplam 14 STS bölgesine ait marker içermektedir. Bunlardan 12'si AZF (AZFa, b, c ve d) de görülen en yaygın delesyon bölgelerinin belirlenmesi için dizayn edilmiş ve erkek infertilitesi ile ilişkili olduğu bilinen önceden haritalanmış STS bölgelerini (sequence-tagged site) içermektedir (AZFa[SY84(DYS273), SY86(DYS148), AZFa(Prox2), AZFb[SY127(DYS218), SY133(DYS223), SY134(DYS224), RBMY],AZFd(proximalAZFc) [SY152(DYS236), SY153], AZFc[SY254(DAZ), SY255(DAZ), SY157(DYS240)). Diğer iki bölgeden biri SY14(SRY) diğeri ise internal kontrol olarak AMXY(Amelogenin) bölgesidir.

Y kromozom mikrolezyon kiti içindeki protokole göre her bir örnek için PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) karışımı hazırlandı. Uygun PCR programı ile polimeraz zincir reaksiyonu gerçekleştirildi (PCR system 9600 Thermal Cyclers / ABD). Her çalışma için ayrıca bir pozitif kontrol PCR'ı (14 STS bölgesinde delesyon olmadığı bilinen erkek DNA'sı ile yapılmış PCR) ve negatif kontrol PCR'ı (kadın DNA'sı ile yapılan) kullanıldı. Elde edilen PCR ürünleri pozitif ve negatif kontrol PCR'ı ile "ABI Genetik Analiz Sistemi-3100" (Applied Biosystems/ ABD)'e yüklenerek kapiller elektroforez yöntemiyle fragman analizi yapıldı.

## Bulgular

675 infertil erkek hastanın konvansiyonel sitogenetik ve moleküler analiz sonucunda

toplam 98 hastada (%14,52) anomali belirlenirken, 577 hasta (%85,48) normal bulundu (Tablo 1). Anomali belirlenen hastaların 77'sinde (75+2) kromozomal anomali, 23'ünde (21+2) Y mikroledezyon belirlendi. Anomali belirlenen bu hastaların 2'si hem kromozomal anomaliye hem de Y mikroledezyona sahipti. Hastalarda belirlenen anomaliler ve hasta sayıları Tablo 2 ve 3'de özetlenmiştir.

## Tartışma

Erkek kaynaklı infertilitede, kromozomal ve moleküler genetik nedenlerin rolü birçok çalışmada açıkça gösterilmektedir. İnfertil erkeklerde, kromozomal anomali oranı %2,2 ile %14,3 (ortalama %7,1) arasında değişmektedir [2, 3]. Van Assche ve ark.'nın [16] azospermik erkeklerde yaptığı çalışmada kromozomal anomali oranı (%13,7-15,4), oligozoospermik erkeklere (%1,7-4,6) oranla daha yüksek bulunmuştur. Vicdan ve ark.'nın [5] çalışmalarında, çalışılan 208 infertil erkeğin 7'sinde (%3,4) kromozomal anomali belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda, %11,40 oranında belirlenen kromozomal anomali literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir [3, 5, 14, 17, 18].

İnfertil erkeklerdeki kromozomal anomaliler sıklıkla, cinsiyet kromozom anomalileri, robertsonian translokasyonlar, resiprokal translokasyonlar, inversiyonlar (perisentrik ve parasentrik) ve markır kromozomlardır [2, 5]. İnfertil erkeklerin %3'ünde görülen Klinefelter sendromu (47,XXY) en sık rastlanan cinsiyet kromozom anöploidisidir [4, 6]. Klinefelter sendromu en yaygın (%14) azospermik nedenidir bazen şiddetli oligozoospermide de görülebilir [3, 6]. Çalışmamızda 77 hastada kromozom anomalisi saptanmıştır. Bunlardan 48 hastada 47,XXY genotipi bulunmuştur ve %62,3 oranıyla

**Tablo 1.** İnfertil hastalarda belirlenen anomalilerin sayı ve yüzdeleri

Sonuçlar	Hasta Sayısı (%)
Genetik düzensizliği olan toplam olgu	98 (14,52) **75+2 anomalili karyotip **21+2 mikroledezyon
Genetik düzensizliği olmayan toplam olgu	577 (85,48)
Toplam olgu	675

\*Normal olarak belirlenen 572 hastanın bazılarında perisentrik inversiyon [inv9(p11q13)] belirlenmiştir. İversiyonlar yapısal kromozomal değişim olmakla beraber, 9. kromozoma ait bu bölgeleri içine alan perisentrik inversiyonlar toplumda %1-1,5 arasında klinik ve fenotip olarak normal bireylerde de görüldüğü için, normal kromozomal polimorfizm olarak değerlendirilmiş ve anomali oranlarına eklenmemiştir

\*\* 2 hastada anomalili karyotip+Ymikroledezyon birlikte belirlenmiştir

**Tablo 2.** Anomalili karyotipe sahip hastaların sonuçları

Karyotip	Hasta Sayısı
47,XXY (Klinefelter Sendromu)	48
mos 47,XXY[42]/46,XX[8]	1
mos 45,X[50]/46,XY[15]	1
mos 46,XY[47]/47,XXY[3]	1
*mos 46,XY[5]/45,X[20]	1
47,XYY	4
46,XY,t(9;14)(q10;q10)	1
46,XY,t(5;7)(q12;p21) de novo	1
46,XY,t(2;7)(q21;q32)	1
46,XY,t(15;22)(p12;q13)	1
46,XY,t(10;21)(q11.2;q22)	1
46,XY,inv(12)(p11.2q13)	1
46,XY,t(3;12)(p21;p13)	1
46,X,t(Y;12)(q12;q22)	1
46,XY,t(1;4)(q12;p16)	1
46,XY,t(1;4)(q12;p16)	1
46,XX(SRY+)	4
46,X,t(Y;1)(p36;q12)	1
**46,X,der(Y)	1
45,XY,rob(13;15)(q10;q10)	1
45,XY,rob(13;14)(q10;q10)	2
45,X,inv(12)(p11.2q13)[15]/46,XY,inv(12)(p11.2q13)[15]	1
45,X[8]/46,X,r(Y)[12].ish subtel(X;Y)(XYQ+,XYP+;XYQ-,XYP-) (Miks gonadal disgenezi)	1
<b>Toplam</b>	<b>77</b>

\*mos 46, XY[5]/45, X[20] hastada aynı zamanda Sy127(Azfb), Sy133(Azfb), Sy134(Azfb), RBMY, Sy157(Azfc), Sy254(Azfc), Sy255(Azfc), Sy152(Azfd), Sy153(Azfd) bölgelerinde delesyon saptanmıştır

\*\*46,X,der(Y) hastada aynı zamanda Sy127(Azfb), Sy133(Azfb), Sy134(Azfb), RBMY, Sy157(Azfc), Sy254(Azfc), Sy255(Azfc), Sy152(Azfd), Sy153(Azfd) bölgelerinde delesyon saptanmıştır

en fazla bulduğumuz kromozomal anomalidir. Geriye kalan 29 hastada ise resiprokal ve robertsonian translokasyon, inversiyon, ring kromozom, cinsiyet anomalileri gibi değişimleri kapsayan anomaliler belirlenmiştir. Dengeli resiprokal otozomal translokasyonlar ve robertsonian translokasyonlar, inversiyonlar, ring kromozomlar spermatogeneziste oluşturabilecekleri hatalardan dolayı infertiliteyle ilişkilendirilmektedirler [3]. Hastalarımızda belirlediğimiz anomalili karyotip sonuçları ve sayıları Tablo 2'de ayrıntılı şekilde verilmiştir. Sonuçlar, kromozomal anomalinin infertil erkeklerde görülme sıklığını ve sitogenetik analizlerin önemini desteklemektedir.

Sitogenetik anomalilerin yanı sıra, Y kromozomunun uzun kolundaki Yq11.23'e lokalize AZF bölgesindeki delesyonlar da oldukça önemlidir. AZF bölgesinin erkek infertilitesi ile ilişkilendirilmesi ilk defa 1976 yılında Tiepolo

ve Zuffardi tarafından yapılmıştır [7]. Bugüne kadar yapılan birçok çalışma ile de Y kromozom mikrodelsyonları ve infertilite arasındaki ilişki desteklenmiştir [3, 5, 19, 20]. Literatürde Y kromozomunda mikrodelsyon oranı %1 ile %55 arasında oldukça geniş bir değişim göstermektedir [1, 3, 6]. Çalışmaya alınan hastaların dahil olma kriterleri, hastaların klinik tanımlanmaları bu oranları etkileyebilmektedir. AZF bölgesi delesyonları, erkek infertilitesi olgularının sık görülen nedenlerindedir. Literatürlerden elde edilen sonuçlara göre en fazla delesyon AZFc'de bulunan DAZ (%95) bölgesinde görülmektedir [2, 3].

Bizim çalışmamızda infertil 675 erkek hastada Y kromozom mikrodelsyon oranı %3,40 olarak belirlenmiştir. Delesyon belirlenen toplam 23 hastanın 2'sinde AZFa (%8,7) bölgesinde, 1 hastada AZFb (%4,3), 13 hastada AZFc+d (proksimal AZFc) (%56,6), 6 hastada AZFb+c+d

(%26,1), 1 hastada AZFc+d+kısmi AZFa (%4,3) bölgelerinde mikrolelesyon saptanmıştır (Tablo 3). Hastalarımızda Y kromozom mikrolelesyon

araştırması sonucunda en fazla delesyon gördüğümüz bölge DAZ bölgesinde içeren AZFc bölgesidir.

**Tablo 3.** İnfertil hastaların Y kromozomu mikrolelesyon testi sonuçları

Delesyon Bölgeleri				Hasta Sayısı
AZFa	AZFb	AZFc	AZFd	
AZFa (Prox2), Sy84, Sy86				2 (AZFa)
	Sy127, Sy133, Sy134, RBMY	Sy157, Sy254, Sy255	Sy152, Sy153	6 (AZFb+AZFc+AZFd)
	RBMY	Sy157, Sy254, Sy255	Sy152, Sy153	1 (Kısmi AZFb+AZFc+AZFd)
	Sy127, Sy133, Sy134, RBMY			1 (AZFb)
		Sy157, Sy254, Sy255	Sy152, Sy153	13 (AZFc+AZFd)
Toplam				23

Çeşitli yapısal ya da sayısal kromozomal anomalilerin, Y kromozomu mikrolelesyonlarının, erkek infertilitesinin altta yatan bir nedeni olduğu açıktır. Y delesyonlarının ortaya konulması ayrıca diagnostik, prognostik ve koruyucu hekimlik olarak önemli bir parametredir [21]. Örneğin azospermik erkeklerde saptanabilecek komplet AZFa veya AZFb delesyonu, testiküler sperm elde edilmesi açısından negatif prognostik değer olarak yorumlanmaktadır. AZFd delesyonları ise hafif oligozoospermi ya da normal sperm sayısına rağmen anormal sperm morfolojisine neden olabilmektedir [13].

Sonuç olarak, çalışmamız, infertil erkek hastalara kromozom analizi ve Y kromozom mikrolelesyon testlerinin yapılmasının ve yardımcı üreme tekniklerini seçmeden önce bu testlerin sonuçlarının göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir. Elde edilen sonuçlar tedavi prognozunun belirlenmesi için önemlidir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

- Peterlin B, Kunej T, Sinkovec J, Gligorievska N, Zorn B. Screening for Y chromosome microdeletions in 226 Slovenian subfertile men. *Hum Reprod* 2002;17:17-24. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.1.17>
- Sargın CF, Berker Karaüzüm S, Manguoğlu E, et al. AZF microdeletions on the Y chromosome of infertile men from Turkey. *Ann Génét* 2004;47:61-68. <https://doi.org/10.1016/j.anngen.2003.09.002>
- Thielemans BF, Spiessens C, D'Hooghe T, Vanderschueren D, Legius E. Genetic abnormalities and male infertility. A comprehensive review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;81:217-225. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(98\)00194-8](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(98)00194-8)
- Alkibay T, Tunç L. Yardımcı üreme tedavilerinde sperm elde etme teknikleri. *Türk Fertilite Dergisi* 2002;10:35-39. Available at: <http://www.turkmedline.net/degilistes.php?journal=135>. Accessed January 20, 2021
- Vicdan A, Vicdan K, Günalp S, et al. Genetic aspects of human male infertility: the frequency of chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in severe male factor infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;117:49-54. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2003.07.006>
- Abdelmoula NB, Amouri A, Portnoi MF, et al. Cytogenetics and fluorescence in situ hybridization assessment of sex-chromosome mosaicism in Klinefelter's syndrome. *Ann Génét* 2004;47:163-175. <https://doi.org/10.1016/j.anngen.2003.08.024>

7. Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976;34:119-124. <https://doi.org/10.1007/BF00278879>
8. Küçükaslan AŞ, Bozok Çetintaş V, Altıntaş R, et al. İnfertil Türk erkeklerinde Y kromozomu mikrolezyonlarının saptanması. *Türk Üroloji Dergisi* 2013;39:170-174. <https://doi.org/10.5152/tud.2013.035>
9. Bor P, Hindkjaer J, Ingerslev HJ, Kolvraa S. Multiplex PCR for screening of microdeletions on the Y chromosome. *J Assist Reprod Genet* 2001;18:291-298. <https://doi.org/10.1023/a:1016618418319>
10. Fox MS, Reijo Pera RA. Male infertility, genetic analysis of the DAZ genes on the human Y chromosome and genetic analysis of DNA repair. *Mol Cell Endocrinol* 2001;184:41-49. [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(01\)00646-3](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(01)00646-3)
11. Tunç L, Polat F, Uluoğlu Ö, Bozkırlı İ. Nonobstrüktif azospermik erkeklerde testiküler sperm ekstraksiyonu ile testiküler patoloji sonuçlarına göre sperm elde etme oranları. *Türk Fertilite Dergisi* 2002;10:197-201. Available at: [https://jag.journalagent.com/androloji/pdfs/AND\\_18\\_65\\_118\\_125.pdf](https://jag.journalagent.com/androloji/pdfs/AND_18_65_118_125.pdf). Accessed January 20, 2021
12. Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, Tüttelmann F. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology* 2014;2:5-19. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00173.x>
13. Ceylan GG, Ceylan C, Elyas H. Genetic anomalies in patients with severe oligozoospermia and azospermia in eastern Turkey: a prospective study. *Genet Mol Res* 2009;8:915-922. <https://doi.org/10.4238/vol8-3gmr616>
14. Retief AE, Van Zyl JA, Menkveld R, Fox MF, Kotze GM, Brusnick J. Chromosome studies in 496 infertile males with a sperm count below 10 million/ml. *Hum Genet* 1984;66:162-164. <https://doi.org/10.1007/BF00286592>
15. Balkan M, Tekes S, Gedik A. Cytogenetic and Y chromosome microdeletion screening studies in infertile males with Oligozoospermia and Azoospermia in Southeast Turkey. *J Assist Reprod Genet* 2008;25:559-565. <https://doi.org/10.1007/s10815-008-9272-8>
16. Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, et al. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996;11:1-24. [https://doi.org/10.1093/humrep/11.suppl\\_4.1](https://doi.org/10.1093/humrep/11.suppl_4.1)
17. Matsuda T, Horii Y, Ogura K, Nonomura M, Okada K, Yoshida O. Chromosomal survey of 1001 subfertile males: incidence and clinical features of male with chromosomal abnormalities. *Hinyokika Kyo* 1992;38:803-809.
18. Pina Neto JM, Carrara RCV, Bisinella R, et al. Somatic cytogenetic and azospermia factor gene microdeletion studies in infertile men. *Braz J Med Biol Res* 2006;39:555-561. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2006000400017>
19. Chiang HS, Yeh SD, Wu CC, Huang BC, Tsai HJ, Fang CL. Clinical and pathological correlation of the microdeletion of Y chromosome for the 30 patients with azospermia and severe oligoasthenospermia. *Asian J Androl* 2004;6:369-375. Available at: <http://www.asiaandro.com/archive/1008-682X/6/369.htm>. Accessed January 20, 2021
20. Dohle GR, Halley DJJ, Van Hemel JO, et al. Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azospermia. *Hum Reprod* 2002;17:13-16. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.1.13>
21. Krausz C, Murci Quintana L, McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? *Hum Reprod* 2000;15:1431-1434. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.7.1431>

**Etik kurul onayı:** Çalışma 2016-2019 yıllarını kapsayan retrospektif bir çalışma olduğu için etik kurul onayı alınmamıştır.

#### **Yazarların makaleye olan katkıları**

D.K. ve B.Ş. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. A.İ.G. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemiştir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini D.K. ve B.Ş. yapmış. Makalenin tartışma bölümü D.K. tarafından yazılmış, K.K. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

## Akut apandisit nedeni ile opere edilen hastalarda bilgisayarlı tomografi ve laboratuvar değerlerinin analizi

### Analysis of computed tomography and laboratory indices in patients operated for acute appendicitis

Serkan Akbulut, Muhammet Arslan

Gönderilme tarihi:09.02.2021

Kabul tarihi:02.04.2021

#### Öz

**Amaç:** Negatif apendektomi oranını azaltmada hemogram parametreleri ve bilgisayarlı tomografinin (BT) etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Aralık 2015-Aralık 2017 tarihleri arasında apandisit ön tanısı ile ameliyat edilen 153 hasta yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik özellikleri, operasyon öncesi laboratuvar bulguları, karın BT sonuçları açısından retrospektif olarak incelenmiştir.

**Bulgular:** Apandisit ön tanısı ile opere edilen olguların ortanca yaşı 31 (18-76)'dir ve olguların %33,3'ü kadın, %66,7'si erkektir. Bu çalışmada negatif apendektomi oranı %15 (23/153) olarak saptanmıştır. Patoloji sonucu apandisit olan ve normal apendiks olan gruplar arasındaki beyaz küre, nötrofil sayısı, nötrofil lenfosit oranı, plateletkrit, nötrofil yüzdesi değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. Karın BT'nin apandisit için %95 güven aralığı ile sensitivitesi %97,0 (92,4-99,2), spesifitesi %86,4 (65,1-97,1), pozitif prediktif değeri (PPV) %97,7 (93,7-99,2), negatif prediktif değeri (NPV) %82,6 (64,1-92,7)'dir.

**Sonuç:** Akut apandisit cerrahlar tarafından en sık karşılaşılan, tanı konması en zor hastalıklardan biridir. Olgular hikâye, fizik muayene, laboratuvar sonuçları ve görüntüleme ile bir bütün olarak ele alınmalıdır. Negatif apendektomi oranlarının yüksek olduğu özellikle kadın hastalarda apandisit tanısında BT kullanılması faydalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Akut apandisit, negatif apendektomi oranı, bilgisayarlı tomografi, sensitivite, spesifisite.

Akbulut S, Arslan M. Akut apandisit nedeni ile opere edilen hastalarda bilgisayarlı tomografi ve laboratuvar değerlerinin analizi. Pam Tıp Derg 2021;14:626-631.

#### Abstract

**Purpose:** Evaluation of the efficacy of complete blood count (CBC) parameters and computed tomography (CT) for reduction of negative appendectomy rates was aimed.

**Materials and methods:** One hundred and fifty-three patients operated between December 2015-December 2017 with preliminary diagnosis of acute appendicitis are retrospectively evaluated for sociodemographic variables such as age, gender, preoperative laboratory findings, abdominal CT reports.

**Results:** Median age of the patients operated for preliminary diagnosis of acute appendicitis was 31 (18-76), 33.3% were females and 66.7% were males. Negative appendectomy rate was 15% (23/153). The difference of white blood cell, neutrophil count, neutrophil lymphocyte ratio, plateletcrit, neutrophil percentage values between appendicitis and normal appendix groups according to pathological reports were statistically significant. Abdominal CT results for acute appendicitis with 95% confidence interval was as; sensitivity 97.0% (92.4-99.2), specificity 86.4% (65.1-97.1), positive predictive value (PPV) 97.7% (93.7-99.2), negative predictive value (NPV) 82.6% (64.1-92.7).

**Conclusion:** Acute appendicitis is one of most encountered diseases by surgeons and is hard to diagnose. Cases should be evaluated by anemnesis, physical examination, laboratory findings and imaging as a whole. It is useful to use CT in the diagnosis of appendicitis especially in female patients with high negative appendectomy rates.

**Key words:** Acute appendicitis, negative appendectomy rate, computed tomography, sensitivity, specificity.

Akbulut S, Arslan M. Analysis of computed tomography and laboratory indices in patients operated for acute appendicitis. Pam Med J 2021;14:626-631.

Serkan Akbulut, Öğr. Gör. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cebeci Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: sarkhany@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-2043-2754>) (Sorumlu Yazar)

Muhammet Arslan, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: dr.marslan@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0001-5565-0770>)

## Giriş

Akut apandisit en sık acil karın cerrahisi nedenidir ve yaşam boyu apandisit olma riski %7'dir [1]. Akut apandisit tanısı klinik bir tanıdır ve hikâye, fizik muayene, laboratuvar parametreleri ve görüntüleme yöntemlerinin birlikte değerlendirilmesi gereklidir. Buna rağmen apandisit tanısı koymak zordur, bazen semptomlar ve bulgular tipik değildir [2]. Akut apandisit tanı ve tedavisinin erken yapılması önemlidir, çünkü gecikme halinde apandisit komplike bir hale gelebilir (gangrenöz veya perforasyonlu apandisit gelişimi), peritonite sebep olabilir ve bu da hastalığa bağlı morbidite ve mortalitede artışa neden olabilir. Ayrıca yanlış tanı konması da negatif apendektomiye neden olacaktır ve gereksiz operasyon morbidite ve mortaliteye sebep olabilir [3]. Yapılan çalışmalarda preoperatif radyolojik görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ile negatif apendektomi oranlarının (NAR) %20'den %5'e düştüğü bildirilmiştir [4]. Ayrıca malignite evrelemesinde ve tedaviye yanıtta veya inflamatuvar durumları değerlendirmek için hemogram parametrelerinin kullanıldığı çok sayıda çalışma yayınlanmıştır [3, 5].

Bu çalışmada tek cerrah tarafından akut apandisit ön tanısı ile opere edilen hastalarda retrospektif olarak negatif apendektomi oranının saptanması ve altın standart olan patoloji sonuçlarının incelenip, hemogram parametrelerinin, karın bilgisayarlı tomografi (BT) sonuçlarının negatif apendektomi oranlarını azaltmadaki etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve yöntem

Aralık 2015-Aralık 2017 tarihleri arasında, 3. basamak bir eğitim ve araştırma hastanesinde acil cerrahi nöbetleri esnasında aynı tek cerrah tarafından apandisit ön tanısı ile ameliyat edilen ve operasyon öncesi bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri değerlendirilen ardışık 153 hasta yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik özellikleri, operasyon öncesi laboratuvar bulguları, karın BT sonuçları açısından retrospektif olarak incelenmiştir. BT değerlendirilmesi apandisit olan hastalar, BT değerlendirmesinde apandisit tanısı konulmaması da Alvarado skor >7 olan hastalar acil operasyona alınmıştır. Hastanemizde acil şartlarında özellikle mesai

saatleri dışında karın USG'si yapılmadığı için akut karın ön tanısı olan bütün hastalarda radyolojik incelemeler rutin olarak iv kontrast kullanılarak 16 kesitli BT cihazı (Optima 520, GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA) ile yapılmıştır. Akut apandisit BT bulguları distandü lümen ile birlikte apendiks çapının 6 mm'den fazla olması, apendiks duvarında kalınlaşma ve kontrast tutulumu, periapendiküler inflamasyon bulguları (laterokonal fasya ve mezoapendiks kalınlaşması, çevre yağ doku kirlenmesi, çekal apeks kalınlaşması) apendiks çevresinde ekstraluminal sıvı, apse, flegmon, apendikolit olarak belirlenmiştir [6].

Bu çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındı (tarih: 14.11.2019, karar no: İ5-171-19).

Verilerin analizi SPSS 18.0 Windows (SPSS for Windows; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için ortanca (min maks) (İQR), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi ve Ki kare testi kullanıldı.  $P < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Apandisit ön tanısı ile opere edilen olguların ortanca yaşı 31 (18-76)'dir ve olguların %33,3'ü kadın, %66,7'si erkektir. Bu çalışmada negatif apendektomi oranı %15 (23/153) olarak saptanmıştır (Tablo 1). Kadınlardaki ve erkeklerdeki negatif apendektomi oranları sırası ile %25,4 (13/51) ve %9,8 (10/102)'dir. Patoloji sonucu apandisit olan ve normal apendiks olan gruplar arasındaki beyaz küre, nötrofil sayısı, nötrofil lenfosit oranı, plateletkrit, nötrofil yüzdesi değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 2). Patolojik inceleme sonucu apandisit olduğu belirlenen 130 hastanın 127'si, apandisit tespit edilmeyen 23 hastanın 4'ü BT ile apandisit tanısı almıştır. BT görüntüleme ile apandisit tanısı alan ancak patolojik incelemede apandisit tespit edilmeyen 4 hastanın BT incelemelerinde periapendiküler hafif inflamasyon ve serbest sıvı tespit edilmiştir. Karın BT'nin apandisit için %95 güven aralığı

ile sensitivitesi %97,0 (92,4-99,2), spesifitesi %86,4 (65,1-97,1), pozitif prediktif değeri (PPV) %97,7 (93,7-99,2), negatif prediktif değeri (NPV) %82,6 (64,1-92,7), doğruluğu 95,4 (90,8-98,1)'dir.

**Tablo 1.** Apandisit öntanısı ile opere edilen hastaların demografik ve klinik değerleri

Parametre	Değer
Yaş, ortanca (değer aralığı)	31 (18-76)
Cinsiyet (Kadın / Erkek)	51 (%33,3) / 102 (%66,7)
Patolojik tanı	
Normal appendiks, sayı (%)	23 (15)
Basit apandisit, sayı (%)	76 (49,7)
Komplike apandisit, sayı (%)	54 (35,3)

**Tablo 2.** Patoloji sonucu apandisit olan ve normal apendiks olan gruplar arasında sosyodemografik özelliklerin ve laboratuvar testlerinin karşılaştırılması

	Apandisit (n=130)	Normal apendiks (n=23)	p değeri
Yaş, yıl, (min-maks)	31,5 (18-76)	29,5 (18-47)	0,523
Beyaz küre (BK)(x10 <sup>9</sup> /L)	14,7 (6,4)	11,4 (4)	0,001
Plateletkrit (pct) (%)	0,25 (0,10)	0,29 (0,10)	0,041
Nötrofil sayısı (neu) (x10 <sup>9</sup> /L)	11,4 (6,2)	7,2 (5,7)	0,001
Nötrofil-lenfosit oranı (nlr)	5,5 (6,0)	3,3 (7,2)	0,034
Neu yüzdesi (%)	77,5 (14,2)	68,5 (24,5)	0,034
Cinsiyet dağılımı			0,010
Kadın (n=51)	38	13	
Erkek (n=102)	92	10	

## Tartışma

Hayat boyu apandisit riski erkeklerde %8,6, kadınlarda %6,7 olup, buna rağmen apendektomi olma riski erkeklerde kadınlara göre çok daha düşüktür (%12-%23), apendektomi ameliyatı sıklıkla 10 ve 30 yaş arasında yapılır ve erkek:kadın oranı aşağı yukarı 1,4:1'dir [1, 2]. Bizim çalışmamız yetişkin hasta grubunu içermektedir, ortanca yaş 31 (18-76) olarak bulunmuştur, apendektomi yapılan erkek:kadın oranı 2:1 olmasına rağmen negatif apendektomi yapılan olgular arasında erkek:kadın oranı 1:1,3'tür. Negatif apendektomi oranı kadınlarda 2,5 kat daha fazla saptanmıştır (%25 vs. %9,8).

Akut apandisit olma olasılığını belirlemek için hikâye, fizik muayene ve laboratuvar parametrelerini kullanan birçok skorlama

sistemi geliştirilmiştir. En sık kullanılan ve hakkında en fazla çalışma yapılan skorlama sistemleri Alvarado [7] ve Apandisit İnflamatuvar Cevap (AIR) [8] skorlama sistemleridir. Tanısal skorlama sistemlerinin sensitivite ve spesifisite ters ilişkilidir, apandisit olasılığını dışlamak için uygun cut-off değerleri verilebilir ama acil cerrahi gerektiren hastaları saptamada yüksek spesifitesi olan tanısal skorlama sistemi yoktur [2].

İki veya daha fazla inflamatuvar yanıt ile ilişkili laboratuvar değişkeni (beyaz küre, sedim, CRP, nötrofil sayısı, nötrofil yüzdesi) normal iken apandisit olma olasılığı düşüktür, doğal olarak iki veya daha fazla inflamatuvar yanıt ile ilişkili laboratuvar değişkeni artmışsa apandisit olma olasılığı artmaktadır [9]. Bizim çalışmamızda da patoloji sonucu apandisit olan ve normal

apendiks olan gruplar arasında beyaz küre, nötrofil sayısı ve yüzdesi, nötrofil lenfosit oranı, plateletkrit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Ama apandisit olan hastaları saptamada spesifitesi yüksek bir laboratuvar cut-off değeri yoktur [2].

Kanıt düzeyi düşük de olsa negatif apendektomi oranlarını azaltmak için USG, BT, MRG gibi görüntüleme yöntemlerinin kullanılabilmesi bildirilmiştir [10]. Ayrıca doğurganlık çağındaki kadınlarda pelvik inflamatuvar hastalık, sağ taraflı divertikülit, appendix epiploika torsiyonu, omental infarkt gibi ameliyat gerektirmeyen durumlar görüntüleme yöntemleri ile saptanabilir [2].

Apandisit olgularında hastalık yönetiminde ve negatif apendektomi oranlarını azaltmada görüntüleme kilit rol oynar [11, 12]. Hangi görüntüleme yöntemin kullanılacağına radyasyon maruziyetini dikkate almak gereklidir. BT görüntülemenin 12 gereksiz apendektomiye önlükken ek olarak bir kansere bağlı ölüme neden olacağı tahmin edilmektedir [13].

Avrupa Birliği (AB) ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) arasında da seçilen görüntüleme yöntemi ve akut apandisit yaklaşım arasında farklılıklar mevcuttur. AB'de preoperatif BT görüntüleme %12,9'dur ve BT görüntüleme özellikle yaşlı hastalarda kanser ekartasyonu, atipik ve gecikmiş durumlarda veya appendiküler kitle ve abse gibi durumlarda kullanılırken [14], ABD'de preoperatif görüntüleme yapılan hastaların %91'inde BT çekilmektedir [4]. Bizim ülkemizde merkezden merkeze farklılık göstermekle birlikte eğer yapılabiliyorsa ilk tercih USG'dir. Sürekli radyoloji uzmanı olmadığı için hastanemizde akut karın nedeni ile başvuran hastalarda radyolojik incelemeler rutin olarak iv kontrast kullanılarak 16 kesitli BT cihazı (Optima 520, GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA) ile yapılmaktadır. Akut apandisit tanısı için BT'de kontrast madde kullanımı (hem oral hem iv) tartışmalıdır. Bu konuda her merkez farklı protokoller uygulanmaktadır. Ancak oral kontrast madde kullanmanın akut apandisit tanısında sensitiviteyi değiştirmediği gösterilmiştir [15]. Bizde kurumumuzda akut apandisit ön tanılı hastalara sadece iv kontrast madde kullanarak BT çekimi yapıyoruz.

USG ve BT'nin sensitivitesi ve spesifitesi sırası ile %58-76, 95 ve %99, 84'tür [16]. Bizim çalışmamızda da BT'nin sensitivitesi %97,0, spesifitesi %86,4 negatif prediktif değeri %82,6 olarak bulunmuştur. BT'de apandisit saptanması operasyon kararı verilmesinde belirleyici olsa da apandisit saptanmaması tek başına gözlem veya taburculuk kararı verilmesinde yeterli değildir. Apandisit Skorlama Sistemleri ile BT görüntülemeyi karşılaştıran çalışmalarda da benzer sonuçlar saptanmıştır [6].

Akut apandisit primer olarak genç popülasyonun hastalığıdır, olguların %5-10'u yaşlılarda görülür. Yaşlılarda olgular gecikmiş ve atipik klinik prezentasyon ile karşımıza çıkmaktadır ve bu olgularda perforasyon ve intraabdominal abse görülme sıklığı daha yüksektir. BT'nin en büyük değeri yüksek spesifitesi ile negatif apendektomi oranını azaltmasıdır. Yaşlı nüfusta apandisit insidansı düşük olduğu için bu fayda nispeten düşüktür ama yaşlı popülasyonda klinik prezentasyon atipik olduğu için BT tanı koymada çok daha faydalıdır [17]. Ayrıca hemogram parametrelerinin de yaş ve cinsiyete göre farklı referans aralıkları olduğu akıld tutulmalıdır [18]. Bu çalışmaya katılan 60 yaş üstündeki hasta sayısı az olduğu için yaş gruplaması yapılmamıştır.

Bu çalışmada patolojik olarak apandisit olduğu saptanan 130 hastanın 127'si BT ile saptanabilmiştir ve patolojik olarak apandisit olmadığı belirlenen 23 hastanın 4'ünde BT pozitif bulgu vermiştir. BT ile pozitif bulgu vermeyip opere edilen ve patolojik olarak apandisit tanısı almayan 19 hasta Alvarado skoru >7 olduğu için opere edilmiştir.

Akut apandisit tablosu kendiliğinden gerileyebildiği için, hastalığın benign formunda BT'de yakalanan [19] ve operasyona alınana kadar geçen süre içinde regresyon olduğu için patoloji sonucu normal apendiks olan olgular olabilir. Ayrıca bu çalışma retrospektif olarak planlandığı için akut apandisit ön tanısı ile opere edilmeyen ve evine yollanan olgularla ilgili, BT'de apandisit için pozitif olan hastaların Alvarado skorları hakkında detaylı bilgi yoktur.

Sonuç olarak akut apandisit cerrahlar tarafından en sık karşılaşılan, tanı konması en zor hastalıklardan biridir. Olgular hikâye, fizik muayene, laboratuvar sonuçları ve görüntüleme



ile bir bütün olarak ele alınmalıdır. Negatif apendektomi oranlarının yüksek olduğu özellikle kadın hastalarda apandisit tanısında BT kullanılması faydalıdır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını bildirmektedirler.

### Kaynaklar

1. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Taxuee RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiol* 1990;132:910-925. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115734>
2. Di Saverio S, Birindelli A, Kelly MD, et al. WSES Jerusalem guidelines for diagnosis and treatment of acute appendicitis. *World J Emerg Surg* 2016;11:34. <https://doi.org/10.1186/s13017-016-0090-5>
3. Yigit Y, Yılmaz S, Ozbek AE, Karakayali O, Cetin B, Halhalli HC. Can platelet indices reduce negative appendectomy rates? *Cureus* 2019;11:e4293. <https://doi.org/10.7759/cureus.4293>
4. Florence M, Flum DR, Jurkovich GJ, et al. Negative appendectomy and imaging accuracy in the Washington state surgical care and outcomes assessment program. *Ann Surg* 2008;248:557-563. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318187aeca>
5. Karaca F, Afşar ÇU, Almali N, et al. The effect of pretreatment neutrophil/leucocyte ratio on survival in patients with locally advanced esophageal cancer receiving chemoradiotherapy. *Acta Medica Mediterr* 2017;33:905-911. [https://doi.org/10.19193/0393-6384\\_2017\\_6\\_144](https://doi.org/10.19193/0393-6384_2017_6_144)
6. Gunes Tatar I, Yılmaz KB, Sahin A, Aydin H, Akinci M, Hekimoglu B. Evaluation of clinical Alvarado scoring system and CT criteria in the diagnosis of acute appendicitis. *Radiol Res Pract* 2016;2016:6. <https://doi.org/10.1155/2016/9739385>
7. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med* 1986;15:557-564. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(86\)80993-3](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(86)80993-3)
8. Andersson M, Andersson RE. The appendicitis inflammatory response score: a tool for the diagnosis of acute appendicitis that outperforms the Alvarado score. *World J Surg* 2008;32:1843-1849. <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9649-y>
9. Hallan S, Åsberg A. The accuracy of C-reactive protein in diagnosing acute appendicitis—a meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:373-380. <https://doi.org/10.3109/00365519709084584>
10. Albiston E. The role of radiological imaging in the diagnosis of acute appendicitis. *Can J Gastroenterol* 2002;16:451-463. <https://doi.org/10.1155/2002/623213>
11. Jones RP, Jeffrey RB, Shah BR, Desser TS, Rosenberg J, Olcott EW. Journal Club: the Alvarado score as a method for reducing the number of CT studies when appendiceal ultrasound fails to visualize the appendix in adults. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:519-526. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.12864>
12. Dingemann J, Ure B. Imaging and the use of scores for the diagnosis of appendicitis in children. *Eur J Pediatr Surg* 2012;22:195-200. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1320017>
13. Nielsen JW, Boomer L, Kurtovic K, et al. Reducing computed tomography scans for appendicitis by introduction of a standardized and validated ultrasonography report template. *J Pediatr Surg* 2015;50:144-148. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.10.033>
14. Collaborative NSR. Multicentre observational study of performance variation in provision and outcome of emergency appendectomy. *Br J Surg* 2013;100:1240-1252. <https://doi.org/10.1002/bjs.9201>
15. Anderson SW, Soto JA, Lucey BC, et al. Abdominal 64-MDCT for suspected appendicitis: the use of oral and IV contrast material versus IV contrast material only. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1282-1288. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.2336>
16. Schuh S, Chan K, Langer JC, et al. Properties of serial ultrasound clinical diagnostic pathway in suspected appendicitis and related computed tomography use. *Acad Emerg Med* 2015;22:406-414. <https://doi.org/10.1111/acem.12631>
17. Hui TT, Major KM, Avital I, Hiatt JR, Margulies DR. Outcome of elderly patients with appendicitis: effect of computed tomography and laparoscopy. *Arch Surg* 2002;137:995-998. <https://doi.org/10.1001/archsurg.137.9.995>
18. Nah EH, Kim S, Cho S, Cho HI. Complete blood count reference intervals and patterns of changes across pediatric, adult, and geriatric ages in Korea. *Ann Lab Med* 2018;38:503-511. <https://doi.org/10.3343/alm.2018.38.6.503>
19. Andersson RE. The natural history and traditional management of appendicitis revisited: spontaneous resolution and predominance of prehospital perforations imply that a correct diagnosis is more important than an early diagnosis. *World J Surg* 2007;31:86-92. <https://doi.org/10.1007/s00268-006-0056-y>

**Etik kurul onayı:** Bu çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındı (tarih: 14.11.2019, karar no: İ5-171-19).

### Yazarların makaleye olan katkıları

S.A. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. S.A. ve M.A. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini S.A. ve M.A. yapmışlardır. Makalenin tartışma

bölümü S.A. tarafından yazılmış, M.A. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

## Evaluation of the impact of COVID-19 pandemia on pediatric urological operations and the number of outpatient clinic patients in a province with, the highest birth rate Turkey

*Türkiye'nin en yüksek doğum oranına sahip ilinde COVID-19 pandemisinin pediatrik ürolojik operasyonlar ve poliklinik hasta sayısına etkisinin değerlendirilmesi*

Eser Ördek, Mehmet Demir, İsmail Yağmur

Gönderilme tarihi:11.03.2021

Kabul tarihi:06.04.2021

### Abstract

**Purpose:** In this study, we aimed to investigate the effect of the COVID-19 pandemia on pediatric urology operations.

**Materials and methods:** Hospital records of pediatric patients who admitted to Harran University Medical Faculty Pediatric Urology Clinic during the pandemia period (19 March-22 December 2020) and pre-pandemia period (19 March-22 December 2019) and were operated with precautions were retrospectively analyzed. The number of outpatient clinic patients during and before the pandemia period, the number of operations and indications, and the types of surgery were compared. The names and numbers of surgical procedures are listed according to the European Association of Urology (EAU) priority classification.

**Results:** During the COVID-19 pandemia period, the number of pediatric patients admitted to the outpatient clinic was 2361, while it was 5214 in the same period before the pandemia. It was observed that the number of patients who admitted to the outpatient clinic decreased by 54.8% during the pandemia period. While the total number of pediatric operations was 316 during the pandemia period, it was 741 before the pandemia period. When the pandemia period was compared with the pre-pandemia period, a 58.4% reduction was observed in pediatric urology operations. The number of emergency operations was 69 during the pandemia period and 85 in the pre-pandemia period. During the pandemia period, the reduction in emergency operations was 18.8%. No complications were observed due to COVID-19 in any of the operated patients.

**Conclusion:** During the COVID-19 pandemia, it was observed that the number of pediatric urology outpatient clinic admissions and surgeries in our hospital decreased. In cases where urgent interventions were required, adequate precautions were taken, and surgical operations could be applied without any contamination and mortality.

**Key words:** Coronavirus, coronavirus disease 2019, pandemia hospital, pediatric urological surgery.

Ördek E, Demir M, Yağmur İ. Evaluation of the impact of Covid-19 pandemia on pediatric urological operations and the number of outpatient clinic patients in a province with, the highest birth rate Turkey. Pam Med J 2021;14:632-637.

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada COVID-19 pandemisinin pediatrik üroloji ameliyatlarına etkisini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Üroloji Kliniği'ne pandemi döneminde (19 Mart-22 Aralık 2020) ve pandemi öncesi dönemde (19 Mart-22 Aralık 2019) polikliniğe başvuran ve önlemler eşliğinde ameliyat edilen pediatrik hastaların hastane kayıtları retrospektif incelendi. Pandemi dönemi ve öncesi poliklinik hasta sayıları, ameliyat sayıları ve endikasyonları, ameliyat türleri karşılaştırıldı. Cerrahi prosedürlerin isimleri ve sayılar Avrupa Üroloji Derneği (EAU) öncelik sınıflandırmasına göre listelendi.

**Bulgular:** COVID-19 pandemisi döneminde polikliniğe pediatrik hasta başvuru sayısı 2361 iken pandemi öncesi aynı dönemde 5214 idi. Pandemi döneminde polikliniğe başvuran hasta sayısının %54,8 azaldığı görüldü. Pandemi döneminde toplam pediatrik ameliyat sayısı 316, pandemi dönemi öncesi 741 idi. Pandemi dönemi, pandemi öncesi ile karşılaştırıldığında pediatrik üroloji ameliyatlarında %58,4 azalma olduğu görüldü. Pandemi döneminde acil ameliyat sayısı 69, pandemi öncesi dönemde 85 idi. Pandemi döneminde acil ameliyatlardaki azalma %18,8 idi. Opere edilen hiçbir hastada COVID-19 nedeniyle komplikasyon izlenmedi.

**Sonuç:** COVID-19 salgını sırasında hastanemizdeki pediatrik üroloji poliklinik başvurusu ve ameliyat sayısının azalmış olduğu görüldü. Acil müdahalelerin gerekli olduğu olgularda yeterli önlemler alınarak, herhangi bir kontaminasyon ve mortalite olmaksızın cerrahi operasyonlarının uygulanabilirliği görüldü.

Eser Ördek, Arş. Gör. Harran University Faculty of Medicine Department of Urology, Sanliurfa, Turkey, e-mail: dr\_eseser@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0001-6737-4259>) (Corresponding Author)

Mehmet Demir, Ass. Prof. Harran University Faculty of Medicine Department of Urology, Sanliurfa, Turkey, e-mail: drdemir02@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-3618-0547>)

İsmail Yağmur, Ass. Prof. Harran University Faculty of Medicine Department of Urology, Division of Pediatric Urology, Sanliurfa, Turkey, e-mail: dr\_iyagmur@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-4208-5095>)

**Anahtar kelimeler:** Koronavirüs, koronavirüs hastalığı 2019, pandemi hastanesi, pediatrik ürolojik cerrahi.

Ördek E, Demir M, Yağmur İ. Türkiye'nin en yüksek doğum oranına sahip ilinde Covid-19 pandemisinin pediatrik ürolojik operasyonlar ve poliklinik hasta sayısına etkisinin değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2021;14:632-637.

## Introduction

The COVID-19 is a novel coronavirus disease caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). The COVID-19 outbreak started to spread around the world from the first day it appeared and was declared a pandemic by the World Health Organization on March 11, 2020 [1]. As of February 19, 2021, more than 216 countries have reported cases of this disease, causing approximately 109,997,288 diagnosed cases and over 2,435,145 deaths worldwide [2]. In Turkey, according to data from the Ministry of Health, since the first case was diagnosed on 11 of March 2020, 2624019 COVID-19 cases and 27.903 total deaths were reported by 19 of February 2021 [3]. The first corona virus cases have been seen on March 19, 2020 in Şanlıurfa province, which has the highest birth rate in Turkey. The COVID-19 pandemic has spread rapidly around the world, placing a huge strain on medical resources such as medical staff, hospital beds, and preventive health equipment. Turkey, to prevent the rapid spread of the virus infection and to control the outbreak since March 2020, began to receive a series of strict measures.

This pandemic affected not only individuals with COVID-19, but also individuals seeking treatment for other diseases in the country as well as all over the world. As in other diseases, it was observed that during the pandemic period, there was a decrease in hospital admissions for urological diseases and COVID-19 significantly affected people's behavior of admittance for urological condition [4, 5]. Considering the expert opinion of the EAU (European Association of Urology-European Association of Urology) panel of pediatric urology guides [6], and the studies published in the literature, it was planned to compare the surgical management of patients in the pediatric age group with the pandemic process and the pre-pandemic period. Thus, it was concluded that pediatric urology surgery would help predict future surgical needs by evaluating the current situation during and before the pandemic.

## Materials and methods

The first COVID-19 patient was reported in Turkey on March 11, 2020 and this date is considered the beginning of the pandemic. After approval was obtained from the Ministry of Health and our faculty ethics committee for the study (HRU 21/01/04) the data of pediatric patients who were admitted to our outpatient clinic during the pandemic period (19 March-22 December 2020) and pre-pandemic period (19 March-22 December 2019) at the Harran University Faculty of Medicine Pediatric Urology Clinic were retrospectively analyzed from the hospital registry system. The number of outpatient clinic patients during and before the pandemic period, the number of operations and indications, and the types of surgery were compared.

Patients who underwent surgical procedures during the pandemic were evaluated in 4 groups as low priority, medium priority, high priority, and emergency according to EAU recommendations. In addition to the surgical consent form, a preoperative COVID-19 information and consent form was signed for patients who underwent surgery during the pandemic process. Patients who were taken into emergency surgery without PCR testing were considered as COVID-19 (+) and operated in negative pressure operating room, taking all precautions. Priority cases were operated after COVID-19 PCR (-) was detected and an average of three days without symptoms passed. COVID-19 quarantine was applied to all patients, and it was recommended to quarantine at home for at least two weeks for possible hospital transition.

## Results

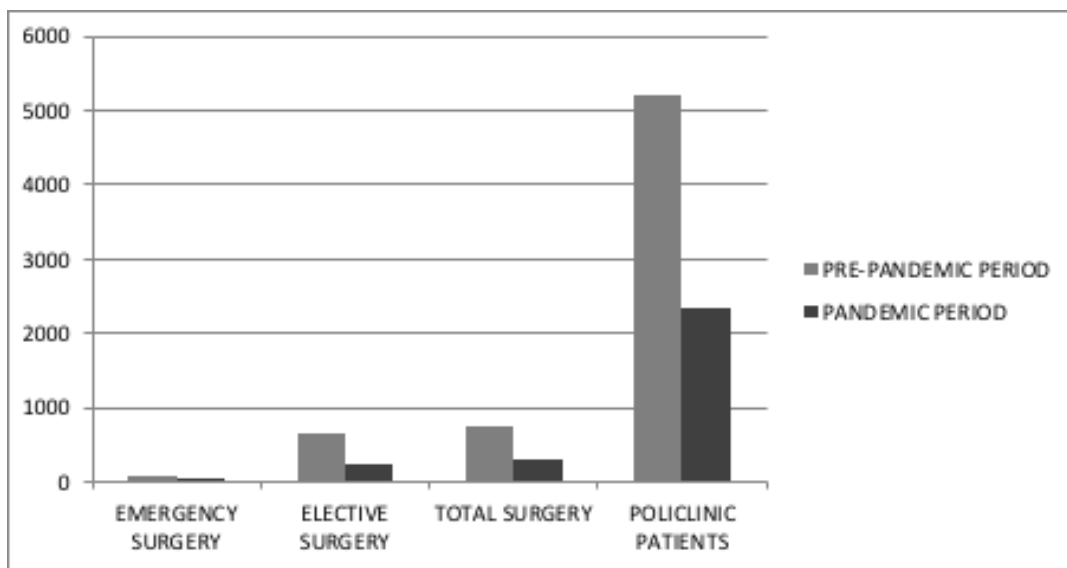
While the number of pediatric patients admitted to the outpatient clinic during the COVID-19 pandemic period was 2361, it was 5214 in the same period before the pandemic. It was observed that the number of patients who applied to the outpatient clinic decreased by 54.8% during the pandemic period. This reduction was observed for conditions that treatment could be delayed such as enuresis

nocturna, urinary incontinence, undescended testis, and hypospadias. During the COVID-19 pandemia period, the total number of pediatric procedures was 316 and 741 before the pandemia period. When compared with the pre-pandemia period, a 58.4% reduction was observed in pediatric urology surgeries. The number of emergency operations was 69 during the pandemia period and 85 in the pre-pandemia period. During the pandemia period, the reduction in emergency operations was found to be 18.8% (Figure 1).

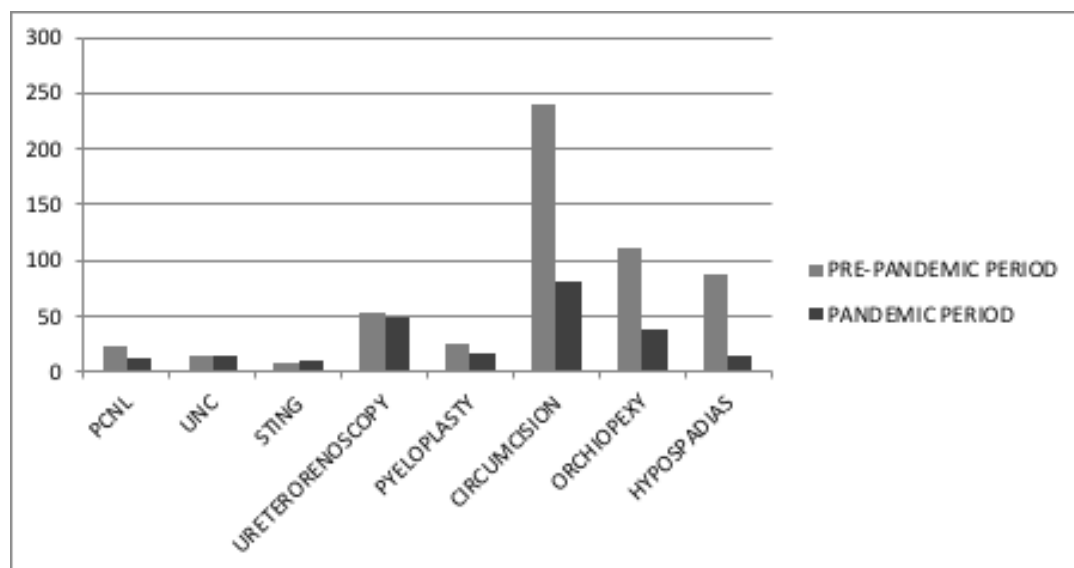
When the indications for surgery were examined, it was seen that the most significant

reduction was in non-emergency patients such as circumcision, undescended testis and hypospadias and with the least risk of organ loss. Surgical treatment rates of urgent diseases such as kidney stones, ureteral stones, vesicoureteral reflux and ureteropelvic junction stenosis, which can cause serious organ damage, were found to be similar during the pandemia period and before the pandemia (Figure 2).

In the study, no pediatric patient was found to have COVID-19 in the preoperative PCR tests. No complications were observed due to COVID-19 in any of the operated patients.



**Figure 1.** The number of surgery and outpatient clinic patients before and during the pandemic period



**Figure 2.** Comparison of the number of operations before and during the pandemic period (PCNL: percutaneous nephrolithotomy, UNC: ureteroneocystostomy)

## Discussion

First, cases of pneumonia of unknown cause were reported in Wuhan, China's Hubei province, in early 2020 [7]. Originally limited to only one part of China, the infection spread rapidly around the world due to its highly contagious nature and extensive transport facilities. This pandemic, called the new type of COVID-19, is a Coronavirus disease caused by the severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). The rapid spread of the disease has led to a global epidemic, with the infection of people of all ages residing in almost every country in the world [8].

Currently, 99% of the countries have encountered this virus [9]. The first case in Turkey, appeared in the March 11, 2020 when WHO declared COVID-19 a global pandemic, and the first death was reported on 17 March [10]. As the number of cases increased, almost all public hospitals were declared as pandemic hospitals. Except for emergency operations, all surgeries and patient examinations were postponed indefinitely.

In this epidemic, severe symptoms of infection are seen less frequently in children than in adults. In most reports published on COVID-19, mild to moderate symptoms such as fever, cough and runny nose have been described in children [11]. The prevalence of severe symptoms was higher in children younger than 5 years of age, especially those younger than 1 year [11]. Although most of the children are not seriously affected by COVID-19, due to the strict precautions taken during the pandemic period, patients' access of admission to hospitals and access to treatment have been affected. This policy, which is strictly applied in our country, has been implemented in almost all hospitals affected by the COVID-19 epidemic around the world, including Australia [12], Finland, other Scandinavian countries, and the United States (USA) [13].

In some studies, it has been revealed that COVID-19 significantly affects the surgical care-seeking behavior of people around the world [4, 5, 14]. Although this situation needed further analysis, it is attributed to three possible reasons: The first is that some surgeries have decreased due to the strict precautions implemented by the countries. These strict measures include

staying at home, avoiding unnecessary outdoor activities, traveling only for work, and providing necessary healthcare. Reduced outdoor activity and restricted travel can contribute to a reduced incidence of surgical emergencies. The second may be that their parents delay treatment with concerns of coronavirus transmission. The third may be the cancellation of elective surgeries in hospitals during the pandemic to reduce the risk of COVID-19 transmission and to make room for coronavirus patients [15].

In a retrospective study conducted in China, it was reported that during the COVID-19 epidemic, 62.86% less pediatric patients were admitted to the hospital and operated on compared to the year earlier [15]. In the same study, it was observed that the number of pediatric emergencies was also greatly affected by COVID-19, dropping from 90.14 to 67.86 per week ( $p < 0.05$ ). Similar studies have shown that the COVID-19 pandemic affects pediatric surgery services in general [16, 17]. In our study, it was observed that the patients who admitted to the pediatric urology outpatient clinic during the pandemic period decreased by 54.8% compared to the pre-pandemic period.

EAU guidelines panel determined 4 separate stages in the management of clinical and surgical results of the COVID-19 pandemic for pediatric urology patients, and in the first and second stages, benign scrotal and penile diseases (circumcision, undescended testis, hydrocele, inguinal hernia, hypospadias, etc.), non-obstructive urolithiasis diagnoses are included. In line with the recommendations of the panel, a high recommendation opinion was made to reduce surgical approaches and delay the procedures in such diseases in the first and second stages. In the third and fourth stages, urolithiasis, PUV (posterior urethral valve), progressive differential function loss or ureteropelvic junction obstruction with severe symptoms, paraphimosis and oncological cases (Wilm's tumor, malign testicular tumors) are included, which cause obstruction and recurrent febrile infection. In this group of diseases, it is recommended not to postpone surgical intervention, considering that the delay will cause irreversible disease progression or organ damage [6].

In our clinic, patient treatments were planned and managed in line with EAU recommendations.

Compared to the pre-pandemia period, pediatric urological procedures decreased by 58.4% and emergency operations by 18%. We observed that the most significant reduction rate was in non-emergent diseases such as circumcision, undescended testis and hypospadias, which can be deferred. The data showed decreasing trends in elective surgical cases and the number of outpatient admittance, while the number of emergency procedures was not significantly affected by the pandemia. This decline in the number of outpatients and surgeries may be related to the delay of elective surgery to ensure adequate hospital capacity to respond to rapid increases in COVID-19 cases and to reduce the risk of nosocomial transmission of COVID-19 infection. However, while performing such applications, it should be considered that delaying surgical treatments for time sensitive and emergency diseases in children may affect their growth, development, and quality of life.

The impact of surgical treatment on the susceptibility to COVID-19 or the severity of existing symptoms is not yet known. Therefore, it will be beneficial to use regional or local anesthesia as much as possible to minimize the need for mechanical ventilation [18]. This also limits the use of mechanical ventilators and other potentially scarce intensive care equipment. However, almost all patients in the pediatric age group are operated under general anesthesia. Therefore, this situation should be taken into consideration while planning.

In the safety precautions panel of the EAU guideline for pediatric urology personnel, it was recommended that healthcare workers should be divided into 2 teams to be prepared for the risk of infection and to work in rotation in hospitals [19, 20]. In our clinic, 2 separate surgical and outpatient clinic examination teams were formed in line with the panel recommendations, to ensure that emergency surgery and outpatient services were not interrupted in case of possible intra-clinical infection. However, despite all the precautions, 1 faculty member, 2 research assistants, 3 service nurses, 1 clinic staff had COVID-19 infection during the pandemia period.

This study contains some limitations in terms of being retrospective and single centered. It is predicted that conducting multi-center studies with a higher number of patients will be beneficial.

As a result, the decrease in the number of pediatric urology outpatient clinic admissions and surgeries in our hospital during the COVID-19 outbreak shows that this outbreak affects not only COVID-19 patients, but also pediatric patients seeking diagnosis and treatment for urological conditions. However, the study has shown that surgical operations can be performed by taking precautions without any transmission and mortality during the pandemia in emergency cases and diseases that may cause irreversible disease progression or organ damage. It cannot be predicted how long this pandemia will continue. Due to this uncertainty, elective surgeries, non-invasive interventions, and patient examinations should only be performed in a controlled manner by taking precautions.

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

## References

1. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, et al. World health organization declares global emergency:a review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg* 2020;76:71-76. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2020.02.034>
2. World Health Organization. WHO timeline-COVID-19. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/detail/08-04-2020-who-timeline-covid-19>. Accessed May 21, 2020
3. TR ministry of health, general directorate of public health. COVID-19 (SARS-CoV-2 Infection) Guideline Scientific Committee Study. Available at: [https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19\\_Rehberi.pdf](https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf). Accessed May 21, 2020
4. Madanelo M, Ferreira C, Nunes Carneiro D, et al. The impact of the COVID- 19 pandemic on the utilization of emergency urological services. *BJU Int* 2020;126:256-258. <https://doi.org/10.1111/bju.15109>
5. Porreca A, Colicchia M, D'Agostino D, et al. Urology in the time of coronavirus: reduced access to urgent and emergent urological care during the coronavirus disease 2019 outbreak in Italy. *Urol Int* 2020;104:631-636. <https://doi.org/10.1159/000508512>
6. Clinical and surgical consequences of the COVID-19 pandemic for patients with pediatric urological problems. Statement of the EAU guidelines panel for paediatric urology, March 30 2020 *Journal of Pediatric Urology* 2020;16:284-287. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2020.04.007>
7. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

8. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199-1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
9. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed May 21, 2020
10. TC Ministry of Health Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Available at: <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/>. Accessed May 21, 2020
11. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020;109:1088-1095. <https://doi.org/10.1111/APA.15270>
12. Australia Government. Available at: <https://www.health.nsw.gov.au/Infectious/covid-19/Pages/elective-outpatient>. Accessed June 6, 2020
13. Davenport M, Pakarinen MP, Tam P, et al. From the editors: the COVID-19 crisis and its implications for pediatric surgeons. *J Pediatr Surg* 2020;55:785-788. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.04.009>
14. Puliatti S, Eissa A, Eissa R, et al. COVID-19 and urology: a comprehensive review of the literature. *BJU Int* 2020;125:7-14. <https://doi.org/10.1111/bju.15071>
15. Wei Y, Yu C, Zhao TX, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on pediatric operations: a retrospective study of Chinese children. *Italian Journal of Pediatrics* 2020;46:155. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00915-3>
16. Wulkan ML. Pediatric surgery in the time of COVID-19. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2020;30:355. <https://doi.org/10.1089/lap.2020.29031.mlw>
17. Polites SF, Azarow KS. Perspectives on pediatric appendicitis and appendectomy during the SARS-CoV-2 pandemic. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2020;30:356-357. <https://doi.org/10.1089/lap.2020.0197>
18. Ficarra V, Novara G, Abrate A, et al. Urology practice during COVID-19 pandemic. *BJU Int* 2020;89:264-268. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.20.03846-1>
19. Brindle M, Gawande A. Managing COVID-19 in surgical systems. *Ann Surg* 2020;272:1-2. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003923>
20. American College of Surgeons Committee on Trauma. Maintaining Trauma center access and care during the COVID-19 pandemic: guidance document for Trauma medical directors. 2020. Available at: <https://www.facs.org/quality-programs/trauma/maintaining-access>. Access Apr 10, 2020

### Contributions of the authors to the article

E.Ö. set up the main idea and hypothesis of the study. M.D. developed the theory and edited the material method section. The evaluation of the data in the results section was carried out by E.Ö. and M.D. The discussion part of the article was written by E.Ö. and it was reviewed and approved by İ.Y. after making the necessary corrections. In addition, all authors discussed the entire study and approved its final version.

**Ethics committee approval:** Harran University Clinical Research Ethics Committee, (date: 04/01/2021 and number: 21/01/04).



## Ailesel akdeniz ateşi ön tanılı hastalarda *MEFV* mutasyonlarının gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ve yeni nesil dizileme ile karşılaştırmalı analizi-tek merkez deneyimi

*Comparative analysis of MEFV mutations in patients with familial mediterranean fever by real time polymerase chain reaction and next generation sequencing-single center experience*

Onur Tokgün, Samet Türel, Pervin Elvan Tokgün, Taner Durak, Nedim Karagenc, Aydın Demiray, Hakan Akça

Gönderilme tarihi:30.03.2021

Kabul tarihi:15.04.2021

### Öz

**Amaç:** Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), Akdeniz kökenli popülasyonlarda sıklıkla görülen otoinflamatuvar bir hastalıktır. *MEFV* genindeki mutasyonların, FMF'nin gelişiminin temelini oluşturduğu saptanmıştır. Bu nedenle, bu çalışmada *MEFV* mutasyonlarının tespitinde yeni nesil dizileme ve polimeraz zincir reaksiyonu yöntemlerinin olası farklılıklarını araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Bu çalışma 01.08.2018-12.03.2020 tarihleri arasında toplanan örnekler üzerinde Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. *MEFV* mutasyon analizleri, yeni nesil dizileme ve polimeraz zincir reaksiyonu yöntemleri kullanılarak yapılmıştır. Yeni nesil dizileme analizleri sonucunda saptanan *MEFV* varyantlarının analizi Sophia DDM 5.2.1® platformu kullanılmıştır.

**Bulgular:** *MEFV* mutasyon analizleri 341 FMF ön tanılı hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Polimeraz zincir reaksiyonu sonuçlarına göre, hastaların 227'sinde (227/341) herhangi bir *MEFV* mutasyonu saptanmamış iken 114 hastada yalnızca bir heterozigot mutasyonun varlığı tespit edilmiştir. Allel sayıları ve frekansları değerlendirildiğinde, en sık saptanan varyantlar sırasıyla M694V (46/341), E148Q (45/341), M680I (12/341), V726A (6/341) ve P369S (5/341) olmuştur. Ayrıca, 41 hastada polimeraz zincir reaksiyon analizinden farklı olarak yeni nesil dizileme ile yeni mutasyonlar saptanmıştır.

**Sonuç:** Mevcut çalışmanın sonuçları, NGS analizinin nadir *MEFV* varyantlarının yanı sıra FMF hastalarında sıklıkla gözlenen *MEFV* varyantlarının etkin bir şekilde tespit edilmesine olanak sağladığını göstermektedir. Özetle, hekimlere, moleküler tanı ve genetik test sonuçlarının hastalığın ilerlemesi ile ilişkisini belirlemek için yeni nesil dizileme gibi kapsamlı moleküler testler yapmanın gerekliliğini önermekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** FMF, *MEFV*, yeni nesil dizileme, gerçek zamanlı PZR.

Tokgün O, Türel S, Tokgün PE, Durak T, Karagenc N, Demiray A, Akça H. Ailesel akdeniz ateşi ön tanılı hastalarda *MEFV* mutasyonlarının gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ve yeni nesil dizileme ile karşılaştırmalı analizi-tek merkez deneyimi. Pam Tıp Derg 2021;14:638-644.

### Abstract

**Purpose:** Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autoinflammatory disease which is frequently seen in populations of Mediterranean origin. Mutations in the *MEFV* gene were found to underlie the development of FMF. Therefore, in this study we aimed to investigate the possible differences of next generation sequencing and polymerase chain reaction methods for the detection of *MEFV* mutations.

Onur Tokgün, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: otokgun@pau.edu.tr (<https://orcid.org/0000-0003-0537-9032>) (Sorumlu Yazar)

Samet Türel, Biyolog, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: sturel@pau.edu.tr (<https://orcid.org/0000-0003-2282-5938>)

Pervin Elvan Tokgün, Biyolog, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: parsian@pau.edu.tr (<https://orcid.org/0000-0001-9025-4140>)

Taner Durak, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: tdurak@pau.edu.tr (<https://orcid.org/0000-0001-6143-1670>)

Nedim Karagenc, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: nkaragenc@pau.edu.tr (<https://orcid.org/0000-0002-8255-6621>)

Aydın Demiray, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: ademiray@pau.edu.tr (<https://orcid.org/0000-0002-3343-0184>)

Hakan Akça, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: hakca@pau.edu.tr (<https://orcid.org/0000-0002-9477-8571>)

**Materials and methods:** This study was carried out in Pamukkale University Hospital Department of Medical Genetics on samples collected between 01.08.2018-12.03.2020. *MEFV* mutation analysis was performed by using next generation sequencing and polymerase chain reaction methods. Sophia DDM 5.2.1® platform was used for the detection of the *MEFV* variants by next generation sequencing analysis.

**Results:** *MEFV* mutation analyses were performed on 341 FMF pre-diagnosed patients. According to polymerase chain reaction results, two hundred and twenty-seven (227/341) of patients had no detectable *MEFV* mutations and 114 patients had only one heterozygous mutations. When allele numbers and frequencies were evaluated, the most frequently detected variants were M694V(46/341), E148Q(45/341), M680I(12/341), V726A(6/341) and P369S(5/341), respectively. Additionally, new mutations in 41 patients have been observed with next generation sequencing in discordance with polymerase chain reaction analysis.

**Conclusion:** The results of the current study suggest that NGS analysis enable efficient detection of rare *MEFV* variants as well as the *MEFV* gene variants frequently observed in FMF patients. Finally, we recommend the physicians the necessity of running molecular tests to identify the exact genotype, and its correlation with disease progression.

**Key words:** FMF, *MEFV*, next generation sequencing, real time PCR.

Tokgun O, Turel S, Tokgun PE, Durak T, Karagenc N, Demiray A, Akca H. Comparative analysis of *MEFV* mutations in patients with familial mediterranean fever by real time polymerase chain reaction and next generation sequencing-single center experience. Pam Med J 2021;14:638-644.

## Giriş

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF), özellikle Türkler, Araplar, Yahudiler ve Ermeniler gibi Akdeniz toplumlarını etkileyen çoğunlukla otozomal resesif kalıtım modeli gösteren bir hastalıktır (MIM 249100) [1, 2]. Bu popülasyonlardaki taşıyıcılık oranları 6'da 1'e kadar çıkabilmektedir. FMF, görünürde sebepsiz ateş atakları, karın veya göğüs ağrısı ve artrit ile karakterize otoinflamatuar bir hastalıktır [3]. Profilaktik kolşisin tedavisi genellikle böbrek yetmezliğine ve diğer organ hasarına yol açabilen amiloidozu önlemek için tercih edilmektedir. Hastalığa, pyrin'i (veya marenostin) kodlayan *MEFV* genindeki mutasyonlar neden olmaktadır [4]. Pyrin'in polimorfonükleer hücrelerde inflamasyonun alt düzenleyicisi olarak rol oynadığı öngörülmektedir. FMF aktivitesi olan hastalarda üretilen çeşitli pyrin formları, nötrofil aktivasyonunun uygunsuz şekilde tetiklenmesine ve kontrolsüz interlökin-1 (IL-1) salınımına neden olarak, periton, plevra ve eklemlerde inflamasyon epizodlarına yol açmaktadır. Klinik görünümdeki varyasyon ve amiloidoz gelişimi, *MEFV* mutasyonlarına bağlı olarak değişebilmektedir [5, 6].

FMF'den sorumlu olan *MEFV* geni 1997'de pozisyonel klonlama yöntemi ile tanımlanmıştır. *MEFV* geni 16p13.3 lokasyonunda yer alır ve 10 ekzon ile 781 kodondan oluşmaktadır [7]. *MEFV* geninde yaklaşık olarak 400 adet tanımlanmış mutasyon bulunmaktadır. Bu, mutasyonların çoğu, 680 ve 761 amino asitleri arasında yer alan ekzon 10'da bulunmaktadır.

Ekzon 10'da görülen M694V, V726A, M694I ve M680I mutasyonları ve ekzon 2'de gözlenen E148Q mutasyonları yaklaşık olarak hastaların %80'inde görülmektedir [8]. FMF'in tipik semptomları homozigot ya da bileşik heterozigot M694V veya M680I mutasyonu görülen olan hastalarda daha şiddetli görülmektedir [9]. E148Q veya V726A mutasyonları daha hafif bir klinik seyir ile ilişkilendirilmiştir.

*MEFV* geninde saptanan mutasyonların sayısı, kullanılan tetkik yönteminin tarihsel gelişimi ile doğru orantılıdır. Geçmiş yıllarda tercih edilen RFLP ve strip bazlı test yöntemleri yeni *MEFV* mutasyonlarını saptayabilmek açısından yeterli olmamaktadır. Öte yandan, *MEFV* mutasyonlarını analiz eden laboratuvarlarda genellikle önceden bahsedilen ve sık gözlemlendiği bilinen 5 mutasyonu taramaya yönelik (pirosekans ve PZR tabanlı) teknolojilerdir. Farklı klinik seyre sahip hastalarda olası farklı mutasyonların tanımlanmasının tanı koyma ve alternatif tedavi stratejileri üretilmesi noktasında katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, sık gözlenen beş *MEFV* mutasyonundan başka olası yeni mutasyonları saptayabilmek amacıyla *MEFV* tüm gen yeni nesil dizileme (NGS) teknolojisinin kullanılması önemli bir gelişmedir. Bu bilgiler doğrultusunda, gerçekleştirdiğimiz çalışmada gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile sık gözlenen 5 mutasyonun taramasının yapıldığı ve homozigot veya bileşik heterozigot mutasyon taşımayan bireylerde *MEFV* geni NGS ile analiz edilmiştir. PZR yönteminden

elde edilen veriler ile NGS verileri kıyaslanarak mutasyon saptanmasında olası yöntemsel farklılıklar ortaya konması amaçlanmıştır. Öte yandan, *MEFV* genini taradığımız 341 adet hastada gözlenen mutasyonların türleri ve frekansları analiz edilecektir.

### Gereç ve yöntem

Bu çalışma, 2018 Ocak-2020 Mayıs ayları arasında Pamukkale Üniversitesi Hastanesine karın ağrısı, eklem ağrısı ve ateş vb şikâyetlerle başvuran ve FMF ön tanısı ile *MEFV* genetik testi gerçekleştirilen 341 adet hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmadır. Gerçekleştirilecek genetik test öncesi tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formunu okuyup imzalamaları istenmiş ve çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Kan örnekleri alınan hastalardan ilk olarak PZR yöntemi ile M694V, E148Q, V726A, M680I ve P369S mutasyonları analiz edildi. Bu analiz sonucunda homozigot veya bileşik heterozigot mutasyon taşımayan bireylere NGS analizi ile tüm gen analizi gerçekleştirildi.

### MEFV mutasyon analizi

Hastalardan alınan tam kan (2-5 ml) etilendiamintetraasetik asit içeren tüplerde toplandı. Periferik kan hücrelerinden genomik deoksiribonükleik asit (DNA), üreticinin talimatlarına göre QIAamp Kan Kiti (QIAGEN GmbH, Hilden, Almanya) kullanılarak izole edildi. İzole edilen DNA örneklerinden M694V, E148Q, V726A, M680I ve P369S mutasyonlarına ait mutant problemleri içeren miks ile yabancı tip genotipe ait problemleri içeren miksler (Genmark, Türkiye) kullanılarak allel spesifik gerçek zamanlı PZR (ASO) reaksiyonu gerçekleştirildi. Kit içerisinde mutasyon analizleri için FAM işaretli problemler kullanılmıştır. PZR analiz sonuçları, her bir kuyucuktaki amplifikasyon ve erime eğrisi sıcaklıklarına göre analiz edilmiştir.

NGS ile *MEFV* mutasyonu taranması, FMF MASTR Dx Assay (Multiplicom) kiti kullanılarak, Illumina MiSeq® platformunda gerçekleştirildi. Bu yöntem ile ekzon- intron birleşim bölgeleri de dahil olmak üzere *MEFV* genine ait tüm kodlayan diziler analiz edilmiştir. Dizileme işlemi sonrası elde edilen sekans verileri "Sophia DDM 5.2.1®" analiz programı kullanılarak "hg19 insan

genomu" ile karşılaştırılmıştır. In silico analiz, yeni mutasyonlar için Clinvar, PolyPhen-2, SIFT, 1000 Genomes, GnomAD ve Mutation Taster kullanılarak gerçekleştirildi. INFEVERs veritabanına göre *MEFV* varyantları, mutasyon veya polimorfizm olarak tanımlanmıştır.

### İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS sürüm 19.0 yazılımı (SPSS Inc., ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Yaygınlık oranları yüzde olarak ifade edilmiştir.

### Bulgular

341 adet FMF ön tanılı olguda gerçekleştirilen ve 5 adet *MEFV* (M694V, E148Q, V726A, M680I ve P369S) mutasyonunun tarandığı PZR reaksiyonu sonucunda 229 adet bireyde herhangi bir *MEFV* mutasyonu saptanmamış iken 114 adet bireyde 1 adet heterozigot mutasyonun varlığı tespit edilmiştir. Bu nedenle, 341 adet örnekte *MEFV* tüm gen analizi gerçekleştirilmiştir. Gerçek zamanlı PZR ve NGS ile saptanmış olan tüm mutasyon/polimorfizm'ler hakkında detaylı moleküler ve klinik sınıflandırmaya dair bilgiler Tablo 1'de verilmiştir. Gerçek zamanlı PZR ile Saptanan heterozigot mutasyonlar gözlenme sıklıklarına göre sırasıyla M694V(46/341), E148Q(45/341), M680I(12/341), V726A(6/341) ve P369S(5/341) olarak gözlenmiştir (Tablo 2).

NGS sonuçlarını M694V, E148Q, V726A, M680I ve P369S varyantları açısından değerlendirdiğimizde PZR ile 1 adet heterozigot mutasyon gözlenen 114 bireyin 106'sında aynı heterozigot mutasyon sekanslama ile de okunmuştur. NGS analizi sonucu heterozigot ya da homozigot olarak saptanmış olan mutasyonların sayıları Tablo 3'te verilmiştir. Öte yandan, 8 adet bireyde ise gerçek zamanlı PZR ile herhangi bir mutasyon saptanmamış iken NGS analizi ile 1'er adet heterozigot mutasyon taşıdıkları saptanmıştır. Ayrıca, 1 olguda ise PZR ile gözlenen E148Q heterozigot mutasyonu NGS analizi ile saptanmamıştır. NGS analizi tüm gen dizileme verilerini içerdiği için belirtilen 5 mutasyon dışında farklı mutasyonların varlığı da tespit edebilmektedir. NGS analizi sonucunda 1 hastada E148Q/M694V/P369S üçlü heterozigot mutasyonu saptanmıştır. NGS analizi ile saptanan yeni mutasyonlar arasında en sık gözlenen değişim R202Q varyantıdır.

**Tablo 1.** Saptanan mutasyon/polimorfizm'ler hakkında detaylı moleküler ve klinik sınıflandırmaya dair bilgiler

Varyant	Ekzonik Lokasyon	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	ACMG Sınıflama
M694V	10	c.2080A>G	p.Met694Val	Patojenik
V726A	10	c.2177T>C	p.Val726Ala)	Patojenik
M680I	10	c.2040G>A	p.Met680Ile	Patojenik
R761H	10	c.2282G>A	p.Arg761His	Patojenik
A744S	10	c.2230G>T	p.Ala744Ser	Patojenik
K695R	10	c.2084A>G	p.Lys695Arg	Klinik önemi belirsiz
K712Q	10	c.2134A>C	p.Lys712Gln	Klinik önemi belirsiz
I591T	9	c.1772T>C	p.Ile591Thr	Klinik önemi belirsiz
S503C	5	c.1508C>G	p.Ser503Cys	Potansiyel Patojenik
P369S	3	c.1105C>T	p.Pro369Ser	Klinik önemi belirsiz
R408Q	3	c.1223G>A	p.Arg408Gln	Klinik önemi belirsiz
G304R	2	c.910G>A	p.Gly304Arg	Potansiyel Patojenik
E148Q	2	c.442G>C	p.Glu148Gln	Klinik önemi belirsiz
L110P	2	c.329T>C	p.Leu110Pro	Klinik önemi belirsiz
S166L	2	c.497C>T	p.Ser166Leu	Klinik önemi belirsiz
S141I	2	c.422G>T	p.Ser141Ile	Klinik önemi belirsiz
Asn256Arg	2	c.761_764dup	p.Asn256Argfs*70	Klinik önemi belirsiz
R157L	2	c.470C>T	p.Pro157Leu	Klinik önemi belirsiz

**Tablo 2.** Gerçek zamanlı PZR ile analiz edilen varyantların frekansları

	M694V	E148Q	V726A	M680I	P369S
Heterozygous	13,49	13,20	1,76	3,52	1,47

R202Q varyantı 97 olguda heterozigot 10 olguda ise homozigot olarak gözlenmiştir. Bu varyant literatürde Türk toplumlarında M694V'den daha fazla sıklıkta gözlenen bir polimorfizm olduğu bilinmektedir. Diğer yeni gözlenen mutasyonlar arasında G304R varyantı ise 9 bireyde heterozigot olarak saptanmıştır. NGS analizi ile yeni saptanan varyantlar Tablo 3'de sayıları ile birlikte verilmiştir. Yöntemsel olarak kıyaslandığında NGS analizlerinin *MEFV* mutasyonlarını saptayabilme açısından istatistiksel anlamda daha güvenli bir test olduğu gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). S166L varyantı ise homozigot olarak sadece bir hastada gözlenmiş nadir varyantlar arasındadır. Ayrıca 2'şer olguda nadir gözlenen A744S ve K695R mutasyonları heterozigot olarak gözlenmiştir. Nadir olarak gözlenen varyantlar arasında yer alan S141I, E148Q ile bileşik heterozigot olarak bir hastada saptanmıştır. Bir olguda nadir gözlenen ASN256ARG varyantı, G304R varyantı ile bileşik heterozigot olduğu saptanmıştır. R202Q polimorfizmi gözlenen bireyleri dahil etmezsek NGS analizi sonucunda 37 bireyde PZR ile analiz edilen M694V, E148Q, V726A, M680I ve P369S varyantları dışında bir varyant tespit edilmiştir. Ayrıca, 7 olguda L100P/

E148Q varyantlarının ve 6 olguda ise G304R/ M694V varyantlarının bileşik heterozigot olarak buldukları saptanmıştır.

### Tartışma

FMF, otozomal resesif geçişli bir sistemik hastalıktır ve Akdeniz ırklarında özel bir eğilim göstermektedir. *MEFV* geni alel sıklığında etnik farklılıklar olduğu literatürde bilinmektedir. Başta Orta Anadolu olmak üzere bazı coğrafi bölgelerde FMF sıklığının yaklaşık %1 olduğu ve genel yaygınlığının ise %0,1 civarında olduğu bildirilmektedir [10]. *MEFV* geninin FMF hastalığının patogenezinin sorumlu gen olması nedeniyle bu gen üzerinde gerçekleştirilen moleküler analizler tanı açısından oldukça önem arz etmektedir. Moleküler tanı yöntemlerinde gün geçtikçe hızla ilerleyen teknoloji sayesinde ortaya çıkan yenilikler hastalığın patogenezi ile ilişkili olabilecek yeni varyantların tanımlanmasına imkân sağlamaktadır. Moleküler tanı açısından kullanılan yöntemin özgüllüğü ve güvenilirliği elde edilecek verilerin kliniğe yansımalarının yorumlanmasında oldukça önemlidir. Bu nedenle, gerçekleştirilen çalışmada sık

**Tablo 3.** NGS analizi ile saptanan yeni varyantlar

	Homozygous	Heterozygous
<b>M694V</b>		45
<b>E148Q</b>	1	44
<b>V726A</b>		6
<b>M680I</b>		11
<b>P369S</b>		4
<b>K712Q</b>		4
<b>R202Q</b>	10	97
<b>L110P</b>		8
<b>E230K</b>		4
<b>S141I</b>		2
<b>I591T</b>		3
<b>S503C</b>		3
<b>R761H</b>		4
<b>G304R</b>		9
<b>ASN256ARG</b>		1
<b>S166L</b>	1	
<b>R157L</b>		2
<b>R408Q</b>		2
<b>K695R</b>		2
<b>A744S</b>		2

gözlenen 5 mutasyon açısından PZR yöntemi ile homozigot ya da bileşik heterozigotluk saptanmaması durumunda NGS analizi ile *MEFV* tüm gen analizini gerçekleştirilmiştir. Elde edilen NGS ile PZR verileri kıyaslanması ile varyantları saptamada yöntemsel farklılıkları ortaya koymak amaçlanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla gerçekleştirdiğimiz çalışma bu hasta sayısında PZR ve NGS verilerini kıyaslayan ilk çalışmadır.

Çalışmamızda, M694V varyantı %28,15 oranında, E148Q varyantı ise %18,5 oranında gözlemlendi. Elde ettiğimiz bu veriler PZR yönteminde homozigot mutasyon taşıyan bireylerin dahil edilmediğini göz önünde bulundurulursa literatüre benzer niteliktedir. Literatürde farklı çalışmalarla FMF'in de dahil edildiği, sistemik otoinflamatuvar klinik bulgusu olan pek çok hasta üzerinde gerçekleştirilen *MEFV* geni mutasyon analizlerinde NGS analizinin hem yeni varyant tanımlama hem de daha yüksek moleküler tanı özellikleri nedeniyle daha nitelikli veriler sunduğunu rapor etmişlerdir [11, 12]. Ayrıca, Gümüş [13] 2018 yılında gerçekleştirdiği çalışmasında NGS analizi ile PCR analizine kıyasla 3 kat daha fazla miktarda *MEFV* değişiminin saptandığını rapor etmiştir. Öte yandan bizim çalışmamızda 1 vaka gözlediğimiz E148Q/M694V/P369S üçlü bileşik heterozigotluk oldukça az sayıda gözlenen bileşik heterozigotluklardan biridir.

*MEFV* geninde gözlenen mutasyonların doz etkisine sahip olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, laboratuvarında öncelikle daha düşük maliyetli olan 5 varyantın (M694V, E148Q, V726A, M680I ve P369S) PZR analizi ile kontrol edilmesi ve homozigot ya da bileşik heterozigotluk gözlenmeyen hastalarda NGS analizine geçilmesi stratejisinin moleküler tanı ve hastalığın fenotipinin yorumlanması açısından faydalı olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmada elde ettiğimiz verilere göre 41 olguda PZR ile taranan varyantlar dışında yeni bir varyant tespit edilmiştir. Tespit edilen bu varyantlar arasında oldukça nadir gözlenen L110P, E230K, K712Q, S141I, I591T, A744S, K695R ve S166L varyantları yer almaktadır. NGS ile saptanan varyantlar arasında en sık gözlenen R202Q değişiminin bazı yayınlarda Türk popülasyonu için bir polimorfizm olarak hastalığın kliniğinde bir rolü olduğu düşünülmese de Yiğit ve ark. [14] gerçekleştirdikleri çalışmada homozigot R202Q değişiminin klinik açıdan önemli olabileceğini göstermişlerdir. Öte yandan, NGS analizi ile saptanan L110P, E230K, K712Q, S141I, I591T, A744S, K695R ve S166L nadir varyantların klinik açıdan önemli olabileceği literatürde gerçekleştirilen çalışmalar ortaya koymuştur [15-20].

FMF tipik olarak otozomal resesif kalıtım yoluyla geçtiği bilinse de önemli sayıda hasta *MEFV* genlerinde 1 ( $\leq$ 30) veya herhangi

bir tanımlanabilir mutasyona ( $\leq$ %20) sahip olmadığı bilinmektedir [21]. Literatürde gerçekleştirilen çalışmalarda özellikle yaygın olarak bilinen gözleendiği M694V, M680I, M694I, V726A ve E148Q değişimlerinin taranması nedeniyle moleküler tanının verimli olarak konmadığı belirtilmiştir. Bu durumun, gerçekleştirilen genetik testlerin çoğunda yaygın olarak gözlemlenen mutasyonları taramak için tasarlandığı ve bu nedenle nadir gözlenen mutasyonların saptanamamasına ve moleküler tanı da yetersizliklere neden olmaktadır. Bu nedenle literatürde son yıllarda NGS tabanlı genetik testlerin daha sıklıkla kullanıldığı belirtilmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda çalışmada sık gözlenen 5 mutasyon açısından PZR yöntemi ile homozigot ya da bileşik heterozigotluk saptanamaması durumunda NGS analizi ile *MEFV* tüm gen analizi gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen NGS analizi sonucunda 41 olguda PZR yönteminde saptanandan farklı bir varyant tanımlanmıştır. Tanımlanan yeni varyantların Türk popülasyonu üzerinde olası klinik etkinliklerini tanımlayabilmek için daha fazla hasta örneği üzerinde NGS analizi gerçekleştirmek gerekmektedir. Özetle, gerçekleştirdiğimiz NGS analizi sonucunda tanımlanan yeni mutasyonların, tanı ve hastalığın progresyonunu yorumlayabilme açısından katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. Ben Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351:659-664. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)09408-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)09408-7)
2. Ben Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the World. *Arthritis Rheum* 2009;61:1447-1453. <https://doi.org/10.1002/art.24458>
3. Shoham NG, Centola M, Mansfield E, et al. Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:13501-13506. <https://doi.org/10.1073/pnas.2135380100>
4. de Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol* 2015;33:823-874. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112227>
5. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:741-745. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket400>
6. Fietta P. Autoinflammatory diseases: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biomed* 2004;75:92-99.
7. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992;326:1509-1513. <https://doi.org/10.1056/NEJM199206043262301>
8. Sari İ, Birlik M, Kasifoğlu T. Familial Mediterranean fever: an updated review. *Eur J Rheumatol* 2014;1:21-33. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2014.006>
9. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2015;74:635-641. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206844>
10. Kisacik B, Yildirim B, Tasliyurt T, et al. Increased frequency of familial Mediterranean fever in northern Turkey: a population-based study. *Rheumatol Int* 2009;29:1307-1309. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-0849-z>
11. Bozgeyik E, Mercan R, Arslan A, Tozkir H. Next-generation screening of a panel of genes associated with periodic fever syndromes in patients with Familial Mediterranean Fever and their clinical characteristics. *Genomics* 2020;112:2755-2762. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.03.012>
12. Düzkalte Teker N, Öz Ö. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında *MEFV* geninin NGS ile analizi: tek merkez deneyimi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2020;17:454-459. <https://doi.org/10.35440/hutfd.826687>
13. Gumus E. The frequency of *MEFV* gene mutations and genotypes in Sanliurfa province, south-eastern region of Turkey, after the Syrian civil war by using next generation sequencing and report of a novel exon 4 mutation (I423T). *J Clin Med* 2018;7:105. <https://doi.org/10.3390/jcm7050105>
14. Yigit S, Karakus N, Tasliyurt T, Kaya SU, Bozkurt N, Kisacik B. Significance of *MEFV* gene R202Q polymorphism in Turkish familial Mediterranean fever patients. *Gene* 2012;506:43-45. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.06.074>
15. Endo Y, Koga T, Hara K, et al. The possession of exon 2 or exon 3 variants in the *MEFV* gene promotes inflammasome activation in Japanese patients with familial Mediterranean fever with a heterozygous exon 10 mutation. *Clin Exp Rheumatol* 2020;127:49-52.
16. Fisher BAC, Lachmann HJ, Rowczenio D, Goodman HJB, Bhalara S, Hawkins PN. Colchicine responsive periodic fever syndrome associated with pyrin I591T. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1384-1385. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.030379>

17. Twig G, Livneh A, Vivante A, et al. Mortality risk factors associated with familial Mediterranean fever among a cohort of 1.25 million adolescents. *Ann Rheum Dis* 2014;73:704-709. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202932>
18. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
19. Cekin N, Akyurek ME, Pinarbasi E, Ozen F. *MEFV* mutations and their relation to major clinical symptoms of Familial Mediterranean Fever. *Gene* 2017;626:9-13. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.05.013>
20. Soylemezoglu O, Kandur Y, Duzova A, et al. Familial Mediterranean fever with a single *MEFV* mutation: comparison of rare and common mutations in a Turkish paediatric cohort. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:152-155.
21. Marek Yagel D, Berkun Y, Padeh S, et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2009;60:1862-1866. <https://doi.org/10.1002/art.24570>

**Etik kurul onayı:** Bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19.01.2021 tarih ve 02 sayılı kurul kararı ile onay alınmıştır (E-60116787-020-9706).

#### **Yazarların makaleye olan katkıları**

O.T. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. T.D., N.K., A.D. ve H.A. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini O.T., S.T. ve P.E.T. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü O.T. tarafından yazılmış, P.E.T. ve S.T. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamışlardır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.





## Evaluation of dermatology consultations

### *Dermatoloji konsültasyonlarının değerlendirilmesi*

Aylin Öztürk, Melis Gönülal

Gönderilme tarihi:24.12.2020

Kabul tarihi:24.03.2021

#### Abstract

**Purpose:** More than 10% of patients from all medical branches other than dermatology may be accompanied by skin symptoms associated with hospitalization reasons or due to other systemic diseases. We aimed to evaluate demographic and clinical profile of these dermatological inpatient and outpatient consultations, diagnostic compliance of patients' clinic and dermatology clinic and to investigate approaches of specialists other than dermatology department to skin diseases.

**Materials and methods:** 473 patients were included to our study. We noted ages and gender of the patients, consultation department, complaint, whether any additional test was required, pathology result, pathologic diagnosis, whether additional consultation was wanted, department about additional consultation, diagnosis, diagnostic compliance between clinics, treatment.

**Results:** 270 patients (57.1%) were male and 203 patients (42.9%) were female. Mean age of 473 patients was 45.15±1.21 (min. 0 and max 96). We determined that consultations came mostly from internal medicine, pediatrics, infectious diseases, neurology and gynecology.

**Conclusion:** Inpatient and outpatient consultations sent from other departments to dermatology department are guiding for patient care. Sufficient effort should be given during resident training to gain experience in dermatological cases. Staffing enough number of dermatologists in all hospitals will provide maximum efficacy in dermatology consultations.

**Key words:** Dermatology, consultation, internal medicine, pediatrics, infectious diseases.

Ozturk A, Gonulal M. Evaluation of dermatology consultations. Pam Med J 2021;14:646-652.

#### Öz

**Amaç:** Dermatoloji dışındaki diğer branş hastalarının %10'undan fazlasına hastaneye yatış sebepleriyle ilişkili veya diğer sistemik hastalıklarına bağlı olarak cilt bulguları eşlik edebilmektedir. Çalışmamızda dermatolojiye konsülte edilen yatan ve ayaktan hastaların demografik ve klinik profillerini, hastaların klinikleri ve dermatoloji kliniklerinin tanıların uyumunu değerlendirmeyi, dermatoloji dışı kliniklerin uzmanlarının deri hastalıklarına yaklaşımlarını incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamıza 473 hasta dâhil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, konsültasyon atılan branşları, yakınmaları, test istemleri, varsa patoloji sonuçları, ek başka bölümlere konsültasyon istemleri, tanıları, klinikler arası tanı uyumu, tedavileri not edildi.

**Bulgular:** 270 (%57,1) hasta erkek, 203 (%42,9) hasta kadındı. 473 hastanın ortalama yaşı 45,15±1,21'di (min. 0 and maks 96). En sık iç hastalıkları, pediatri, enfeksiyon hastalıkları, nöroloji ve kadın hastalıkları ve doğum kliniklerinden konsültasyon geldiğini tespit ettik.

**Sonuç:** Ayaktan ve yatan hastalar için dermatoloji bölümüne gönderilen konsültasyonlar hasta bakımında yol göstericidir. Asistanların uzmanlık eğitimlerinin geliştirilmesinde dermatolojik bakış açılarının kazandırılması açısından gerekli efor sarf edilmelidir. Tüm hastanelerde yeterli sayıda dermatolog bulundurulması, gelecekte dermatoloji konsültasyonlarında maksimum faydanın elde edilmesini sağlayacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Dermatoloji, konsültasyon, iç hastalıkları, pediatri, enfeksiyon hastalıkları.

Öztürk A, Gönülal M. Dermatoloji konsültasyonlarının değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2021;14:646-652.

Aylin Öztürk, MD. Izmir Health Sciences University, Tepecik Training and Research Hospital, Dermatology Clinic, Izmir, Turkey, e-mail draylinnew@yahoo.com (<https://orcid.org/0000-0001-9224-0252>) (Corresponding Author)

Melis Gönülal, MD. Izmir Health Sciences University, Tepecik Training and Research Hospital, Dermatology Clinic, Izmir, Turkey, e-mail: drmelis@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-6042-656X>)

## Introduction

We often observe skin diseases in hospitalized and nonhospitalized patients. More than 10% patients of clinics except dermatology have skin findings relevant to their hospitalization or otherwise indicative of a systemic disease [1].

Dermatology inpatient consultation makes better quality of care, quality of life of patients and decreases health care costs because dermatology consultation enhances diagnostic accuracy [1, 2].

The information about dermatologic diseases are usually very poor in the other medical branches other than dermatology [3]. Consultations are important for functioning of healthcare in tertiary hospitals because these consultations are useful for education about dermatology of other scientist professionals' resident training. [1, 4, 5]. We know that very misdiagnoses about dermatological signs and their treatments can occur. For example, a retrospective study of 591 dermatology consultations at a teaching hospital showed that 78% of the cutaneous conditions were misdiagnosed by the admitting team [4].

In this study, we aimed to evaluate demographic and clinical profile of the patients. We aimed to observe whether the consultations are appropriate for dermatology clinic, and approaches of other specialists except dermatologist to basic dermatologic diseases.

## Materials and methods

This study was a retrospective single-center study conducted over a period of one year from May 2018-May 2019 under the ethical principles reported in the Declaration of Helsinki. It was approved by the University of Health Sciences Tepecik Training and Research Hospital Non-Invasive Research Ethics Committee. All hospital inpatient and outpatient dermatology consultations were noted down and the written answer to consultation were finished within first 24 hours. Four hundred seventy three patients were included in our study. We noted ages and sexes of the patients, consulting department, complaint, whether any test was wanted, pathology results, pathologic diagnosis, need of additional consultations, departments of additional consultation, diagnosis, diagnostic compliance between clinics, treatment.

## Statistical analysis

Statistical analyzes were performed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS v.17.0, IBM Corporation, Armonk, NY, US) software. The normal distribution of data was tested by Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Descriptive statistics were presented as means±standard deviations and ranges of minimum and maximum values.

## Results

270 patients (51.9%) were male and 203 patients (42.9%) were female. Mean age of 473 patients was 45.15±1.21 (min. 0 and max 96). Mean age of male patients was 43.45±1.32 (min 0 and max 84), mean age of female patients was 48.56±1.44 (min 0 and max 96). List of the patients' clinics including intensive care units of each department (the most common ten of them) that requested consultations to dermatology clinic was presented in Table 1. In addition, 12 patients from brain surgery (2.5%), 11 patients (2.3%) were consulted from emergency, 11 patients (2.4%) from cardiology, 7 patients (15%) from urology, 5 patients (1.1%) from cardiovascular surgery, 4 patients (0.8%) from otorhinolaryngology, 3 patients (0.6%) from ophthalmology, 1 patient (0.2%) from psychiatry were consulted. Consultations from intensive care units (ICU) were 14 from neurology ICU (3%), 11 from anesthesia ICU (2.3%), 5 from coronary ICU (3%), 3 from general surgery ICU (0.6%), and 1 from general internal ICU (0.2%). Their amounts were in their speciality departments' total amounts list in the Table 1. List of complaints of patients (Table 2), list of prediagnoses of patients' clinics (Table 3), list of pathologic diagnosis (Table 4), list of clinical tests (Table 5) were detailed.

Among internal medicine department consultations 3 patients (0.6%) were presented from endocrinology, 1 patient (0.2%) from palliative care and 1 patient (0.2%) from rheumatology departments. In consultations from pediatrics, 21 patients from infant medicine (4.4%), 11 patients from pediatric emergency (2.3%), 11 patients from adolescent medicine (2.3%), 10 patients from infectious diseases (2.1%), 8 patients from oncology (1.7%), 6 patients (1.3%) were presented from nephrology, 6 patients (1.3%) from neurology, 5 patients (1%) from newborn pediatrics unit, 4 patients

**Table 1.** List of patients' clinics including intensive care units of each department (most common ten of them)

Clinic name	Number (n)	Persent (%)
Internal medicine	148	31.3
Pediatrics	94	19.9
Infectious diseases	41	8.7
Neurology	31	6.6
Gynecology	29	6
General surgery	19	3.9
Family medicine	18	3.8
Orthopedics	14	3
Employee health clinic	13	2.7
Anesthesia and reanimation	12	2.5

**Table 2.** List of complaints of patients (most common ten of them)

Complaint	Number (n)	Persent (%)
Skin rash	99	20.9
Pruritus	60	12.7
Permatitis	38	8
Erythema	33	7
Herpes (simplex+zoster)	20	4.2
Tinea pedis	18	3.8
Cellulite	17	3.6
Psoriasis	9	1.9
Ulcer	9	1.9

**Table 3.** List of prediagnoses of patients' clinics (most common ten of them)

Diagnosis	Number (n)	Persent (%)
Dermatitis	85	18
Scabies	31	6.6
Herpes (labialis+zoster)	22	4.6
Tinea pedis	22	4.6
Pruritus	17	3.6
Miliaria	13	2.7
Urticaria	13	2.7
Cellulitis	12	2.5
Xerosis	12	2.5
Contact dermatitis	11	2.3

**Table 4.** List of pathologic diagnosis

Pathologic diagnosis	Number (n)	Persent (%)
actinic damage	1	0.2
B lymphoblastic leukemia	1	0.2
basal cell carcinoma	1	0.2
dermatitis	3	0.5
epidermal necrosis	1	0.2
herpes simplex	1	0.2
hyperkeratosis	1	0.2
drug rash	2	0.3
intraepidermal pustule	1	0.2
cavernous hemangioma	1	0.2
lymphocytic vaskulitis	1	0.2
lypoid proteinosis	1	0.2
necrotising fungus infectious	1	0.2
nonspecific	1	0.2
perivascular dermatitis	3	0.5
squamous cell carcinoma	1	0.2
verru	1	0.2
spongyotic vesicular dermatitis	3	0.5
urticaria	1	0.2
Vasculitis	2	0.3

**Table 5.** List of clinical tests

Clinical tests	Number (n)	Persent (%)
Biopsy	20	4.2
Blood tests	16	3.4
Doppler usg	13	2.7
Swab culture	7	1.4
Pathergy	6	1.3
Superficial tissue usg	2	0.4
Tzanck	1	0.2

(0.8%) from pediatric surgery, 3 patients (0.6%) from endocrinology, 3 patients (0.6%) from cardiology, 2 patients (0.4%) from hematology, 2 patients (0.4%) from gastroenterology, 1 patient (0.2%) from general pediatrics, and 1 patient from immunology and allergy sub-medical units.

Required additional clinical tests from dermatologists were listed in Table 5. No additional laboratory tests were required from dermatologists to 408 patients. Dermatology consultants required additional consultation to other clinics for 18 patients (2.8%). These clinics were immunology and allergy (1),

otorhinolaryngology (1), neurology (1), plastic surgery (15). Dermatologists recommended specific topical treatments for 337 patients (71.2%), systemic treatments for 13 patients (2.7%), both topical and systemic treatments for 79 cases (16.7%). Diagnostic compliance between dermatologists and other specialists was 56.2%. 82 of all consultations (17.3%) were connected with primary disease and 391 consultations (82.7%) were connected with additional dermatologic disease.

## Discussion

In this study, we analysed 473 patients referred from various departments for dermatological consultation.

Most of all consultations came from internal medicine department and its subgroups and as seconder, from pediatry and its subgroups. Yerebakan et al. [6] found also that most consultations came from internal medicine department (74%). This is an expected result because systemic disorders often have skin findings. Most 5 departments that sent consultations are internal medicine, pediatrics, infectious diseases, neurology and gynecology according to our study. In Çiçek's study [7], it can be detected that these departments are internal medicine (35.11%), emergency service (11.01%), pulmonary medicine (9.81%), pediatrics (7.44%) and physical therapy and rehabilitation (7.14%). In Aleem et al. [5] study these are internal medicine (48.99%), pediatrics (9.55%), neurology (4.16%), pulmonary medicine (3.43%), psychiatry (3.43%). In Chojer et al. [3] study most 5 departments are internal medicine (41.5%), gynecology (28.3%), pediatrics (8.9%), general surgery (7.7%), orthopedics (6.4%). Internal medicine has been shown to send maximum dermatology referrals in most of the literature [5]. These results are corroborating our results. Differently, Walia and Debs's study [8], surgery (29.8%) and internal medicine (29.7%) departments were responsible for more than half of the referrals to dermatologists.

We detected most 5 departments of internal medicine that sent consultations to dermatology are general internal medicine and its subgroups hematology, gastroenterology, nephrology and oncology. In Çiçek's study [7], most 5 departments are rheumatology (11.9%), endocrinology (10.11%), nephrology (4.76%), oncology (3.27%) and general medicine (2.65%).

We determined that most 5 complaints are routine examination, skin rash, pruritus, dermatitis and erythema and most 5 diagnoses are dermatitis, scabies, herpes, tinea pedis and pruritus. We often see patients with scabies in our outpatient clinics, the number of the patients increasing significantly for the last a few years. In Chojer et al. [3] study most 5 diagnoses

by the referral departments are skin rash (41%), skin infection (17.7%), vesiculobullous disorders (8.4%), drug rash (7%), oral/perioral lesions (6%) and most 5 final diagnoses by dermatologists are cutaneous infectious (55.3%), eczema (13.7%), cutaneous adverse drug reaction (10.2%), psoriasis (3.9%), connective tissue disorder (2.3%). Nahass's [9] found most 5 diagnoses as dermatitis, benign lesions, actinic keratoses, malign lesions, skin manifestations of systemic diseases. In Çiçek's [7] study most 5 diagnoses are infectious skin diseases, dermatitis, pruritus, urticaria and drug eruptions. This was detected in Aleem et al. [5] study as eczema, infection, acute cutaneous drug rash, papulosquamous disorders and connective tissue disorders.

We found that nondermatologists could provide an accurate dermatological diagnosis only in 56.2% of cases. This may be because of the use of the term "dermatitis" as a general prediagnose term. Dermatitis is a general diagnose for dermatology that needs to be detailed by subgroups of this skin condition. There can be mismatch between dermatitis types. Dermatology consultations can be beneficial for the postgraduate medical education. More lessons about general dermatology can be added in education of both medical students and postgraduate medical residents. In Chojer et al. [3] study, this rate is 25.23%. In another study from the USA [10], where the diagnostic accuracy was reported to be only 23.9% and lower when compared to another Indian study (39%) [11]. Because of these results, furthermore, dermatology consultations have been reported to have high educational value for non-dermatologists [4].

Biopsy is the gold standard test for diagnosing skin diseases. In our study skin biopsies were required from 4.2% of 473 patients, in different studies, researchers needed 4% to 12% of their patients [7]. Most 5 biopsy diagnoses in our study are spongiotic vesicular dermatitis, perivascular dermatitis, eczema, drug eruption, vasculitis.

In our study, 337 patients were recommended specific topical treatment (71.2%), 13 patients specific systemic treatment (2.7%), 79 patients topical and systemic treatment (16.7%) by consultants. In Adışen et al. [12] study, dermatologists recommended specific

systemic and/or topical treatments for 89.59% of 269 patients. In this study, dermatologists recommended topical antifungal for 44 patients, topical steroid for 31 patients, systemic antihistamines for 31 patients. In another study [7], 306 patients (91.07%) were given systemic and/or topical treatments (topical steroid for 71 patients, moisturizers for 68 patients, systemic antihistamines for 64 patients and topical antifungals for 47 patients).

We determined that most 5 consultations of internal medicine were sent by general internal medicine, hematology, gastroenterology, nephrology and intensive care unit, additionally, most 5 consultations of pediatrics were sent by infant medicine, emergency service, adolescent medicine, infectious diseases and oncology in our study. In Storan et al. [13] research, consultations from internal medicine came from especially hematology and oncology, because their institution is a bone marrow center. We can observe from this information that the general aim and specificity of institution is effective on consultation type. In Aleem et al. [5] study, they determined that most consultations from internal medicine department were sent by general internal medicine (21.81%), nephrology (7.59%), hematology (6.61%), gastroenterology (5.14%), endocrinology (4.9%). In this study, consultations from pediatrics weren't detailed for subgroup departments. These results are corroborating our results. Differently in Çiçek et al. [7] study, consultations from internal medicine were mostly from rheumatology (11.9%) and endocrinology (10.11%).

In our study we mentioned about pathological biopsy results. Especially with this point, we think our study contributes to the literature. Our research is also valuable in this respect that it informs regional disease trends.

We had some limitations about our study. We evaluated consultations notes and determined that there wasn't enough information about patients, basically there were treatment regimens and diagnoses, stories on diseases of patients weren't written in consultation notes. In some cases, biopsies were required but couldn't be completed because of ending of hospitalization for primary disease.

In conclusion, dermatology consultations are an important aspect of patient care.

Sufficient effort should be given during resident training for other speciality departments to gain experience in dermatology for general medicine. Future efforts to ensure that all hospitals, both community and academic, have enough dermatologists available for inpatient and outpatient consultations are needed to maximize efficiency in appropriate hospitalized patients.

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

## References

1. Biesbroeck LK, Shinohara MM. Inpatient consultative dermatology. *Med Clin North Am* 2015;99:1349-1364. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2015.06.004>
2. Rekhman S, Alloo A. Investing in the future of inpatient dermatology: the evolution and impact of specialized dermatologic consultation in hospitalized patients. *Cutis* 2018;102:226-228. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30489558/>. Accessed January 08, 2019
3. Chojer P, Malhotra SK, Kaur A. To study the relevance of inpatient dermatology To study the relevance of inpatient dermatology referrals in a Teaching Hospital of North India. *Our Dermatol Online* 2018;9:257-260. <https://doi.org/10.7241/ourd.20183.5>
4. Galimberti F, Guren L, Fernandez AP, Sood A. Dermatology consultations significantly contribute quality to care of hospitalized patients: a prospective study of dermatology inpatient consults at a tertiary care center. *Int J Dermatol* 2016;55:547-551. <https://doi.org/10.1111/ijd.13327>
5. Aleem S, Sameem F, Manzoor S. Dermatology inpatient consultations: a one year experience from a tertiary care centre in northern India. *IJC MR* 2018;5:1-4. Available at: [https://www.ijcmr.com/uploads/7/7/4/6/77464738/ijcmr\\_1932.pdf](https://www.ijcmr.com/uploads/7/7/4/6/77464738/ijcmr_1932.pdf). Accepted March 25, 2018
6. Yerebakan Ö, Altunay İ, Köşlü A. Dermatoloji kliniğinden istenen konsültasyonların değerlendirilmesi. *ŞEH Tıp Bülteni* 1995;29:47-49.
7. Çiçek D. Dermatoloji konsültasyonlarının değerlendirilmesi. *Fırat Tıp Dergisi* 2007;12:181-183. Erişim adresi: [http://www.firattipdergisi.com/pdf/pdf\\_FTD\\_403.pdf](http://www.firattipdergisi.com/pdf/pdf_FTD_403.pdf). Erişim tarihi March 22, 2007
8. Walia NS, Deb S. Dermatology referrals in the hospital setting. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004;70:285-287. Available at: <https://www.ijdv.com/text.asp?2004/70/5/285/12838>. Accessed Jan 01, 2004
9. Nahass GT. Inpatient dermatology consultation. *Dermatol Clin* 2000;18:533-542. [https://doi.org/10.1016/s0733-8635\(05\)70200-x](https://doi.org/10.1016/s0733-8635(05)70200-x)

10. Davila M, Christenson LJ, Sontheimer RD. Epidemiology and outcomes of dermatology in-patient consultations in a Midwestern U.S. University Hospital. *Dermatol Online J* 2010;16:12. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20178708/>. Accessed Jan 08, 2019
11. Chandalavada M. Study of inpatient dermatologic Referrals.12th South Zone Conference of IADVL. 2012;102. Available at: <https://www.ijord.com/index.php/ijord/article/view/136>. Accessed Jan 08, 2019
12. Adışen E, Ünal S, Gürer MA. Dermatoloji konsültasyonları. *Turkderm* 2006;40:126-129. Available at: [https://jag.journalagent.com/turkderm/pdfs/TURKDERM\\_40\\_4\\_126\\_129.pdf](https://jag.journalagent.com/turkderm/pdfs/TURKDERM_40_4_126_129.pdf) Accessed Jan 08, 2019
13. Storan ER, McEvoy MT, Wetter DA, et al. Experience of a year of adult hospital dermatology consultations. *Int J Dermatol* 2015;54:1150-1156. <https://doi.org/10.1111/ijd.12555>

**Ethics committee approval:** It was approved by the University of Health Sciences, Tepecik Training and Research Hospital Non-Invasive Research Ethics Committee (date: 27.06.2019 and number 2019/10-20).

#### **Contributions of the authors to the article**

A.Ö. and M.G. prepared the main idea and hypothesis of the research. A.Ö. and M.G. developed the theory and wrote the section of materials and methods and evaluated the data in the results section. A.Ö. wrote the discussion section of the manuscript and M.G. reviewed the article and confirmed it. Also, all writers discussed all of the research and confirmed the last form of the work.





## Parametrik hızlandırılmış başarısızlık (ölüm) zamanı (HBZ) modelleri ile erken evre meme kanseri hastalarında uygulama

### *Application of parametric Accelerated Failure Time (AFT) model in early stage breast cancer patients*

Nural Bekiroğlu, Ayşe Ülgen

Gönderilme tarihi:09.03.2021

Kabul tarihi:26.04.2021

#### Öz

**Amaç:** Cox Orantılı Hazard (COH) modeli sağkalım analizinde en sık kullanılan çok değişkenli regresyon modelidir. Ancak uygulamada orantılı hazard (OH) varsayımını sağlamak her zaman mümkün olmamaktadır. Bu durumda Parametrik Hızlandırılmış Başarısızlık (Ölüm) Zamanı (HBZ) modelleri bir seçenek olarak düşünülebilir. Bu çalışmada HBZ ve COH modelleri erken evre meme kanseri tanısı olan hastalara uygulanarak sonuçlar karşılaştırılmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Bu çalışmada 697 erken evre meme kanserli hastanın retrospektif sağkalım verileri analiz edilmiştir. Bağımlı değişken olan genel sağkalım ve 13 bağımsız değişkenle test edilmiştir. Anlamli çıkan değişkenler çoklu regresyon analizi olan COH modeli ile yapılan regresyonla tahmin edilmeye çalışılmıştır. HBZ modeli için verilerin olası log-normal, log-lojistik, Weibull ve üstel dağılımlarına ait Hazard Fonksiyonlarına bakılmıştır.

**Bulgular:** İstatistiksel olarak anlamlı çıkan 9 bağımsız değişkenden; yaş grupları, tümör derecesi, nöral invazyon ve ekstra kapsül tutulumu COH modelindeki orantılı hazard (OH) varsayımını sağlamamasına rağmen, çok değişkenli COH modeline girdiğinde sadece metastatik lenf nodu sayısı ve menopoz değişkenleri anlamlı bulunmuştur. Genel sağkalıma ait en uygun hazard fonksiyonu dağılımının Log-lojistik dağılıma uygun olduğu görülmüş ve Log-lojistik HBZ regresyon modeli sonucunda ise metastatik lenf nodu sayısı, menopoz ve tümör boyutu değişkenleri anlamlı çıkmıştır.

**Sonuç:** Literatürde COH modeli en sık kullanılan sağkalım modellerinin başında gelir. Hazardların orantılı olmadığı durumlarda COH regresyon modeli yerine HBZ regresyon modeli gibi modellerin kullanımı bir seçenek olarak düşünülebilir.

**Anahtar kelimeler:** Sağkalım analizi, cox orantılı hazard modeli, parametrik hızlandırılmış başarısızlık (ölüm) zamanı (HBZ), parametrik orantılı modeli, log-lojistik.

Bekiroğlu N, Ülgen A. Parametrik hızlandırılmış başarısızlık (ölüm) zamanı (HBZ) modelleri ile erken evre meme kanseri hastalarında uygulama. Pam Tıp Derg 2021;14:654-665.

#### Abstract

**Purpose:** Cox Proportional Hazard (CPH) model is the most commonly used multivariate regression model for survival analysis. However, it is not always possible to obtain the proportional hazard (PH) assumption. In this case, Parametric Accelerated Failure Time (AFT) models may be an option. In this study, AFT and CPH models were applied to patients with early stage breast cancer and the results were compared.

**Materials and methods:** Retrospective survival data of 697 patients with early stage breast cancer were analyzed in this study. 13 independent variables and overall survival time as the dependent variable were tested. Multiple CPH regression analysis were performed for significant variables. For the AFT model, hazard functions of the data belonging to log-normal, log-logistic, Weibull and of exponential distributions were examined.

**Results:** Among the 9 independent variables that were statistically significant; although age groups, tumor grade, neural invasion and extra capsule involvement did not satisfy the CPH assumption, when the multivariate CPH model was used, only metastatic lymph nodes and menopausal status were found to be significant. It was observed that the most appropriate hazard function distribution of overall survival was suitable for Log-logistic distribution, and as a result of the Log-logistic AFT regression model, metastatic lymph node number, menopause and tumor size were found to be significant.

**Conclusion:** In the literature, the CPH model is one of the most commonly used survival models. In cases where the assumption of the proportionality of hazards is violated, AFT regression models may be used as an alternative.

**Key words:** Survival analysis, cox proportional hazard model, accelerated failure time (AFT) model, parametric proportional model, log-logistic.

Nural Bekiroğlu, Prof. Dr. Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, e-posta: nural@marmara.edu.tr (<https://orcid.org/0000-0001-6471-6612>)

Ayşe Ülgen, Dr. Öğr. Üye. Gıme Amerikan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Girne, KKTC, e-posta: ayseulgen1@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-0872-667X>) (Sorumlu Yazar)

Bekiroglu N, Ulgen A. Application of parametric Accelerated Failure Time (AFT) model in early stage breast cancer patients. Pam Med J 2021;14:654-665.

## Giriş

Cox Orantılı Hazard (görelî risk) (COH) modeli yarı-parametrik bir model olup, sağkalım verilerine en çok uygulanan çok değişkenli bir regresyon modelidir [1]. Ancak bu modelin uygulanabilmesi için en önemli varsayımlarından biri de Orantılı Hazard (OH) varsayımdır. Sağkalım analizlerinde bazen Üstel, Weibull, Genelleştirilmiş Gamma, Gompertz, Log-normal, Log-lojistik gibi bazı özel parametrik dağılımlar aracılığı ile Parametrik Orantılı Hazard (POH) modelleri de kullanılmaktadır. Bu modellerin istatistiksel gücünün parametrik olmayan ve yarı-parametrik olan sağkalım modellerine göre daha yüksek olduğu bir gerçektir. Özellikle POH sağkalım modellerinden elde edilen sağkalım tahminlerine göre çizilen sağkalım eğrilerinin, teorik sağkalım eğrileri kadar tutarlı sonuçlar verdiği bilinmektedir. Ancak bu tür modellerin de aynı COH modelde olduğu gibi hazardlarının orantılı olması koşulu söz konusudur ve çok değişkenli analizde birçok belirleyicinin ve tüm tahmin edicilerin orantılı hazard varsayımını karşılaması gerekmektedir [2-18].

Ancak OH varsayımını sağlamak çoğu zaman zordur. Bu varsayımın sağlanmadığı durumlarda parametrik sağkalım modellerinden *Parametrik Hızlandırılmış Başarısızlık (Ölüm) Zamanı (HBZ) modelleri* uygulamada bir seçenek olarak düşünülebilir [9, 10]. Bu modelde, parametrelerin tahmin edilmesi aynı POH modellerinde olduğu gibi güçlüdür ve en önemli özelliği ise POH modellerindeki gibi kısıtlayıcı bir varsayım olan hazardların orantılı olması gerekliliği yoktur [4]. Bu modellerin diğer bir avantajı da, sonuçların hazardlarını sunarak tartışmak yerine sağkalım zamanları açısından tahminlerin yapılmasıdır. Bu modellerde hazard dağılımları önem taşır ve Parametrik HBZ modellerinde genelde kullanılan dağılımlar Üstel, Weibull, Log-normal, Log-lojistik ve Genelleştirilmiş Gamma modelleridir. Hazardların dağılımı söz konusu dağılımlardan hangisine uyarsa, o dağılımlı HBZ regresyon modeli uygulanır [15, 18].

Genelde yapılan yanlış bir uygulama da; COH modelinin en önemli varsayımı olan orantısallığı sağlamayan ve tek değişkenli

analizde anlamlı bulunan bağımsız değişkenlerin çok değişkenli COH modelinde yer almalarıdır ve dolayısıyla bu durum ilgili değişkenlere ait tahminlerin yorumunda çoğu zaman zorluklar yaratmaktadır. Böyle durumlarda önerilen seçenek yöntemlerden biri de, Hızlandırılmış Başarısızlık (ölüm) Zamanı (HBZ) modelidir. Bu çalışmada; HBZ ve COH modelleri kullanılarak bağımsız değişkenler ile ilgili elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır. Ayrıca hem sağkalım zaman karşılaştırmaları bakımından hem de hazardların karşılaştırmaları bakımından daha geniş ve ayrıntılı bilgi sunulmuştur.

## Gereç ve yöntem

Retrospektif sağkalım verileri, erken evre meme kanseri tanısı olan, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde teşhis edilmiş 697 kadına ait verilerden oluşmaktadır. Araştırma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile yapılmıştır. Bağımlı değişken olan genel sağkalım süresi, 13 adet bağımsız değişkenle test edilmiştir. Sağkalım Analizinde tek değişkenli analizler için; kesikli rassal değişkenlerde LogRank testi, süreklirassal değişkenli verilerde ise Basit Cox Regresyonu uygulanmıştır. Sağkalım istatistiklerinde tek değişkenli analiz sonrasında anlamlı çıkan değişkenler çoklu regresyon analizi olan Cox Orantılı Hazard modeli ile yapılan regresyonla tahmin edilmeye çalışılmıştır.

Hızlandırılmış Başarısızlık Zaman Modelinde ise; verilerin olası log-normal, log-lojistik, Weibull ve üstel dağılımlarına ait *Hazard Fonksiyonlarına* bakılmıştır. En iyi modeli bulmak için modelin uyum iyiliği testi ve Akaike Bilgi Kriteri (AIC) [16-18] değerleri hesaplanmıştır. AIC değerine göre en düşük olan AIC değerli model dikkate alınmıştır. Bu veri seti için en iyi hazard fonksiyonunu, hem grafik hemde AIC değeri bakımından log-lojistik dağılımı vermiştir ve Hızlandırılmış Başarısızlık Zaman Modeli log-lojistik regresyon ile gerçekleştirilmiştir. Veriler STATA 10 ve SPSS 15 istatistiksel paket programlarında analiz edilmiştir ve  $p < 0,05$  anlamlı sonuç olarak kabul edilmiştir.

## Sağkalım regresyon analizi

Sağkalım regresyon analizinde ise bağımlı

değişken ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki birkaç yolla modellenebilir;

### Yarı-parametrik Orantılı Hazard (OH) regresyon modeli

#### • Cox orantılı hazard (görel risk) (COH)

Cox metodu, “yarı-parametrik” bir yaklaşımdır. Sağkalım süreleri için herhangi bir özel dağılım tipi varsayılmaz. Ancak önemli bir varsayım; sağkalımdaki değişik değişkenlere ait etkilerin zaman içinde sabit kalmasıdır ki, bu varsayıma Orantılı Hazard (OH) varsayımı denmektedir.

Cox metodu, çok değişkenli bir regresyon modeli çözümlenmesi gibidir.

$$h(t|x) = h(t) \exp(\beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip})$$

Modelin parametrik olmayan kısmını oluşturan  $h(t)$  için herhangi bir varsayımda (assumption) bulunulmaz. Ayrıca  $x_1$ 'den  $x_p$ 'ye kadar olan bağımsız değişkenlerin hazarda olan etkilerini parametrik olan kısımda varsayar.  $\beta_1$ 'den  $\beta_p$ 'ye kadar olan regresyon katsayıları genelde en çok olabilirlik tahmin yöntemiyle tahmin edilen katsayılardır.

### Parametrik Orantılı Hazard (POH) regresyon modelleri

Parametrik Orantılı Hazard (POH) modelinin varsayımları şöyledir;

\* (h,H,S) gibi temel fonksiyonların gerçek formları doğru bir şekilde belirlenmelidir.

\* Bağımsız değişkenlerle “log hazard “ arasındaki ilişki doğrusaldır (lineerdir).

\* etkileşimlerin yokluğunda, bağımsız değişkenlere ait kestiriciler log hazard üzerine ek olarak hareket ederler.

\* bağımsız değişkenlere ait kestiricilerin etkisi t'nin tüm değerleri için aynıdır.

#### • Parametrik Orantılı Hazard (POH) modeli

Oldukça sık kullanılan bir sağkalım regresyon yöntemidir. Genelde üstel, Weibull gibi dağılımlar bu gibi parametrik sağkalım modellerinde kullanılmakta olup OH varsayımı bu modeller için de geçerlidir.

Bağımsız değişkenler bireyin hazardına etki eder ve regresyon şu şekilde belirlenir;

$$h(t|X) = h(t) \exp(X\beta)$$

Burada  $h(t)$  temel hazard fonksiyonu olarak ifade edilir ve herhangi bir parametrik tehlike fonksiyonu  $h(t)$  için kullanılabilir.

Bu parametrik forma bağlı olarak,  $X\beta$ 'in regresyon sabiti olabilir.  $\exp(X\beta)$  terimi bazen görel risk fonksiyonu gibi de adlandırılır. POH modelleri  $X\beta$ 'ya bağlı olarak aşağıdaki özdeşlikler kullanılarak doğrusallaştırılır (linearize edilir) [19].

$$\log h(t|X) = \log h(t) + X\beta$$

$$\log H(t|X) = \log H(t) + X\beta$$

#### • Hızlandırılmış başarısızlık (ölüm) zamanı (HBZ)

$$S(t|X) = \psi ((\log(t) - X\beta) / \sigma)$$

Buradaki  $\psi$  standardize sağkalım dağılımı iken  $\sigma$  ölçek (scale) parametresi olarak adlandırılmaktadır.

Bu ilişki şöyle de ifade edilebilir;

$$\log(T) = X\beta + \sigma\epsilon$$

Burada  $\epsilon$ ,  $\psi$  dağılımın bir rassal değişkenidir.

HBZ modeli daha çok orantısallığın zorlandığı (OH) durumlarda COH hatta POH yerine önerilen modellerdir [19].

Üstel regresyon katsayıları ( $\beta$ )'lar yani  $\exp(\beta)$ 'lar, COH ve POH modellerinde HO olarak yorumlanırken, HBZ modellerinde ZO (zaman oranı) olarak yorumlanır. Zaman oranı (ZO), deneklerin sağkalım eğrisinde katettiği mesafenin oranlarının bir karşılaştırmasıdır. 0 zamanında %100 sağkalım ile başlayan bir sağkalım fonksiyonu zaman arttıkça %0 sağkalım yönünde iniş gösterir. Hızlandırılmış başarısızlık (ölüm) zamanı (HBZ) modelindeki sağkalım eğrisinde herkesin “başlangıç çizgisi” aynıdır, ancak bu eğride bazı deneklerin diğerlerine göre daha hızlı ilerlemesi söz konusu olabilir. Diğer bir deyişle, bazı ortak değişkenlerin sağkalım eğrisindeki ilerlemeyi daha da hızlandırdığı yönünde bir etki gösterdikleri söylenebilir. Örneğin sürekli bir değişken söz konusu olduğunda ZO'nun 0,75 olması, değişkendeki her bir birimlik artışın sağkalım eğrisindeki ilerleyişini 0,25 daha aza indirerek etki etmesi şeklinde ortaya çıkar. Diğer bir açıdan, bir ortak değişkenin ZO değeri;  $ZO > 1$

ise, bu durumun yavaşladığını veya olayın süresini uzattığını ima eder, buna karşın  $ZO < 1$  ise, önceki olayın ortaya çıkmasının daha olası olduğunu gösterir [5].

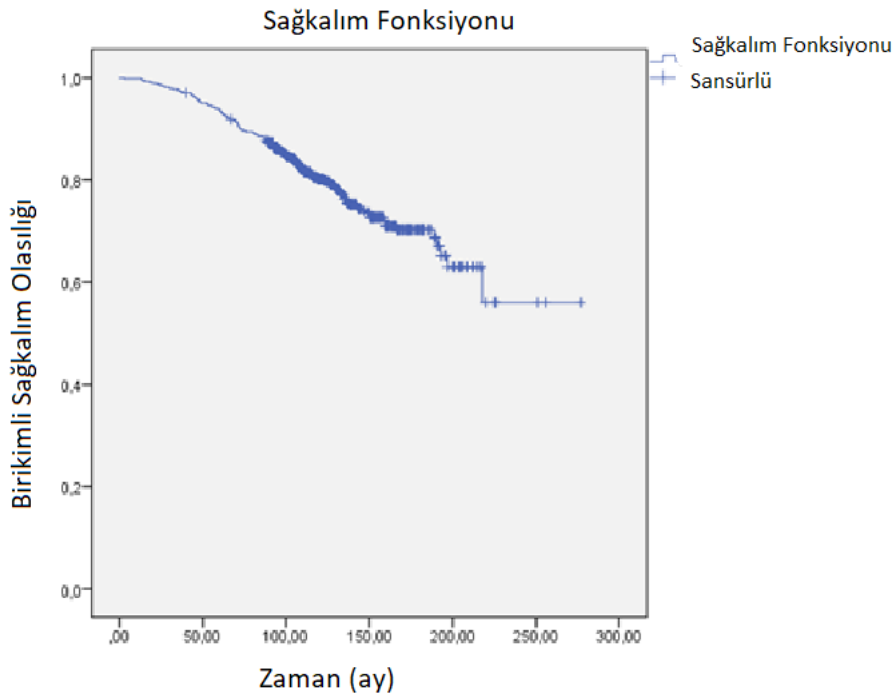
### Bulgular

Erken evre meme kanserli 697 kadına ait sağkalım verilerinde; sağkalanlar  $n=537$  (%77), ölenler  $n=160$  (%23)'tür. Ortalama izlem süresi 122 ay (3 ay-277 ay)'dir. Erken evre meme kanseri hastalarına ait Kaplan-Meier yöntemi ile genel sağkalım olasılıkları, 5 yıl için %93,4, 10 yıl için ise %79,8 olarak bulunmuştur. Genel sağkalım fonksiyonu Şekil 1'de verilmiştir.

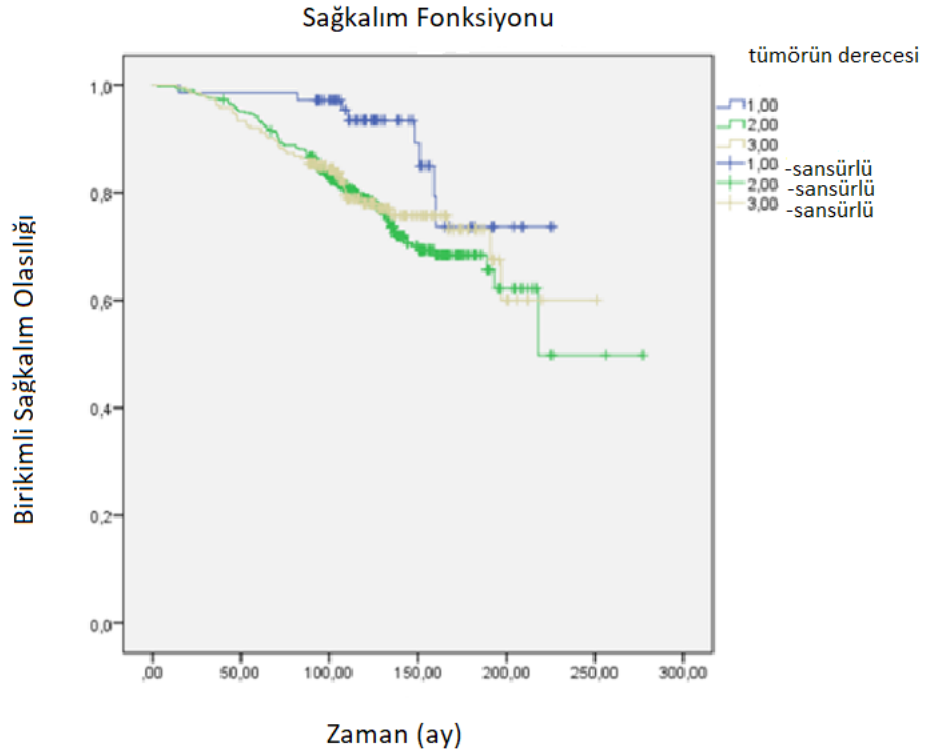
Tek değişkenli analiz için yaş grupları, menopoz, histoloji, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı, östrojen ve progesteron reseptörü durumu, multifokalite, Her-2, lenfatik ve vasküler invazyon, nöral invazyon, ekstra kapsül tutulumu ve tümörün derecesi (grade) gibi 13 bağımsız değişken ile

yapılan tek değişkenli analizler (LogRank, Basit Cox regresyon) sonucunda istatistiksel olarak anlamlı çıkan değişkenler şöyledir; menopoz ( $p=0,002$ ), tümörün derecesi (grade) ( $p=0,032$ ), multifokal ( $p=0,05$ ), lenfatik ve vasküler invazyon ( $p<0,0001$ ), nöral invazyon ( $p=0,006$ ), ekstra kapsül tutulumu ( $p<0,0001$ ), yaş grupları ( $p<0,0001$ ), tümör boyutu ( $p=0,002$ ) ve metastatik lenf nodu sayısı ( $p<0,0001$ ) (Tablo 1a, Tablo 1b). Bu değişkenlerden tümörün derecesi (grade), nöral invazyon, ekstra kapsül tutulumu ve yaş grupları değişkenlerine ait sağkalım eğrileri (fonksiyonları) orantılı hizada sahip değillerdir (Şekil 2, Şekil 3, Şekil 4 ve Şekil 5).

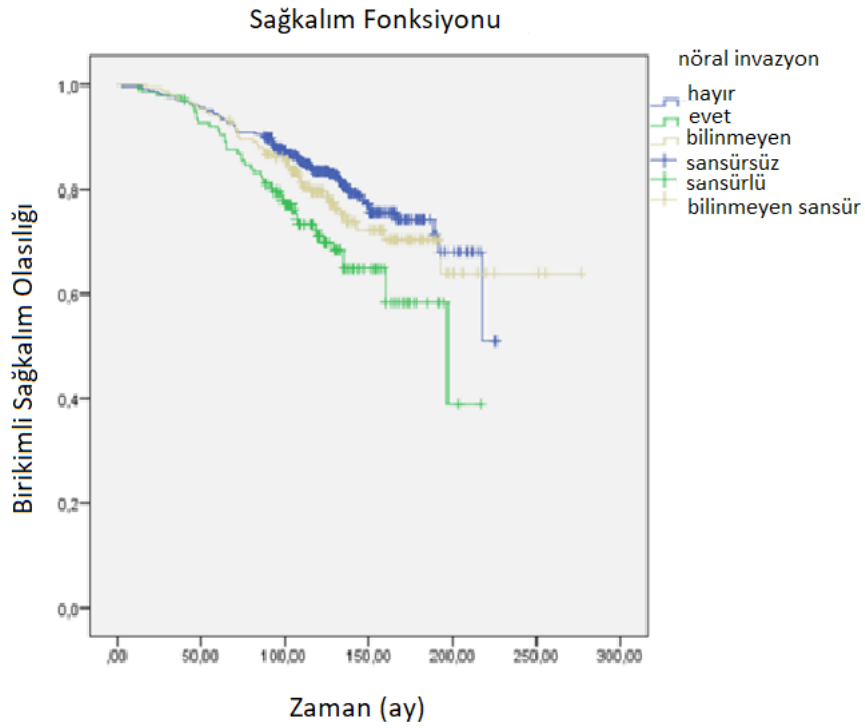
Yaş grupları, tümör derecesi, nöral invazyon ve ekstra kapsül tutulumu COH varsayımını sağlamamasına rağmen, tek değişkenli analiz sonrası istatistiksel olarak anlamlı çıkan 9 bağımsız değişkene çok değişkenli COH modeli uygulandığında sadece metastatik lenf



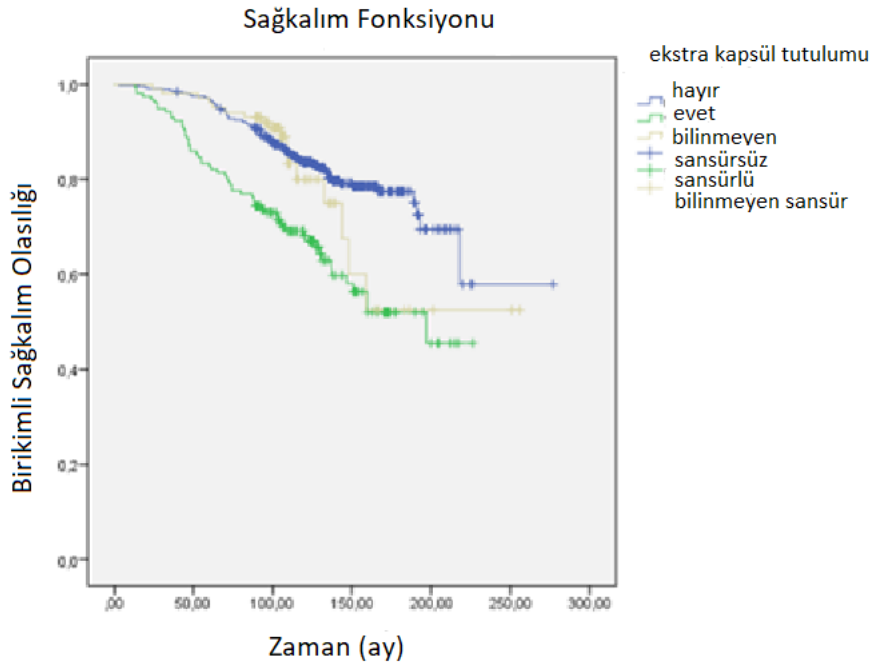
Şekil 1. Genel sağkalım fonksiyonu



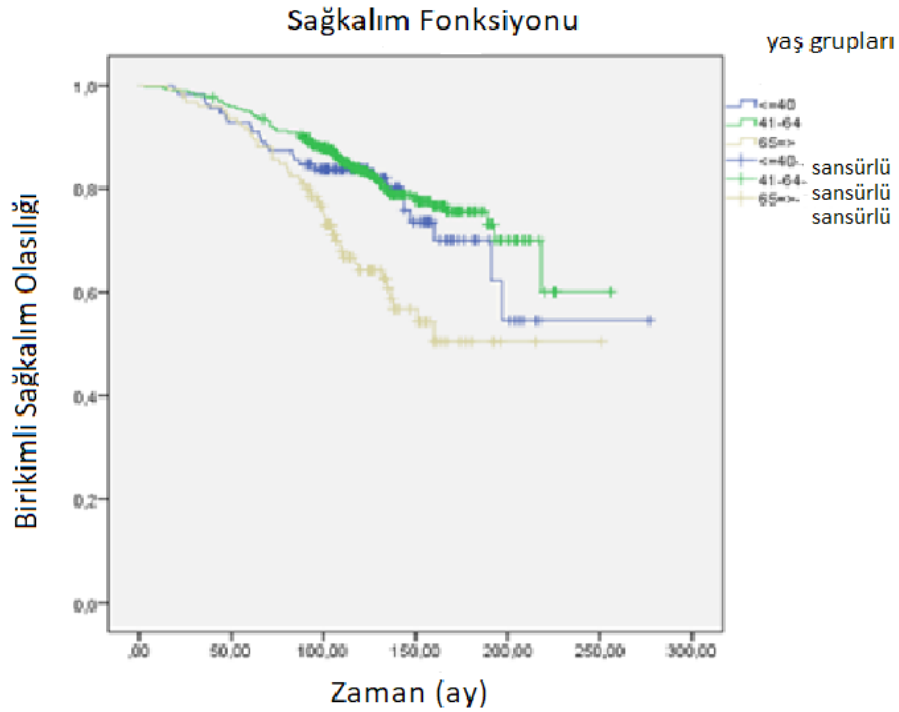
Şekil 2. Tümörün derecesine (grade) ait sağkalım eğrisi



Şekil 3. Nöral invazyona ait sağkalım eğrisi



**Şekil 4.** Ekstra kapsül tutulumuna ait sağkalım eğrisi



**Şekil 5.** Yaş gruplarına ait sağkalım eğrisi

**Tablo 1a.** Sağkalım analizinde kesikli değişkenler için tek değişkenli analiz sonuçları

Kesikli değişkenler	Ortalama±Standart Hata	%95 Güven Aralığı	Log Rank $\chi^2$	p değeri
Yaş grupları			21,459	<0,0001
<=40 (n=111)	210,363±11,913	(187,014, 233,713)		
41-64 (n=461)	209,600±5,547	(198,727, 220,473)		
65=> (n=125)	175,026±8,791	(157,796, 192,256)		
Menopoz			9,261	0,002
Var (n=371)	191,710±6,000	(179,949, 203,471)		
Yok (n=326)	224,564±9,426	(206,089, 243,039)		
Tümör lokalizasyonu			0,639	0,424
Sağ meme (n=322)	217,973±9,237	(199,868, 236,079)		
Sol meme (n=372)	195,422±5,443	(184,754, 206,090)		
Multifokalite			3,854	0,050
Multifokal (n=112)	173,706±7,431	(159,141, 188,271)		
Tek lezyon (n=585)	215,155±6,558	(202,300, 228,009)		
Her-2			4,599	0,331
Negatif (n=364)	181,591±7,047	(167,778, 195,403)		
Pozitif 1 (n=44)	160,801±7,153	(146,782, 174,820)		
Pozitif 2 (n=51)	181,557±7,836	(166,199, 196,915)		
Pozitif 3 (n=73)	156,269±8,183	(140,230, 172,307)		
Her-2 bilinmiyor (n=165)	215,065±8,029	(199,328, 230,803)		
Lenfatik vasküler invazyon			21,827	<0,0001
Pozitif (n=258)				
Negatif (n=327)	165,734±4,883	(156,163, 175,304)		
Bilinmiyor (n=112)	196,672±3,811	(189,202, 204,142)		
	210,502±10,774	(189,385, 231,619)		
Nöral invazyon			10,244	0,006
Pozitif (n=138)	162,901±6,781	(149,611, 176,192)		
Negatif (n=385)	189,412±3,862	(181,842, 196,983)		
Bilinmiyor (n=174)	217,731±8,840	(200,404, 235,058)		
Ekstra kapsül tutulumu			29,284	<0,0001
Pozitif (n=156)	158,207±6,837	(144,807, 171,607)		
Negatif (n=440)	222,566±8,014	(206,860, 238,273)		
Bilinmiyor (n=101)	192,632±14,197	(164,805, 220,459)		
Tümörün derecesi (grade)			6,857	0,032
G1 (n=72)	202,656±7,516	(187,925, 217,388)		
G2 (n=412)	206,866±8,522	(190,164, 223,569)		
G3 (n=213)	199,353±7,369	(184,910, 213,796)		
Histoloji			7,612	0,667
İnfiltratif duktal ca (n=514)	216,508±5,422	(205,880, 227,135)		
İnvaziv lobüler ca (n=62)	184,516±8,917	(167,039, 201,992)		
Mixed (n=61)	147,209±6,646	(134,182, 160,235)		
Tubuler (n=5)	189,000±0,000	(189,000, 189,000)		
Medüller ca (n=14)	175,643±6,126	(163,636, 187,650)		
Müsinöz ca (n=12)	148,589±7,665	(133,564, 163,613)		
Papiller ca (n=14)	172,339±11,412	(149,971, 194,707)		
İnvaziv skuamöz ca (n=3)	151,000±25,456	(101,107, 200,893)		
Metaplastik ca (n=3)	89,000±28,577	(32,988, 145,012)		
Metaplastik ca (n=2)	217,000±0,000	(217,000, 217,000)		
İnfiltratif apokrin ca (n=7)	141,786±16,340	(109,759, 173,813)		
Östrojen ve progesteron reseptörü durumu			3,608	0,729
ER+PR+(n=447)	202,908±4,466	(194,155, 211,661)		
ER+PR-(n=61)	172,775±8,132	(156,836, 188,713)		
ER-PR+(n=39)	175,316±11,284	(153,200, 197,432)		
ER-PR-(n=139)	184,999±6,317	(172,618, 197,380)		
ER+PR Bilinmiyor (n=5)	173,800±29,346	(116,282, 231,318)		

**Tablo 1b.** Sağkalım analizinde sürekli değişkenler için tek değişkenli analiz sonuçları

Sürekli değişkenler*	HR	% Güven Aralığı	$\chi^2$	p değeri
Tümör boyutu	1,133	(1,048, 1,225)	9,903	0,002
Metastatik lenf nodu sayısı	1,096	(1,072, 1,121)	72,771	<0,0001

\*Tek değişkenli Cox orantılı hazard regresyon modeli ile hesaplanmıştır

nodu sayısı ve menopoz değişkenleri anlamlı bulunmuştur (Tablo 2).

Meme kanserinde, kanserin koltuk altındaki kaç lenf düğümüne sıçramış olduğu önemli bir göstergedir, ancak kanserin kan ve lenf yolu ile diğer organlara yayılmasını gösteren metastatik lenf nodu sayısı, her ne kadar ölenlerde sağkalanlara göre göreceli olarak daha yüksek olsa da, zaten riskin her iki grupta da (sağkalan/ölen) yüksek boyutta olduğuna işaret eder. Bu nedenle, metastatik lenf nodu sayısına ait sağkalım hazardı (HO=1,080) yaklaşık 1 civarında kalmıştır. Diğer anlamlı bir değişken olan menopozda ise, menopoza giren meme kanseri hastalarının menopoza girmeyen meme kanseri hastalarına göre yaklaşık 1,6 kat daha fazla (HO=1,586) risk altında oldukları söylenebilir.

Hızlandırılmış Başarısızlık (ölüm) Zamanı (HBZ) Modeli için, bağımlı değişken olan genel sağkalım değişkenine ait log-normal, log-lojistik, Weibull ve üstel dağılımlarının Hazard Fonksiyon'larına bakılmıştır. Log-normal, log-lojistik, Weibull ve üstel dağılımlar için AIC değerleri sırasıyla; 867,26, 860,78, 864,86, 906,04'dür. AIC değerine ve en iyi hazard fonksiyonu dağılımlarına göre en uygun HBZ modelinin, log-lojistik Hızlandırılmış Başarısızlık (Ölüm) Zamanı Modeli olduğu görülmüştür.

Log-lojistik Hızlandırılmış Başarısızlık (Ölüm) Zamanı (HBZ) regresyon modeli için elde edilen sonuçlar Tablo 3'de verilmiştir. Log-lojistik HBZ regresyonu sonucunda metastatik lenf nodu sayısı, menopoz ve tümör boyutu değişkenleri anlamlı çıkmıştır.

Bu sonuçlara göre; metastatik lenf nodu sayısı için ZO yaklaşık %70 (0,702) olarak hesaplanmıştır, dolayısıyla metastatik lenf nodu sayısı fazla olan olgularda sağkalım süresinin, metastatik lenf nodu sayısı az olanlara göre yüzde 30 daha kısa olduğu tahmin edilmektedir. Hatta ZO'nun güven aralığına dayanarak; %20 (1-0,803=0,197) ile %39 (1-0,613=0,387)

arasında sağkalım süresinin kısalacağı söylenebilir.

Aynı şekilde; menopoz için ZO yaklaşık %77 (0,772)'dir. Menopoza giren hastaların sağkalım sürelerinin, menopoza giremeyen hastalara göre yaklaşık %23 daha kısa olduğu tahmin edilmektedir. ZO'nun güven aralığına göre; yaklaşık %39 (1-0,608=0,392) ile %2 (1-0,980=0,02) arasında sağkalım süresinin kısalması mümkündür.

Tümör boyutu için ZO yaklaşık %99 (0,991)'dur. Tümör boyutu yüksek olan meme kanseri hastalarına ait sağkalım süresinin, tümör boyutu düşük meme kanseri hastalarına göre %1 daha kısa olduğu tahmin edilmektedir. ZO'nun güven aralığına göre; yaklaşık %2 (1-0,982=0,018) ile %0,1 (1-0,999=0,001) arasında sağkalım süresinin kısalması tahmin edilmektedir.

## Tartışma

Meme kanseri günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen kanser tipidir [20-22]. Elbette erken tanı ile tedavide kayda değer başarılar sağlansa da, meme kanseri ve riskleri (hazard) üzerine sağkalım analizi çalışmaları halen büyük önem arz etmektedir.

Çalışmamızda erken evre meme kanserli hastalara çeşitli sağkalım hazard modelleri uygulanmıştır. Birçok sağkalım analizi çalışmalarında COH modeli en çok tercih edilen seçenek olurken, varsayımların yerine getirilememesi nedeniyle, özellikle uzun dönem sağkalım çalışmalarında HBZ modellerinin uygulanması daha uygun olabilmektedir.

HBZ modeli ile yapılan sağkalım analizinde hangi modelin seçileceğine karar verebilmek için hazard verisini doğru analiz etmek gerekir. Zaman içinde hazard veya sağkalım oranı üzerine yorum tercihi, doğru bir modelleme ile sağlanır.



**Tablo 2.** Cox Orantılı Hazard Regresyon Modeli sonuçları

	p değeri	HO = Exp(B)	HO ( $\exp\beta$ ) için %95 Güven Aralığı	
			Alt	Üst
Multifokal	0,356	1,199	0,816	1,762
lenfatik ve vasküler invazyon	0,120	1,209	0,952	1,537
tümör boyutu	0,284	1,051	0,960	1,151
Metastatik lenf nodu sayısı	0,0001	1,080	1,053	1,108
Menopoz	0,005	1,586	1,146	2,194
yaş grupları	0,202	1,230	0,895	1,690
nöral invazyonu	0,591	0,944	0,765	1,165
ekstra kapsül tutulumu	0,379	1,111	0,879	1,406
tümör derecesi	0,562	1,082	0,829	1,413

**Tablo 3.** Log-lojistik Hızlandırılmış Başarısızlık (ölüm) Zamanı (HBZ) regresyon modeli sonuçları

	p değeri	ZO = Exp(B)	ZO ( $\exp\beta$ ) için %95 Güven Aralığı	
			Alt	Üst
Multifokal	0,393	0,897	0,796	1,119
lenfatik ve vasküler invazyon	0,401	0,937	0,805	1,090
tümör boyutu	0,037	0,991	0,982	0,999
Metastatik lenf nodu sayısı	0,0001	0,702	0,613	0,803
Menopoz	0,034	0,772	0,608	0,980
yaş grupları	0,183	0,874	0,717	1,065
nöral invazyonu	0,955	1,004	0,881	1,143
ekstra kapsül tutulumu	0,470	0,947	0,818	1,097
tümör derecesi	0,504	0,944	0,796	1,118

Akaike bilgi kriteri ise, hazard ile ilgili COH, POH ve HBZ modelleri gibi farklı varsayımlara dayanan rakip modelleri karşılaştırmak için kullanılır. Her ne kadar Bradburn ve ark. [15] model yeterliliğini değerlendirmek için çeşitli tekniklerden bahsetmiş olsalar da, AIC yine en tercih edilen ölçüt olduğundan çalışmamızda da biz AIC kullandık [23, 24].

Sağkalım analizinde etkin risk faktörleri ve onların hazard değerlerini doğru tahmin etmek ancak doğru modelleme ile sağlanır ve bu nedenle sağkalım analizlerinde orantısallığın denetimi kaçınılmazdır. Çalışmamızda orantısallığın bozulması nedeniyle COH, POH modellerinin uygulanması zora girdiğinden HBZ modeli bir seçenek olarak sunulmuş ve uygulanmıştır. COH modelindeki OH varsayımı sağlanmamasına rağmen, tek değişkenli analiz sonrası istatistiksel olarak anlamlı çıkan 9 bağımsız değişken çok değişkenli COH modeline girdiğinde sadece metastatik lenf nodu sayısı ve menopoz değişkenleri anlamlı çıkmıştır. Oysa, söz konusu 9 bağımsız değişken Log-Lojistik HBZ regresyon modeline girdiğinde, COH modeli uygulamasında da anlamlı çıkan metastatik lenf nodu sayısı ve menopoz değişkenlerine tümör boyutu değişkeni de eklenerek anlamlı çıkmıştır. Dolayısıyla risk faktörlerinin tespiti ve risk tahmin değerlerinin doğru saptanabilmesi için model varsayımlarının dikkate alınması ve doğru modelleme yapılması büyük önem arz etmektedir.

Bildiğimiz kadarıyla meme kanserli hastalarda alanında HBZ modeli ile çok az sayıda yapılan çalışma bulunmaktadır [3, 25, 26]. Karimi ve ark. [3], yaklaşık 7 yıllık İranlı meme kanseri hastası üzerinde yaptığı çalışmada, en iyi HBZ modellerin Genelleştirilmiş Gamma ve Weibull olduğunu göstermiştir. Ghorbani ve ark. [25] ise yine 8 yıl boyunca takip edilmiş olan İranlı meme kanserli kadınlarda Weibull dağılımı ile HBZ modelini gerçekleştirmiştir. Irajı ve ark. [26] 9 yıl süreyle Doğu Azerbayjan popülasyonundaki meme kanserli hastalarda Log-normal modelinin en uygun model olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmada ise HBZ modeli Log-Lojistik ile en uygun model olarak tesbit edilmiştir. Bizim çalışmamızın diğer çalışmalardaki HBZ modellerinde kullanılan hazard dağılımından farklı olmasını, çalışmamızın daha uzun takibe sahip olması şeklinde açıklayabiliriz. Bunun yanında, tüm çalışmalarda ortak görülen nokta

ise tümör varlığının/boyutunun yaşam süresini kısalttığı üzerinedir. Ayrıca, Alfonso ve de Oca [27] Genelleştirilmiş Gamma modelinin meme kanserine en uygun modelleme olduğunu öngörmüşlerdir. Khan ve ark. [28] ise exponential ve Weibull modelinin Hispanik olmayan beyaz kadınlarda en iyi modelleme olduğunu iddia etmişlerdir. Meme kanserli hastalarda yapılan bu çalışmamızın, var olan istatistiksel modellere kuvvetli bir seçenek bir model olması bakımından önemli bir çalışma olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamız literatürde az kullanılan HBZ modeli uygulamasına bir örnek teşkil etmesi açısından önemli bir çalışmadır, ancak çalışmamız tek merkeze ait bir çalışmadır. Çok merkezli ve dolayısıyla örnek sayısı daha fazla olan bir veri tabanına ait erken evre meme kanseri sağkalım analizi sonuçlarının hastalığın gelişimi ve tedavisinde daha bilgilendirici olacağı da bir gerçektir.

Sonuç olarak, sağkalım analizleri söz konusu olduğunda literatürde COH modeli en sık kullanılan modellerin başında gelir. Özellikle COH modellerinde, ortak değişkenler için hazardların orantılı olmasının önemi büyüktür; hazardların orantılı olmadığı durumlarda COH regresyon modeli yerine HBZ regresyon modeli gibi modellerin kullanımı daha uygun olabilir.

Unutmamalıdır ki, HBZ ve COH modellerinden elde edilen parametrelerin yorumu farklıdır. COH modellerinde hazardlar karşılaştırılmaktayken, HBZ modellerinde sağkalım zamanlarının (sürelerinin) karşılaştırması yapılmaktadır.

Biyostatistik uzmanları olarak, sağkalım analizlerinin özellikle planlama aşamasından başlayarak ilgili araştırmacılara COH regresyon modellerinin dışında uygun koşullarda daha doğru analiz ve yorum olanağı sağlayan HBZ gibi daha başkaca modellerin önerilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. Cox DR. Regression models and Life-Tables. Breakthroughs in statistics. Springer Series in Statistics, New York, NY, 1992:527-541. <https://doi.org/10.1007/978-1-4612-4380-9>

2. Lee ET, Go OT. Survival analysis in public health research. *Annu Rev Public Health* 1997;18:105-134. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.18.1.105>
3. Karimi A, Delpisheh A, Sayehmiri K. Application of accelerated failure time models for breast cancer patients' survival in Kurdistan Province of Iran. *J Cancer Res Ther* 2016;12:1184-1188. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.168966>
4. Keene ON. Alternatives to the hazard ratio in summarizing efficacy in time-to-event studies: an example from influenza trials. *Stat Med* 2002;21:3687-3700. <https://doi.org/10.1002/sim.1312>
5. Khanal SP, Sreenivas V, Acharya SK. Accelerated failure time models: an application in the survival of acute liver failure patients in India. *IJSR* 2014;3:161-166. Available at: [https://www.ijsr.net/search\\_index\\_results\\_paperid.php?id=201445](https://www.ijsr.net/search_index_results_paperid.php?id=201445). Accessed March 5, 2021
6. Bakhshi E, Khoei RAA, Azarkeivan A, Kooshesh M, Biglarian A. Survival analysis of thalassemia major patients using Cox, Gompertz proportional hazard and Weibull accelerated failure time models. *Med J Islam Repub Iran* 2017;31:97. <https://doi.org/10.14196/mjiri.31.97>
7. Ghadimi M, Mahmoodi M, Mohammad K, Zeraati H, Rsouli M, Sheikhfathollahi M. Family history of the cancer on the survival of the patients with gastrointestinal cancer in northern Iran, using frailty models. *Bio Med Central Gastroenterol* 2011;11:104. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-11-104>
8. George B, Seals S, Aban I. Survival analysis and regression models. *J Nucl Cardiol* 2014;21:686-694. <https://doi.org/10.1007/s12350-014-9908-2>
9. Wei LJ. The accelerated failure time model: a useful alternative to the Cox regression model in survival analysis. *Stat Med* 1992;11:1871-1879 <https://doi.org/10.1002/sim.4780111409>
10. Pourhoseingholi MA, Hajizadeh E, Dehkordi BM, Safaee A, Abadi A, Zali MR. Comparing Cox regression and parametric models for survival of patients with gastric carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2007;8:412-416.
11. Swindell WR. Accelerated failure time models provide a useful statistical framework for aging research. *Exp Gerontol* 2009;44:190-200. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2008.10.005>
12. Kwong GPS, Hutton JL. Choice of parametric models in survival analysis: applications to monotherapy for epilepsy and cerebral palsy. *Appl Statist* 2003;52:153-168. <https://doi.org/10.1111/1467-9876.00395>
13. Seyoum D, Degryse JM, Kifle YG, et al. Risk factors for mortality among adult HIV/AIDS patients following antiretroviral therapy in southwestern ethiopia: an assessment through survival model. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14:296. <https://doi.org/10.3390/ijerph14030296>
14. Teshnizi SH, Ayatollahi SMT. Comparison of Cox regression and parametric models: application for assessment of survival of pediatric cases of acute leukemia in southern Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18:981-985. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.4.981>
15. Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, Altman DG. Survival analysis part II: multivariate data analysis - an introduction to concepts and methods. *Br J Cancer* 2003;89:431-436. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601119>
16. Akaike H. Information Theory and an Extension of the Maximum Likelihood Principle. *Proc. 2nd Int. Symp. on Information Theory*. 1973:267-281. [https://doi.org/10.1007/978-1-4612-1694-0\\_15](https://doi.org/10.1007/978-1-4612-1694-0_15). Accessed February 19, 2021
17. Vaida F, Blanchard S. Conditional akaike information for mixed-effects models. *Biometrika* 2005;92:351-370. <https://doi.org/10.1093/biomet/92.2.351>
18. Vahedi M, Mahmoodi M, Mohammad K, Ossareh S, Zeraati H. What is the best parametric survival models for analyzing hemodialysis data? *Glob J Health Sci* 2016;8:56161. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v8n10p118>
19. Bekiroğlu N, Cebeci IA, Hüseyin A, Acar M; Parametrik hızlandırılmış başarısızlık (ölüm) zamanı (HBZ) modelleri ile akciğer kanseri hastalarında uygulama (Poster sunumu). XX. Ulusal ve III. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi. 26-29 Ekim 2018, Gaziantep. Available at: <https://docplayer.biz.tr/116645614-Xx-ulusal-ve-iii-uluslararasi-biyoistatistik-kongresi-bildiri-kitabi.html>. Accessed March 3, 2021
20. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* 2017;3:524-548. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>
21. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
22. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* 2018;4:1553-1568. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2706>

23. Kasza J, Wraith D, Lamb K, Wolfe R. Survival analysis of time-to-event data in respiratory health research studies. *Respirology* 2014;19:483-492. <https://doi.org/10.1111/resp.12281>
24. Rubio FJ, Remontet L, Jewell NP, Belot A. On a general structure for hazard-based regression models: an application to population-based cancer research. *Stat Methods Med Res* 2019;28:2404-2417. <https://doi.org/10.1177/0962280218782293>
25. Ghorbani N, Yazdani Charati J, Anvari K, Ghorbani N. Application of weibull accelerated failure time model on the disease-free survival rate of breast cancer. *Iran J Health Sci* 2016;4:11-18. <https://doi.org/10.18869/acadpub.jhs.4.2.11>
26. Irajı Z, Koshki TJ, Dolatkah R, Jafarabadi MA. Parametric survival model to identify the predictors of breast cancer mortality: an accelerated failure time approach. *J Res Med Sci* 2020;25:38. [https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS\\_743\\_19](https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_743_19)
27. Alfonso AG, de Oca NAM. Application of hazard models for patients with breast cancer in Cuba. *Int J of Clin Exp Med* 2011;4:148-156.
28. Khan HMR, Saxena A, Gabbidon K, Stewart TSJ, Bhatt C. Survival analysis for white non-Hispanic female breast cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:4049-4054. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.9.4049>

**Teşekkür:** Yazarlar olarak çalışmamızdaki verilerin kullanımına izin veren; Prof. Dr. Fulden Yumuk'a, Doç. Dr. Mehmet Akif Öztürk'e, Uzman Dr. Duygu Erbaş Saçar'a, Biyoistatistik Uzmanı Sinan Uzun'a teşekkürlerimizi sunarız.

**Etik kurul onayı:** Bu araştırma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.07.2019 tarihli ve 09.2019.687 sayılı onayı ile yapılmıştır.

#### **Yazarların makaleye olan katkıları**

N.B. çalışmanın ana fikrini, amacını kurgulamış, gereç ve yöntem bölümünü yazmıştır. N.B. ve A.Ü. bulgular kısmındaki verilerin değerlendirmesini yapmış makalenin tartışma bölümünü yazmışlardır. Ayrıca A.Ü. kaynaklar bölümünü düzenlemiştir. N.B. ve A.Ü. tüm makaleyi gözden geçirip çalışmanın tamamını tartışmış, gerekli düzeltmeleri yapmış ve son halini onaylamıştır.

# Over kanserinde nötrofil/lenfosit, trombosit/lenfosit, CRP/Albümin oranları ile klinikopatolojik özellikler ve sağkalım arasındaki ilişki

## Relationship between neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte, CRP/Albumin ratio and survival in ovarian cancer

Burcu Yapar Taşköylü, Esin Avcı, Atike Gökçen Demiray, Serkan Değirmencioğlu, Gamze Gököz Doğu, Arzu Yaren, Ahmet Ergin, Derya Kılıç, Canan Karan, Burçin Çakan Demirel, Tolga Doğan, Melek Özdemir

Gönderilme tarihi:02.04.2021

Kabul tarihi:03.05.2021

### Öz

**Amaç:** Over kanseri jinekolojik kanserler arasında en yüksek ölüm oranına sahip olan kanserdir. Birçok kanserde inflamasyon temelli skorlar olan nötrofil lenfosit oranının (NLR), trombosit lenfosit oranının (PLR), CRP albümin oranının (CRP/Alb) prognoz üzerine etkisi gösterilmiştir. Biz de bu çalışmada NLR, PLR, CRP/Alb oranlarının over kanserinin prognozu üzerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamıza Eylül 2014-Aralık 2020 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran over karsinom tanılı evreleri 1 ile 4 arasında değişen toplam 124 hasta dâhil edildi. NLR, PLR, CRP/Alb kesme noktaları ROC analizi ile yapıldı.

**Bulgular:** Hastalarımızın medyan yaşı 56 (sınırlar 24-84) idi. NLR oranı 63 hastada(%50), PLR oranı 56 hastada (%45), CRP/Alb oranı 61 hastada (%49) kesme değerine göre yüksek saptandı. PLR değeri ile progresyon sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yokken, genel sağkalımla istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktaydı ( $p=0,01$ ). PLR değeri yüksek olanlarda medyan genel sağkalım 23 ay iken PLR değeri düşük olanlarda 45 ay olarak saptandı. CRP/Alb oranının ise hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi mevcuttu ( $p=0,011$ ;  $p=0,008$ ). CRP/Alb değeri düşük olanlarda daha uzun progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım olduğu saptandı.

**Sonuç:** Diğer kanser tiplerinde olduğu gibi over kanserinde de inflamasyon belirteçlerinin kanser progresyonu üzerine dolayısıyla prognoza olan etkisi dikkat çekmektedir. PLR oranının genel sağkalımla, CRP/Alb oranının ise hem genel sağkalım hemde progresyonsuz sağkalımla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğunu gösterdik. Bu oranların gelecekte farklı tedavi gruplarını oluştururken hastaların seçiminde yardımcı olabileceği kanısındayız.

**Anahtar kelimeler:** Over kanseri, inflamasyon, prognoz.

Yapar Taşköylü B, Avcı E, Gökçen Demiray A, Değirmencioğlu S, Gököz Doğu G, Yaren A, Ergin A, Kılıç D, Karan C, Çakan Demirel B, Doğan T, Özdemir M. Over kanserinde nötrofil/lenfosit, trombosit/lenfosit, CRP/Albümin oranları ile klinikopatolojik özellikler ve sağkalım arasındaki ilişki. Pam Tıp Derg 2021;14:666-674.

Burcu Yapar Taşköylü, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: drburcuyapar@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-4755-2753) (Sorumlu Yazar)

Esin Avcı, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: eavci@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-9173-0142)

Atike Gökçen Demiray, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: gokcenakaslan@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-4397-5468)

Serkan Değirmencioğlu, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: drserkandeg@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-1213-2778)

Gamze Gököz Doğu, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: ggd2882@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-8142-0362)

Arzu Yaren, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, e-posta: arzu\_yaren@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-1436-8650)

Ahmet Ergin, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: aergin@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-5236-7507)

Derya Kılıç, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye e-posta: deryakilic.md@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-8003-9586)

Canan Karan, Arş. Gör. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: canankaran@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-1293-2046)

Burçin Çakan Demirel, Arş. Gör. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, e-posta: brcn\_ckn@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0003-0734-0692)

Tolga Doğan, Arş. Gör. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: dr\_tolgadogan94@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0003-1281-942X)

Melek Özdemir, Arş. Gör. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, e-posta: melekozdemir@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0003-1894-9743)

**Abstract**

**Purpose:** Ovarian cancer has the highest mortality rate among gynecological cancers. Inflammation-based scores such as neutrophil lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR), CRP albumin ratio (CRP/Alb) have been shown to have an effect on prognosis in most cancers. In this study, we aimed to evaluate the effect of NLR, PLR, CRP/Albumin ratios on the prognosis of ovarian cancer.

**Material and method:** A total of 124 patients with ovarian carcinoma diagnosed stages ranging from 1 to 4 were included in our study who applied to Pamukkale University Medical Faculty Medical Oncology Outpatient Clinic between September 2014 and December. NLR, PLR, CRP/Alb cut-off points were made by ROC analysis.

**Results:** The median age of our patients was 56 (range 24-84). The NLR rate was higher in 63 patients (50%), the PLR rate in 56 patients (45%), and the CRP/Alb ratio in 61 patients (49%) compared to the cut-off value. While there was no statistically significant relationship between PLR value and progression free survival, there was a statistically significant relationship with overall survival ( $p=0.01$ ). While the median overall survival was 23 months in those with high PLR values, it was 45 months in those with low PLR values. The CRP/Alb ratio had a statistically significant relationship with both progression free survival and overall survival ( $p=0.011$ ;  $p=0.008$ ). Longer progression free survival and overall survival were found in those with low CRP/Alb values.

**Conclusion:** As in other cancer types, the effect of inflammation markers on cancer progression and thus on prognosis is remarkable in ovarian cancer. We showed that the PLR ratio has a statistically significant relationship with overall survival and the CRP/Alb ratio with both overall survival and progression free survival. We are of the opinion that these rates may help in the selection of patients while creating different treatment groups in the future.

**Key words:** Ovarian cancer, inflammation, prognosis.

Yapar Taskoylu B, Avci E, Gokcen Demiray A, Degirmencioglu S, Gokoz Dogu G, Yaren A, Ergin A, Kılıc D, Karan C, Cakan Demirel B, Dogan T, Ozdemir M. Relationship between neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte, CRP/Albumin ratio and survival in ovarian cancer. Pam Med J 2021;14:666-674.

**Giriş**

Over kanseri kadınlarda onuncu sırada görülmekle birlikte, kansere bağlı ölümlerde beşinci sırada yer almaktadır [1]. Hastaların çoğu tanı anında ileri evrede bulunmaktadır. Sitoreduktif cerrahi ve gerekli durumda adjuvan kemoterapi over kanserinde standart tedaviyi oluşturmaktadır [2]. Cerrahi tekniklerde ilerlemelerin olması, neoadjuvan kemoterapinin uygulanması, intraperitoneal hipertermik kemoterapinin uygulanmasına rağmen uzun dönem sağkalım sonuçları istenilen düzeylere ulaşamamıştır. Over kanserinde prognoz değişkenlik gösterebilmektedir. Bazı hastaların prognozu çok iyi olmakta, bazı hastalarda ise agresif bir seyir izlenmektedir. Bu nedenle prognozu tahmin etmeye yardımcı olabilecek belirteçlere ihtiyaç bulunmaktadır. En önemli prognostik faktörler tanı anında evre ve rezidüel tümör volümüdür [3]. Histopatolojik özellikler ve CA 125 prognozu belirlemekle birlikte kandaki inflamasyon göstergeleri de prognozu ön gördürebilmektedir. Endometriozis ve pelvik inflamatuvar hastalığı olanlarda over kanseri insidansında artış olduğu bildirilmiştir [4].

Son yıllardaki çalışmalar kanser gelişmesinde inflamasyonun kanser gelişimindeki moleküler temeline odaklanmaktadır. Kanser hücrelerinin proliferasyonu, anjiogenez ve metastaz

yapmaları sistemik inflamasyonu tetiklemektedir [5]. Kanser hücrelerinden interlökin 2 (IL-2), interlökin 6 (IL-6), interlökin 10 (IL-10), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi mediatörlerin salınmasından sonra sistemik inflamatuvar yanıt oluşmaktadır [6]. TNF- $\alpha$  ve IL-10 yüksek olması lenfosit sayısını düşürmektedir [7]. Lenfosit sayısının azalması T lenfosit aracılı anti tümör yanıtı azaltmakta ve böylece kanser progresyonu oluşmaktadır.

Nötrofil lenfosit oranının (NLR) ve trombosit lenfosit oranının (PLR) kolorektal, mide, meme ve akciğer, özafagus kanserlerin de prognozla ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [8-12]. Over kanserinde de NLR, PLR oranlarının daha yüksek olması ile daha kötü progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir [13, 14]. CRP inflamasyon sonrasında hepatositlerden salınan bir akut faz reaktanıdır [15]. Hefler ve ark. [16] yaptığı çalışmada over kanserli hastalarda CRP'nin yüksek olması kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Hipoalbuminemi de sistemik inflamatuvar yanıtla ilişkilidir. CRP Albümin (CRP/Alb) oranında inflamasyon durumunu yansıtmaktadır. Yüksek CRP de over kanseri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [17].

## Gereç ve yöntem

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı'nda 2011-2020 yılları arasında tedavi edilen 124 over karsinom tanılı hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik verileri, alınan tümör tipleri ve kemoterapiler hasta dosyalarından ve hastane bilgi işlem sisteminden kaydedildi. Çalışma sonunda sağkalım süreleri istatistiksel olarak analiz edildi. Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. Katılımcıların nötrofil, lenfosit, platelet mutlak sayıları ile, CRP ve albümin düzeyleri geriye dönük olarak Laboratuvar Bilgi Sisteminden alındı. Hemogram parametrelerinin analizi Mindray CAL 8000 (Shangai, China) oto analizöründe elektriksel empedans ve optik dansite yöntemi ile çalışılırken, CRP ve albümin düzeyleri ise elektrokemilüminesan yöntem ile Cobas 702 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) analizörlerinde analiz edilmiştir. CRP mg/L, Albümin g/L olarak ifade edilirken, hücre sayıları mikrolitrede  $10^3$  olarak ifade edilmiştir. ROC curve analizi yapılarak NLR, PLR ve CRP/Alb değerleri için kesme noktası belirlendi. NLR için 4,25, PLR için 0,19, CRP/Alb için 0,41 olarak kabul edildi.

## İstatistiksel yöntem

İstatistiksel analiz için SPSS v.23 yazılım paketleri kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ve yüzde olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılıkların önemi Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Progresyonsuz ve genel sağkalım Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık için Log rank değeri alınmış olup  $p < 0,05$  kabul edilmiştir. Multivariet analiz Cox analiz yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

## Bulgular

Biz bu çalışmamızda over kanseri tanılı Evre 1-4 arasında değişen toplam 124 hastayı inceledik. Tanı anında bakılan nötrofil/lenfosit Oranı, trombosit/lenfosit Oranı, CRP/Alb oranı ve sağkalım ile ilgili prognostik bilgiler retrospektif olarak hasta dosyalarından ve hasta

bilgi işlem sisteminden kaydedildi. Hastaların ortanca yaşı 56 (sınırlar: 24-84 yıl) olarak saptandı. Hastalarımızdan 54 (%43,5)'ü evre 1 ve 2, 70 (%56,5)'i evre 3-4 idi. Hastalarımızın 92 (%74,2)'si seröz histolojide idi. Histolojik gradlarına baktığımızda 98 (%79) hasta yüksek gradlı idi. NLR oranı hastaların %50,8'sinde PLR oranı %54,8'sinde CRP/Alb oranı ise %50,8'inde yüksek saptandı (Tablo 1).

NLR oranının histopatolojik ve klinik belirteçlerle ilişkisinin incelenmesinde, elli yaşın üzerinde olan hastalarda NLR oranının istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da rakamsal olarak farklılığı mevcuttu ( $p=0,09$ ). Platin duyarlı hastalarda NLR oranı istatistiksel olarak daha anlamlı olmasada rakamsal olarak farklılık mevcuttu ( $p=0,077$ ). Platin duyarlı olanlarda daha yüksek NLR oranı olduğunu saptandı.

PLR oranının histopatolojik ve klinik belirteçlerle ilişkisini incelediğimizde yaş, evre, grad, platin duyarlılık ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. CRP/Alb oranının ise evre ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi mevcuttu ( $p=0,016$ ). İleri evrelerde daha yüksek CRP/Alb değeri mevcuttu. Yaş, grad ve platin duyarlılık ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmadı (Tablo 2). NLR, PLR, CRP/Alb oranlarının progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkisini inceledik. CRP/Alb oranının, platin duyarlılığın ve evrenin progresyonsuz sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi mevcuttu (sırasıyla  $p=0,011$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ). NLR ve PLR oranlarının, yaşın, gradın progresyonsuz sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi yoktu (sırasıyla  $p=0,135$ ;  $p=0,291$ ). PLR ve CRP/Alb oranının ise genel sağkalımla istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi mevcuttu (sırasıyla  $p=0,011$ ;  $p=0,008$ ). NLR oranının ise genel sağkalımla istatistiksel anlamlılığa yakın bir ilişkisi mevcuttu ( $p=0,065$ ) (Tablo 3). Multivariet analizde de evre ve platin duyarlılık progresyonsuz sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p < 0,001$ ) (Tablo 4). CRP/Alb oranının hem progresyonsuz sağkalımla hem de genel sağkalımla ilişkisi Kaplan-Meier grafiği ile gösterilmiştir (Şekil 1, 2).

**Tablo 1.** Hasta özellikleri

		n	%
Yaş	medyan 56 (sınırlar: 24-84 yıl)		
	≤50	37	29,8
	>50	87	70,2
Evre	1-2	54	43,5
	3-4	70	56,5
Histoloji	Seröz	92	74,2
	Borderline	5	4
	Granuloza	9	7,3
	Müsinöz	7	5,6
	Endometrioid	5	4
	Berrak hücreli	6	4,8
Grad	Düşük (G1-G2)	26	21,0
	Yüksek (G3)	98	79,0
NLR	Düşük	61	49,2
	Yüksek	63	50,8
PLR	Düşük	56	45,2
	Yüksek	68	54,8
CRP/Alb	Düşük	61	49,2
	Yüksek	63	50,8

\*NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı, PLR: Trombosit/Lenfosit oranı, CRP/Alb: CRP/Albümin

**Tablo 2.** NLR, PLR, CRP/Alb oranları ile patolojik ve klinik özelliklerinin ilişkisi

		NLR			PLR			CRP/Alb		
		düşük	yüksek	p	düşük	yüksek	p	düşük	yüksek	p
Yaş	≤50	14	23	0,09	12	25	0,061	20	17	0,51
	>50	47	40		44	43		41	45	
Evre	1-2	26	28	0,49	26	28	0,34	33	21	0,016
	3-4	35	35		30	40		28	42	
Grad	Düşük (G1-G2)	13	13	0,55	12	14	0,54	11	15	
	Yüksek (G3)	48	50		44	54		50	48	0,28
Platin	Duyarlı	55	50	0,077	49	56	0,29	54	51	0,17
	Dirençli	6	13		7	12		7	12	

\*Mann Whitney U and Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

\*NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı, PLR: Trombosit/Lenfosit oranı, CRP/Alb: CRP/Albümin



**Tablo 3.** Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı etkileyen faktörler

Faktörler	PFS(ay)		OS(ay)	
	Medyan (%25-%75)	<i>p</i>	Medyan (%25-%75)	<i>p</i>
Yaş	≤50	75 (--25)	48 (77-21)	0,15
	>50	32 (117-14)	28 (63-10)	
Evre	1-2	117 (--88)	45 (72-19)	0,172
	3-4	22 (52-11)	32 (61-10)	
Grad	G1-G2	65 (--27)	37 (62-15)	0,758
	G3	38 (117-14)	33 (67-14)	
Platin duyarlılık	Dirençli	11 (19-62)	27 (45-14)	0,495
	Duyarlı	77 (--23)	39 (67-14)	
NLR	Düşük	75 (--20)	45 (70-19)	0,065
	Yüksek	32 (88-14)	24 (49-10)	
PLR	Düşük	65 (--18)	45 (77-19)	0,016
	Yüksek	32 (88-16)	23 (52-11)	
CRP/Alb	Düşük	75 (-22)	46 (83-20)	0,008
	Yüksek	27 (77-12)	22 (49-9)	

\**p* değerleri Kaplan Meier analizi Log Rank *p* değerinden elde edilmiştir

*p*<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

\*PFS: Progresyonsuz sağkalım, OS: Genel Sağkalım, NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı

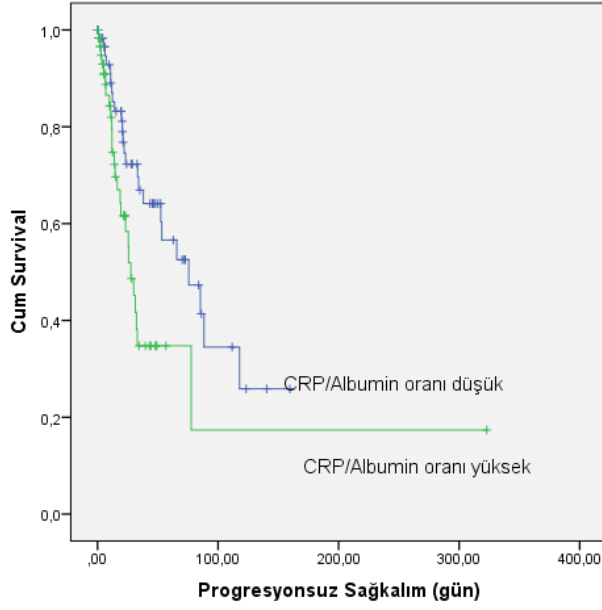
PLR: Trombosit/Lenfosit oranı, CRP/Alb: CRP/Albümin

**Tablo 4.** Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı etkileyen faktörlerin multivariet analizi

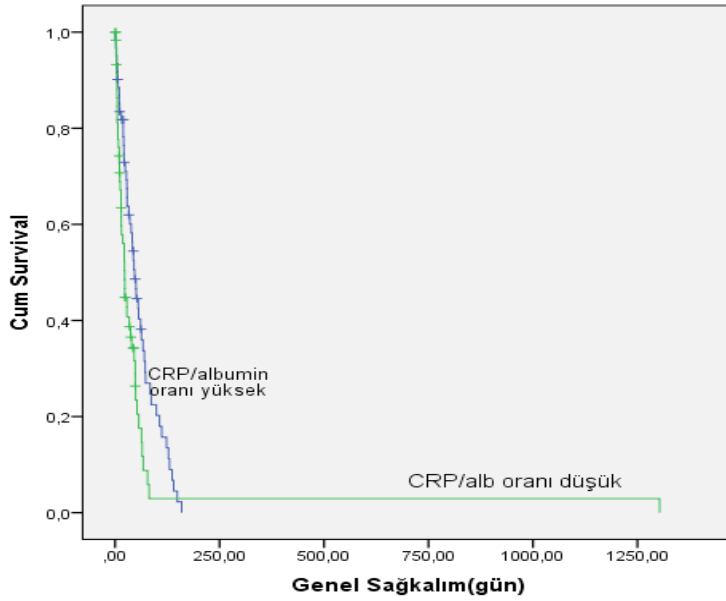
		Hazard oranı	%95, CI	<i>p</i>
PFS	Evre	0,177	0,080-0,391	<0,001
	Platin duyarlılık	3,272	1,720-6,225	<0,001
	NLR	0,659	0,283-1,533	0,333
	PLR	0,853	0,379-1,918	0,700
	CRP/Alb	1,008	0,528-1,925	0,981
OS	Evre	0,807	0,513-1,269	0,353
	Platin duyarlılık	1,095	0,618-1,941	0,756
	NLR	0,932	0,537-1,618	0,803
	PLR	0,654	0,382-1,119	0,121
	CRP/Alb	0,673	0,427-1,060	0,087

\**p* değerleri Cox multivariate analizi ile elde edilmiştir

*p*<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir



**Şekil 1.** CRP/Alb oranının progresyonsuz sağkalım ile ilişkisini gösteren Kaplan-Meier grafiği ( $p=0,011$ )



**Şekil 2.** CRP/Alb oranının genel sağkalım ile ilişkisini gösteren Kaplan-Meier grafiği ( $p=0,008$ )

## Tartışma

Over kanseri jinekolojik kanserler içinde en sık ölüme neden olan kanserdir. Beş yıllık sağkalım oranları %31 ile %53 arasında değişmektedir. İnflamasyonun birçok kanserle ilişkisi gösterilmiştir [18]. Milne ve ark. [19] yaptığı çalışmada over kanseri tanısı alan hastaların lenfosit değerlerinin iki yıl önce yapılan testlerdeki lenfosit değerlerine göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Evre ne

kadar ileri ise lenfosit değerinde daha fazla oranda düşme olduğunu saptamışlardır. NLR oranını hastarımızın %50,8'sinde, PLR oranı %54,8'sinde, CRP/Alb oranı ise %50,8'inde yüksek saptadık. Elli yaşın üzerinde olan hastalarda NLR oranı istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da rakamsal olarak farklılık mevcuttu ( $p=0,09$ ). Williams ve ark. [20] yaptığı çalışmada da yaş ile NLR arasında ilişki saptamamışlardır. Platin duyarlı hastalarda NLR oranı istatistiksel olarak daha anlamlı saptandı ( $p=0,077$ ). Literatür

incelemesinde platin duyarlılık ile bu oranların ilişkisini inceleyen makaleye rastlanmadı.

NLR oranınının genel sağkalımla istatistiksel anlamlılığa yakın bir ilişkisi mevcuttu ( $p=0,065$ ). Wang ve ark. [21] yaptığı çalışma da da NLR ve albümin değerinin PFS ve OS arasında anlamlı ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Yin ve ark. [22] yaptığı metanalize on çalışma ve 2919 hasta dahil edilmiştir. Hem univariyet hem multivariyet analizde NLR oranı yüksek hastalarda kontrol grubuna göre daha kısa progresyonsuz sağkalım ( $HR=1,36$ , %95,  $CI=1,17-1,57$ ) ve genel sağkalım ( $HR=1,34$ , %95,  $CI=1,16-1,54$ ) olduğu saptanmıştır. PLR oranınınında yüksek olduğu durumda da yine daha kısa progresyonsuz sağkalım ( $HR=1,79$ , %95,  $CI=1,46-2,20$ ) ve genel sağkalım ( $HR=1,97$ , %95,  $CI=1,61-2,40$ ) olduğu saptanmıştır. Subgrup analizde de NLR ve PLR için kesme noktası ne kadar yüksek alınırsa bu markırların prediktif etkilerinin o kadar güçlü olduğu bildirmişlerdir. Williams ve ark. [20] yaptığı çalışmaya 519 over kanserli hasta alınmıştır. İleri evre, kötü diferansiye hastalarda NLR oranı daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda NLR oranının evre ve grad ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi yoktu. Cho ve ark. [23] yaptığı çalışmada NLR oranının kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda PLR'nin genel sağkalımla istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi mevcuttu ( $p=0,011$ ). Asher ve ark. [24] yaptığı çalışmaya 235 hasta alınmıştır. NLR ve PLR oranlarının kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Zhang ve ark. [25] yaptığı çalışmada da preoperatif olarak over kanserli hastalarda bakılan PLR oranının CA 125, NLR, fibrinojen, CRP ve albümin değerlerine göre daha üstün olduğunu bildirmişlerdir. Tian ve ark. [26] yaptığı meta analizde 3574 hasta alınmış. PLR yüksek hastalarda daha kısa progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım olduğunu göstermişlerdir.

CRP/Alb oranının hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi mevcuttu (sırasıyla  $p=0,011$ ;  $p=0,008$ ). Liu ve ark. [19] yaptığı çalışmada 200 hasta retropektif ve preoperatif olarak incelenmiş. Yüksek CRP/Alb oranının daha kötü genel sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. CRP/Alb oranının ise evre

ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi mevcuttu ( $p=0,016$ ). İleri evrelerde daha yüksek CRP/Alb değeri mevcuttu. Liu ve ark. [27] yaptığı çalışmada da CRP/Alb oranının evre ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Komura ve ark. [28] yaptığı çalışmada da CRP/Alb oranının yüksek olması daha kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur. CRP/Alb oranının CRP'ye göre daha iyi sağkalımı predikte ettiği bildirilmiştir. Peree ve ark. [29] yaptığı çalışmada 1091 over kanser tanılı hasta ve 1951 kontrol grubu karşılaştırıldığında over kanserli hastalarda kontrol grubunda CRP değerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptamışlardır.

Over Kanserinde Trombosit/Lenfosit, CRP/Alb oranları prognoz üzerine etkili olduğu gösterilmiştir ancak bu verilerin retrospektif olması ve hasta sayısının düşük olması çalışmanın sınırlılıklarını göstermektedir. Ancak bu oranların gelecekte farklı tedavi gruplarını oluştururken hastaların seçiminde yardımcı olabileceği kanısındayız.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

#### Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020;70:7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
2. Morgan JrRJ, Armstrong DK, Alvarez RD, et al. Ovarian cancer, version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Cancer Netw 2016;14:1134-163. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0122>
3. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. Seminars in Surgical Oncology 2000;19:3-10. [https://doi.org/10.1002/1098-2388\(200007/08\)19:1<3::AID-SSU2>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1098-2388(200007/08)19:1<3::AID-SSU2>3.0.CO;2-S)
4. Modugno F, Ness RB, Allen GO, Schildkraut JM, Davis FG, Goodman MT. Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. Am J Obstet Gynecol. 2004;191:733-740. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.03.035>
5. Hainaut P, Plymoth A. Targeting the hallmarks of cancer: towards a rational approach to next-generation cancer therapy. Curr Opin Oncol 2013;25:50-51. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32835b651e>
6. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? Lancet 2001;357:539-545. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04046-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0)

7. Nie W, Yu T, Sang Y, Gao X. Tumor-promoting effect of IL-23 in mammary cancer mediated by infiltration of M2 macrophages and neutrophils in tumor microenvironment. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;482:1400-1406. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.12.048>
8. He W, Yin C, Guo G, et al. Initial neutrophil lymphocyte ratio is superior to platelet lymphocyte ratio as an adverse prognostic and predictive factor in metastatic colorectal cancer. *Med Oncol* 2013;30:439. <https://doi.org/10.1007/s12032-012-0439-x>
9. Jung MR, Park YK, Jeong O, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor survival following resection in late stage gastric cancer. *J Surg Oncol* 2011;104:504-10. <https://doi.org/10.1002/jso.21986>
10. Liu X, Qu JK, Zhang J, et al. Prognostic role of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in breast cancer patients: a meta-analysis. *Medicine* 2017;96:e8101. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008101>
11. Gu XB, Tian T, Tian XJ, Zhang XJ. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:12493. <https://doi.org/10.1038/srep12493>
12. Yodying H, Matsuda A, Miyashita M, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in oncologic outcomes of esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016;23:646-654. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4869-5>
13. Baert T, Van Camp J, Vanbrabant L, et al. Influence of CA125, platelet count and neutrophil to lymphocyte ratio on the immune system of ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 2018;150:31-37. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.05.004>
14. Zhu Y, Zhou S, Liu Y, Zhai L, Sun X. Prognostic value of systemic inflammatory markers in ovarian Cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer* 2018;18:443. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4318-5>
15. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol* 2005;117:104-111. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2005.08.004>
16. Hefler LA, Concin N, Hofstetter G, et al. Serum C-reactive protein as independent prognostic variable in patients with ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:710-714. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1044>
17. Zeng F, Wei H, Yeoh E, et al. Inflammatory markers of CRP, IL6, TNFalpha, and soluble TNFR2 and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2016;25:1231-1239. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0120>
18. Brower V. Feeding the flame: new research adds to role of inflammation in cancer development. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:251-253. <https://doi.org/10.1093/jnci/97.4.251>
19. Milne K, Alexander C, Webb JR, et al. Absolute lymphocyte count is associated with survival in ovarian cancer independent of tumor-infiltrating lymphocytes. *J Transl Med* 2012;10:33. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-33>
20. Williams KA, Intidhar LG, Terry KL, et al. Prognostic significance and predictors of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2014;132:542-550. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.01.026>
21. Wang YQ, Jin C, Zheng HM, et al. A novel prognostic inflammation score predicts outcomes in patients with ovarian cancer. *Clin Chim Acta* 2016;456:163-169. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.03.013>
22. Yin X, Wu L, Yang H, Yang HB. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e17475. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017475>
23. Cho H, Hur HW, Kim SW, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58:15-23. <https://doi.org/10.1007/s00262-008-0516-3>
24. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Translat Oncol* 2011;13:499-503. <https://doi.org/10.1007/s12094-011-0687-9>
25. Zhang WW, Liu KJ, Hu GL, Liang WJ. Preoperative platelet/lymphocyte ratio is a superior prognostic factor compared to other systemic inflammatory response markers in ovarian cancer patients. *Tumour Biol* 2015;36:8831-8837. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3533-9>
26. Tian C, Song W, Tian X, Sun Y. Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2018;48:e12917. <https://doi.org/10.1111/eci.12917>
27. Liu Y, Chen S, Zheng C, et al. The prognostic value of the preoperative c-reactive protein/albumin ratio in ovarian cancer. *BMC Cancer* 2017;17:285. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3220-x>
28. Komura N, Mabuchi S, Shimura K, Kawano M, Matsumoto Y, Kimura T. Significance of pretreatment C-reactive protein, albumin, and C-reactive protein to albumin ratio in predicting poor prognosis in epithelial Ovarian Cancer Patients. *Nutr Cancer* 2020;1-8. <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1798479>

29. Peres LC, Mallen AR, Townsend MK, et al. High levels of C-reactive protein are associated with an increased risk of ovarian cancer: results from the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *Cancer Res* 2019;79:5442-5451. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-1554>

**Etik kurul onayı:** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 16.04.2020 tarih ve 20/26610 karar sayısı ile yerel etik onayı alındı.

#### **Yazarların makaleye olan katkıları**

B.Y.T. ve A.G.D. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. S.D. teoriyi geliştirmiş ve E.A., C.K., B.Ç.D. ile birlikte gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini A.E. yapmıştır. Makalenin tartışma bölümü B.Y.T., T.D., M.Ö. ve D.K. tarafından yazılmış, G.G.D. ve A.Y. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.



## Asistan hekimlerin Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ile ilgili bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi

### *The Evaluation of knowledge and attitudes of resident doctors about Obstructive Sleep Apnea Syndrome*

Selma Tekin, Nilüfer Emre

Gönderilme tarihi:23.03.2021

Kabul tarihi:04.05.2021

#### Öz

**Amaç:** Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku bozukluklarının önemli bir kısmını oluşturur. OUAS tanısı çoğu zaman gözden kaçabilmektedir. OUAS, sistemik birçok hastalığa sebep olması nedeniyle uzman tıp doktorluğunda farklı bölümlerin karşısına çıkmaktadır. Çalışmada farklı bölümlerdeki asistan hekimlerin OUAS ile ilgili bilgi ve tutumlarını değerlendirmek amaçlandı.

**Gereç ve yöntem:** Çalışma tanımlayıcı kesitsel tipte olup Pamukkale Üniversitesi Hastanesi'nde görev yapan 88 asistan hekimi (Aile hekimi, dahiliye, nöroloji, göğüs hastalıkları ve kulak burun boğaz) kapsamaktadır. Çalışmaya katılan asistan hekimlere internet üzerinden demografik bilgilerin de dahil edildiği, Türkçeye çevrilmiş obstrüktif uyku apne bilgi tutum (OSAKA) anketi gönderilmiştir. OSAKA anketi, 18 bilgi değerlendirme sorusu ve 5 tutum değerlendirme sorusundan oluşan 23 soruluk bir ankettir.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan 68 asistan hekimin OSAKA bilgi puanı ile yaş, cinsiyet, uzmanlık alanı, asistanlık yılı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Ancak sayısal olarak göğüs hastalıkları ve kulak burun boğaz bölümlerinin bilgi puanları diğer bölümlerden fazlaydı. Tutum puanlarıyla yaş, asistanlık yılı arasındaki ilişki incelendiğinde yaşla tutum puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, asistanlık yılı ile ortalama tutum puanları arasında anlamlı pozitif yönde korelasyon saptandı ( $r=0,257$ ;  $p=0,035$ ).

**Sonuç:** Asistan hekimlik eğitim sürecinde OUAS bilgi ve tutumunun bölümler arasında belirgin farklılık göstermediği ancak bazı eksikliklerin olduğu saptandı. Bunun giderilmesi amacıyla hem tıp fakültesinde hem de asistanlık eğitim süresince çeşitli eğitim faaliyetleri ve uyku tıbbı rotasyonlarının düzenlenmesi gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Obstrüktif uyku apne sendromu, OSAKA, bilgi, tutum, asistan hekim.

Tekin S, Emre N. Asistan hekimlerin Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ile ilgili bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2021;14:676-683.

#### Abstract

**Purpose:** Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) constitutes an important part of sleep disorders. OSAS diagnosis can often be overlooked. Because OSAS causes many systemic diseases, these patients come across different departments in specialist medical practice. In our study, we aimed to evaluate the knowledge and attitudes of assistant physicians in different departments about OSAS.

**Materials and methods:** The study is a descriptive cross-sectional type and includes 88 resident doctors (family physicians, internal medicine, neurology, pulmonology diseases and otolaryngology) working at Pamukkale University Hospital. The obstructive sleep apnea knowledge and attitude (OSAKA) questionnaire, which includes demographic information on the internet, was sent to the resident doctors participating in the study. The OSAKA questionnaire is a 23-question survey consisting of 18 knowledge questions and 5 attitude questions.

**Results:** There was no statistically significant difference between the OSAKA knowledge score and age, gender, specialty area, and year of residency among 68 resident doctor participating in the study ( $p>0.05$ ). However, numerically, the knowledge scores of pulmonology and otolaryngology departments were higher than other departments. When the relationship between attitude scores and age, resident year was examined, no significant correlation was found between age and attitude scores, while a significant positive correlation was found between the resident year and the mean attitude scores.

**Conclusion:** We found that OSAS knowledge and attitude did not differ significantly between departments in the residency training process, but there were some deficiencies. In order to remedy this, it is necessary to organize various educational activities and sleep medicine rotations both in the medical school and during the assistantship education.

**Key words:** Obstructive sleep apnea syndrome, OSAKA, knowledge, attitude, resident doctor.

Tekin S, Emre N. The Evaluation of knowledge and attitudes of resident doctors about Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Pam Med J 2021;14:676-683.

Selma Tekin, Dr. Öğr. Üye, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: selmabilgintekin@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-1999-0510>) (Sorumlu Yazar)

Nilüfer Emre, Dr. Öğr. Üye, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: nilemre83@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-6519-0920>)

## Giriş

Uyku bozuklukları, kişide kısa ve uzun dönemde ciddi problemlere yol açan bununla ilişkili olarak da son yıllarda önemi oldukça farkedilen bir sorundur. Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku bozukluklarının oldukça sık bir sebebi olup, uykuda solunum bozukluklarının en yaygın görülen tipidir [1]. Dünya Sağlık Örgütü tarafından dünya çapında yaklaşık 100 milyon kişinin OUAS'ı deneyimlediği belirtilmiştir. OUAS, uyku sırasında üst hava yollarının tekrarlayan kısmi veya tam olarak tıkanması olup bu da uyku bölünmesi, hipoksi ve uyanıklıklara yol açması ile karakterizedir [2].

OUAS tanısı, saatte toplam 5 apne ve hipopne varlığıyla konur ve buna gündüz uykululuğu, uykuda iç çekmeler, uyku bölünmeleri, gündüz yorgunluğu ve konsantrasyon bozuklukları eşlik eder [3]. OUAS ciddi hastalık yüküne yol açar ve küresel sağlık sorunları olan hipertansiyon, inme, diyabetes mellitus, depresyon gibi kardiyovasküler, metabolik ve psikiyatrik bozukluklar için bağımsız bir risk faktörü olup, trafik kazalarının da önemli bir sebebidir [4]. Bir meta-analizde OUAS prevalansı %9-38 arasında değişmekte olup, bu durumun yaşla birlikte artış gösterdiği, erkek cinsiyet ve obezlerde daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Türkiye'de de yapılan bir çalışmada OUAS prevalansı %0,9-1,9 arasında bulunmuştur [5].

Uyku tıbbı, tıp fakültesi müfredatında yeterince yer almamaktadır. Almohaya ve ark.'nın [6] yapmış olduğu bir çalışmada tıp fakültesinde uyku tıbbı eğitiminin ortalama 2,6±2,6 saat olduğu ve yapılan Tıp Eğitiminde Uyku Bilgisinin Değerlendirilmesi (ASKME) anketinde %60'dan az performans sergilendiği ortaya konmuştur. Bu bilgi yetersizliği, uyku bozuklukları olan hastaları tanıda gecikme ve tedavide yetersizliklerle sağlık hizmetine daha büyük bir maliyete neden olmaktadır.

Türkiye'de de uyku tıbbı hekim sayısının az olması nedeniyle, uyku bozukluğu olan hastalar başta aile hekimleri olmak üzere, nörolog, psikiyatrist, göğüs hastalıkları, kulak-burun-boğaz ve diğer dahili birimlere başvurumaktadırlar [7].

Bu çalışmada, tıpta uzmanlık eğitiminin önemli bir aşaması olan asistanlık eğitiminde, obstrüktif uyku apne sendromunun

farkındalığının, asistan hekimlerin bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

## Gereç ve yöntem

Araştırma Şubat-Mart 2021 tarihleri arasında tanımlayıcı-kesitsel olarak tasarlandı. Çalışmanın evreni, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde görev yapan (n=88) aile hekimliği asistanları, dahiliye asistanları, nöroloji asistanları, göğüs hastalıkları asistanları ve kulak burun boğaz (KBB) asistanlarından oluşmaktadır. Örneklem seçilmeyerek evrenin tümüne ulaşılması hedeflendi. Araştırmadaki verileri elde etmek için literatür taraması sonucu oluşturulan demografik özellikler (yaş, cinsiyet, uzmanlık alanı, asistanlık yılı, meslek yılı, kronik hastalık varlığı, ailede OUAS tanılı hasta olma, OUAS ile ilgili eğitim alma, OUAS ile ilgili bir toplantı konferans vb bir etkinliğe katılma, OUAS'dan şüphelendiği hastası olma) ile birlikte OUAS bilgi ve tutumunu değerlendirmek için Schotland ve Jeffe [8] geliştirdiği obstrüktif uyku apne bilgi tutum (OSAKA) anketi Türkçe'ye çevrildi ve kullanıldı. OSAKA anketi, 18 bilgi değerlendirme sorusu ve 5 tutum değerlendirme sorusundan oluşan 23 soruluk bir ankettir. OSAKA anketinde OUAS ile ilgili bilgi ölçen 18 soru doğru-yanlış ve bilmiyorum seçeneklerinden oluşur. Doğru seçenekler 1 puan olarak, bilmiyorum seçeneği yanlış cevap olarak kabul edilerek 0 puan olarak belirlendi. Bu nedenle, alınabilecek toplam puan 0 ile 18 arasında değişmektedir. Ayrıca 5 ifadeden oluşan tutum değerlendirme sorularının, ilk ikisi OUAS'ın klinik bir durum olarak önemini değerlendirir. Yanıtları 1'den (önemli değil) 5'e (son derece önemli) kadar değişen 5'li Likert şeklindedir. Kalan üç tutum sorusu, kişinin OUAS hastalarını teşhis etme ve tedavi etme konusundaki güvenine odaklanır ve yanıtları 1'den (kesinlikle katılmıyorum) 5'e (kesinlikle katılıyorum) kadar değişen 5'li Likert şeklindedir. 2 maddelik önem ve 3 maddelik güven alt ölçeklerinin her biri ve 5 maddelik genel tutum ölçeği için ortalama tutum puanları hesaplanmıştır. Anket formu asistan hekimlere internet üzerinden gönderildi ve çalışmaya katılmak isteyen hekimler internet üzerinden anket formunu doldurdu.

Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile Helsinki bildirgesine uygun olarak yapıldı.



## İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz sonuçları, ortalama  $\pm$  standart sapma ve sayı ve yüzde olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirilerek normal dağılım gösterenlerde İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi ve Varyans Analizi; normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılarak karşılaştırmalar yapıldı. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analiziyle incelendi. İstatistiksel analizler IBM SPSS 21.0 (Statistical Package For Social Sciences) paket programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alındı.

## Bulgular

Çalışmaya 68 (%77,2) asistan hekim katıldı. Asistan hekimlerin yaş ortalamaları  $28,28 \pm 2,04$  ve %60,3'ü (n=41) kadındı. Asistan hekimlerin %57,4'ü (n=39) OUAS ile ilgili bir eğitim aldığını ve %8,8'i de (n=6) OUAS ile ilgili bir toplantı, kongre veya çalışmaya katıldığını belirtti. Tablo 1'de asistan hekimlerin demografik özellikleri yer almaktadır.

Asistan hekimlerin OSAKA bilgi puanı ile demografik veriler karşılaştırıldığında, yaş, cinsiyet, uzmanlık alanı, asistanlık yılı, ailede OUAS tanılı hasta olma ve eğitim alma durumuna göre bilgi puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Tablo 2'te asistan hekimlerin demografik özellikleri ile OSAKA anketi bilgi puanları gösterilmektedir. Tüm katılımcıların ortalama OSAKA bilgi puanı  $\pm$  SD  $12,78 \pm 1,96$  (7-17) idi. Aile hekimliği asistanlarının bilgi puanı ortalaması  $12,64 \pm 2,37$ , dahiliye asistanlarının  $12,41 \pm 1,68$ , nöroloji asistanlarının  $13,00 \pm 1,15$ , KBB asistanlarının  $13,20 \pm 1,92$ , göğüs hastalıkları asistanlarının  $14,17 \pm 1,16$ 'dir.

OSAKA anketinde yer alan sorulara doğru yanıt oranları Tablo 3'te gösterilmiştir. Ankette yer alan hiçbir soru katılımcıların tümü tarafından doğru yanıtlanmamıştır. Asistan hekimler tarafından bilinme oranı en yüksek sorular %98,5 (n=67) ile birinci sırada, 13. soru (Tedavi

edilmeyen obstrüktif uyku apnesi yüksek trafik kazası insidansı ile ilişkili olması), %97,1 (n=66) ile ikinci sırada 6. sorudur (Obstrüktif uyku apne tanısında gece boyu uyku çalışması altın standart olmasıdır.). Ancak asistan hekimlerin bilme oranı en düşük olan sorular %20,6 (n=14) ile 8. soru (Lazer destekli uvuloplastinin, ağır obstrüktif uyku apnesi için uygun bir tedavi olma durumu) ve %33,8 (n=23) ile 7. sorudur (CPAP (sürekli pozitif hava basıncı) tedavisi burun tıkanıklığına sebep olmasıdır).

Tutum sorularının ikisi OUAS'ın öneminin farkındalığı ile ilişkiliyken, 3'ü de OUAS'ı tanımlama ve yönetmede kendine güven ile ilişkiliydi. Katılımcıların önem tutumu, güven tutumu ve ortalama tutum puanları sırasıyla  $4,36 \pm 0,74$ ,  $3,02 \pm 0,70$  ve  $3,56 \pm 0,49$  olarak bulundu. Katılımcıların %82,4'ü (n=56) OUAS'ın "çok önemli" veya "son derece önemli" bir klinik bozukluk olduğunu ve %80,9'u (n=55) OUAS için risk altındaki hastaları tanımlamanın "çok önemli" veya "son derece önemli" olduğunu belirtti. Ancak yalnızca %23,5'i (n=16) OUAS olan hastaları yönetme konusunda kendinden emin hissettiğini ve yalnızca %17,6'sı (n=12) da CPAP tedavisi olan hastaları yönetme konusunda kendine güvendiğini belirtti. OUAS hastalarını yönetmede kendine güvenme KBB asistanlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p = 0,023$ ). CPAP tedavisi alan hastaları yönetmede kendine güvenme, nöroloji ve aile hekimliği asistanlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ( $p = 0,003$ ). Tablo 4'de asistan hekimlerin OSAKA anketinin tutum kısmına ilişkin cevapları yer almaktadır.

OSAKA anketinde bilgi puanı ile ortalama tutum puanı, önem ve güven tutum puanları karşılaştırıldığında; bilgi ile ortalama tutum puanı ve önem tutum puanları arasında ilişki bulunmazken, bilgi ve güven tutum puanları arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki saptandı ( $r = 0,239$ ;  $p = 0,05$ ). Tutum puanlarıyla asistanlık yılı arasındaki ilişki incelendiğinde, ortalama tutum puanlarıyla asistanlık yılı arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. ( $r = 0,257$ ,  $p = 0,035$ ). Ancak yaş ile tutum puanları arasında herhangi bir ilişki saptanmadı (Tablo 5).

**Tablo 1.** Asistan hekimlerin demografik özellikleri

Demografik özellikler	n	%
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	41	60,3
Erkek	27	39,7
<b>Uzmanlık alanı</b>		
Aile hekimliği	28	41,2
Dahiliye	22	32,4
Nöroloji	7	10,3
KBB	5	7,4
Göğüs	6	8,8
<b>Asistanlık yılı</b>		
1. yıl	11	16,2
1-3 yıl	46	67,6
> 3 yıl	11	16,2
<b>Kronik hastalık</b>		
Evet	6	8,8
Hayır	62	91,2
<b>Ailede OUAS hasta tanısı olma</b>		
Evet	6	8,8
Hayır	62	91,2
<b>OUAS hakkında eğitimi alma</b>		
Evet	39	57,4
Hayır	29	42,6
<b>OUAS ile ilgili herhangi bir toplantı, konferans vb. katılma</b>		
Evet	6	8,8
Hayır	62	91,2
<b>OUAS'tan şüphelendiği hastası olma</b>		
Evet	54	79,4
Hayır	14	20,6

OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu

**Tablo 2.** Asistan hekimlerin demografik özellik ile OSAKA anketi bilgi puanı arasındaki ilişki

Demografik özellikler	Mean±SD	p
<b>Cinsiyet<sup>a</sup></b>		Z:-0,332 p=0,740
Kadın	12,76±2,16	
Erkek	12,81±1,64	
<b>Uzmanlık alanı<sup>b</sup></b>		F:1,064 p=0,382
Aile hekimliği	12,64±2,37	
Dahiliye	12,41±1,68	
Nöroloji	13,00±1,15	
KBB	13,20±1,92	
Göğüs	14,17±1,16	
<b>Asistanlık yılı<sup>b</sup></b>		F:0,029 p=0,971
1. yıl	12,91±1,37	
1-3 yıl	12,76±2,15	
>3	12,73±1,73	
<b>Ailede OSAS hasta tanısı<sup>a</sup></b>		Z:-0,077 p=0,938
Evet	12,83±1,32	
Hayır	12,77±2,02	
<b>OSAS eğitim alma<sup>c</sup></b>		T:0,488 p=0,121
Evet	12,92±3,12	
Hayır	12,59±2,21	

a: Mann-Whitney U testi ile grup farklılıkları karşılaştırıldı

b: Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ile grup farklılıkları karşılaştırıldı

c: Bağımsız grup t testi ile grup farklılıkları karşılaştırıldı

**Tablo 3.** Asistan Hekimlerin OSAKA anketindeki bilgi sorularına verilen doğru cevapların oranı

	Total n=68 %	AH n=28 %	DA n=22 %	NA n=7 %	KBBA n=5 %	GHA n=6 %	p
1.Obstrüktif uyku apnesi olan kadınlarda sadece yorgunluk olabilir.	46 (67,6)	18 (64,3)	14 (63,6)	7 (100)	3 (60,0)	4 (66,7)	0,400
2.Uvulopalatofaringoplasti, obstrüktif uyku apnesi olan hastaların çoğu için iyileştiricidir.	39 (57,4)	17 (60,7)	16 (72,7)	2 (28,6)	2 (40,0)	2 (33,3)	0,156
3.Yetişkinler arasında tahmini obstrüktif uyku apne prevalansı %2 ile %10 arasındadır.	32 (47,1)	12 (42,9)	12 (54,5)	3 (42,9)	3 (60,0)	2 (33,3)	0,846
4. Obstrüktif uyku apneli hastaların çoğunluğu horlar.	52 (76,5)	22 (78,6)	16 (72,7)	4 (57,1)	5 (100)	5 (83,3)	0,580
5. Obstrüktif uyku apnesi hipertansiyon ile ilişkilidir.	58 (85,3)	22 (78,6)	19 (86,4)	6 (85,7)	5 (100)	6 (100)	0,801
6. Obstrüktif uyku apne tanısında gece boyu uyku çalışması altın standarttır.	66 (97,1)	27 (96,4)	22 (100)	6 (85,7)	5 (100)	6 (100)	0,462
7. CPAP tedavisi burun tıkanıklığına sebep olabilir.	23 (33,8)	8 (28,6)	7 (31,8)	3 (42,9)	-	5 (83,3)	0,050
8. Lazer destekli uvuloplasti, ağır obstrüktif uyku apnesi için uygun bir tedavidir.	14 (20,6)	4 (14,3)	2 (9,1)	2 (28,6)	3 (60,0)	3 (50,0)	0,025
9. Uyku sırasında üst hava yolu kas tonus kaybı, tıkaçıcı uyku apnesine sebep olur.	55 (80,9)	22 (78,6)	16 (72,7)	7 (100)	5 (100)	5 (83,3)	0,564
10. Çocuklarda obstrüktif uyku apnesinin en yaygın sebebi büyük tonsil ve geniz etidir	61 (89,7)	27 (96,4)	18 (81,8)	6 (85,7)	4 (80,0)	6 (100)	0,255
11. Obstrüktif uyku apne şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde kraniyofasiyal ve orofaringeal muayene yararlıdır.	63 (92,6)	26 (92,9)	21 (95,5)	5 (71,4)	5 (100)	6 (100)	0,307
12. Yatma zamanı alkol kullanımı obstrüktif uyku apnesini artırır	58 (85,3)	22 (78,6)	20 (90,9)	6 (85,7)	5 (100)	5 (83,3)	0,760
13. Tedavi edilmeyen obstrüktif uyku apnesi yüksek trafik kazası insidansı ile ilişkilidir.	67 (98,5)	27 (96,4)	22 (100)	7 (100)	5 (100)	6 (100)	1,000
14. Erkeklerde 43 cm ve üzeri yaka ölçüsü obstrüktif uyku apnesi ile ilişkilidir.	40 (58,8)	18 (64,3)	11 (50,0)	4 (57,1)	2 (40,0)	5 (83,3)	0,534
15. Obstrüktif uyku apnesi kadınlarda erkeklerden daha yaygındır.	51 (75,0)	19 (67,9)	16 (72,7)	7 (100)	4 (80,0)	5 (83,3)	0,560
16. CPAP, ağır obstrüktif uyku apnesi için ilk tedavi seçeneğidir.	31 (45,6)	15 (53,6)	8 (36,4)	4 (57,1)	1 (20,0)	3 (50,0)	0,557
17. Yetişkinlerde bir saatte 5'ten az apne veya hipopne normaldir.	45 (66,2)	19 (67,9)	12 (54,2)	5 (71,4)	4 (80,0)	5 (83,3)	0,698
18. Kardiak aritmiler tedavi edilmemiş obstrüktif uyku apnesi ile ilişkilidir.	62 (91,2)	23 (82,1)	21(95,5)	7 (100)	5 (100)	6 (100)	0,455

AH: Aile hekimliği, DA: Dahiliye asistanları, NA: Nöroloji asistanları, KBB: Kulak, burun, boğaz asistanları, GHA: Göğüs hastalıkları asistanları, CPAP: Sürekli pozitif hava basıncı

**Tablo 4.** Asistan Hekimlerin OSAKA anketindeki tutum ifadelerine ilişkin puanlar

	Aile hekimliği (1)	Dahiliye (2)	Nöroloji (3)	KBB (4)	Göğüs hastalıkları (5)	p
Klinik bir bozukluk olarak obstrüktif uyku apnesi	4,68±0,61	4,27±0,76	4,00±1,00	4,00±1,00	4,33±0,81	Kwh:7,094 p=0,131
Olası obstrüktif uyku apneli hastaların tanınması	4,50±0,69	4,27±0,82	4,14±0,90	4,00±1,00	4,17±0,75	Kwh:2,787 p=0,594
Obstrüktif uyku apne riski olan hastaları belirlemede kendime güveniyorum	3,32±0,67	3,55±1,05	3,43±0,53	4,40±0,54	3,50±0,54	Kwh:9,811 p=0,044 (1-3)
Obstrüktif uyku apneli hastaları yönetmede yeteneğime güveniyorum	2,71±0,71	2,95±0,84	3,00±0,57	4,20±0,83	3,17±0,75	Kwh:11,353 p=0,023 (1-3)
CPAP tedavisi alan hastaları yönetmede yeteneğime güveniyorum	2,29±0,76	3,05±0,89	2,00±0,00	3,20±0,83	2,83±0,40	Kwh:15,926 p=0,003 (2-3; 2-1)

Kwh: Kruskal Wallis testi

**Tablo 5.** OSAKA anketindeki bilgi puanları, tutum puanları ve yaş, asistanlık -meslek yılı ilişkisi

	(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	(F)	(G)
OSAKA bilgi puanı (A)	r	-					
	p						
OSAKA genel tutum puanı (B)	r	0,236					
	p	0,053					
OSAKA önem tutum puanı (C)	r	0,023	0,541				
	p	0,850	0,000				
OSAKA güven tutum puanı (D)	r	0,239	0,771	-0,047			
	p	0,050	0,000	0,706			
Yaş (E)	r	0,021	0,112	0,031	0,026		
	p	0,863	0,365	0,799	0,830		
Asistanlık yılı (F)	r	-0,015	0,257	0,173	0,154	0,703	
	p	0,903	0,035	0,157	0,210	0,000	
Meslek yılı (G)	r	0,057	0,202	0,151	0,094	0,817	0,830
	p	0,645	0,099	0,220	0,445	0,000	0,000

## Tartışma

OUAS, teşhis ve tedavi edilmediği taktirde olumsuz sonuçlara neden olan global bir sorundur [9]. Dünya çapında gelişmekte olan ülkelerde kadınların %93'ünde, erkeklerin %82'sinde OUAS hala teşhis edilmemiş durumdadır [10]. Bu aşamada hem hekimlerin bilgi ve yaklaşımı hem de hastaların farkındalığı oldukça önemlidir. OSAKA anketi, hekimlerin OUAS hakkındaki bilgilerini, farkındalıklarını, hastalığı tanıma ve yönetmedeki tutumlarını değerlendirmede oldukça etkili bir ankettir [8].

Asistan hekim eğitimi, uzman tıp doktorluğu öncesinde verilen uzman doktorluk için gereken bilgi, tutum ve yaklaşımı içeren kapsamlı bir eğitim sürecidir. Çalışmada asistan hekimlerin bilgi ve tutum puanları ile yaş ve cinsiyetleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Schotland ve Jeffe [8], hekimlerin bilgi puanı ve güven tutum puanı arasında yaş ile ilişki bulurken, diğer tutum puanları ile aralarında herhangi bir ilişki saptamamışlardır. Yine başka bir çalışmada yaş ile ilişkili olarak büyük yaş, daha düşük bilgi puanları ile ilişkiliyken, tıbbi uygulamada artan yıllar ve daha yüksek düzeyde uzmanlık eğitimi

daha iyi bilgi ile ilişkilendirilmiştir [9]. Çalışmada herhangi bir farklılık saptanmamasını, çalışma popülasyonundaki kişilerin yaşlarının birbirlerine çok yakın olması ile ilişkilendirdik.

Uzmanlık alanları ile bilgi puanları arasındaki ilişki incelendiğinde, aralarında istatistiksel herhangi bir farklılık saptanmadı ancak en yüksek puanlar sırasıyla göğüs hastalıkları ve KBB bilim dallarında bulundu. Al Khafaji ve ark.'nın [11] yaptığı bir çalışmada iç hastalıkları hekimlerinin aile hekimlerine göre bilgi puanlarının anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuş. Yine Türkiye'de Gelir ve ark.'nın [7] yaptığı bir çalışmada da göğüs hastalıkları, nörolog ve psikiyatristlerin daha yüksek puanlar aldığı gösterilmiştir. Çalışmamızda uzmanlık alanlarına göre farklılığın olmamasını, hastanedeki bilim dallarına göre asistan hekim dağılımının farklı olması ile ilişkilendirdik. Çalışmadaki asistan hekimlerin bilgi puanlarının ortalaması, OSAKA'nın geliştirildiği Schotland ve Jeffe [8] yapmış olduğu çalışma ortalamalarına göre düşük, Orta Doğu ve Kuzey Afrika çalışması [11] ile benzer, Nijerya'daki çalışmanın ortalamasına [9] göre daha yüksek saptandı. Bu durumun tıp fakültelerinde teşhis olanaklarının ve uyku tıbbına ayrılan eğitim saatlerinin artırılması gibi faktörlerle gelişmeye katkıda bulunabileceği belirtilmiştir [1].

Çalışmadaki asistan hekimlerin en çok doğru cevaplandıkları bilgi soruları diğer çalışmalardakine benzer oranda 13. ve 6. sorulardı [8, 11]. Bu sorular tedavi edilmemiş OUAS'ın trafik kazalarına sebep olabileceğinin bilinmesi ve OUAS tanısı için altın standart polisomnografi olduğunun bilinmesiyle asistan hekimlerin, OUAS tanısının ve eşlik edebilecek komorbiditelerin farkındalıklarının yüksek olduğunu gösterir. Asistan hekimlerin bilgi puanlarının en düşük olduğu sorular 7. ve 8. sorular olup bunların tedavi yaklaşımı ve yönetimi ile ilişkili sorular olması nedeniyle, tedavi farkındalıklarının yetersiz olduğunu göstermektedir.

Çalışmada önceki çalışmalara benzer şekilde çoğu hekimde OUAS'ın klinik olarak tanımlanmasının ve risk altındaki kişileri tanımanın öneminin farkındalıklarının oldukça yüksek olduğu sonucuna ulaştık. Ancak hekimlerin OUAS tedavisini yönetmede kendilerine güven puanlarının oldukça düşük olduğu görülmüştür [11-14]. Fakat KBB asistan hekimlerinde diğer

bölmelere göre, OUAS hastalarını yönetmede kendine güven anlamlı şekilde yüksek saptandı. Bu durumun OUAS hastalarının tanı ve tedavi amacıyla KBB'ye başvurularının ve asistan hekimlerin bu vakalarla karşılaşma sıklığının fazla olması ile ilişkili olabileceğini düşündük. OUAS hastaları tanı öncesi aile hekimliği, nöroloji kliniklerine başvursa dahi tedavi sonrası takiplerinin bu bölümler tarafından yapılmaması nedeniyle çalışmada nöroloji ve aile hekimliği asistan hekimlerinde CPAP tedavisi alan hastaları yönetmede kendine güven puanları düşük saptandı.

Çalışmada bilgi puanları ile ortalama tutum ve güven puanları arasında herhangi bir ilişki saptanmazken, bilgi puanı ve önem tutum puanları arasında Al Khafaji ve ark.'nın [11] çalışmasına benzer şekilde, pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Tutum puanlarıyla asistanlık yılı, yaş ilişkisi incelendiğinde, yine kişilerin yaş dağılımının birbirine çok yakın olmasıyla ilişkili olarak yaşın tutum puanlarına herhangi bir etkisi görülmemiştir. Ancak asistanlık yılı arttıkça ortalama tutum puanlarının arttığı izlenmiştir. Eğitim sürecinde yıllar içinde gerek alınan eğitimler, gerekse karşılaşılan vaka sayısının artışı, asistan hekimlerin tutumlarını olumlu yönde etkilemektedir.

Asistan hekim sayılarının az ve sayı dağılımının farklı olması bu çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır. İlerleyen dönemde Türkiye çapında ve farklı bölümlerin de dahil olduğu bir çalışma planlanması önerilmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma OUAS ile karşılaşabilecek bölümlerdeki asistan hekimlerin hem bilgi düzeylerini ölçen hem de yaklaşımlarını değerlendiren bir çalışmadır. Asistan hekimlerin OUAS bilgi ve tutumlarının birbirinden çok farklı olmadığını ancak bazı eksiklikler olduğu tespit edildi. Hekimlerin OUAS tanı ve tedavi uygulamalarını geliştirmek esas olduğu görüşüne varılmıştır. Bu gelişim, tıp fakültesinden itibaren başlayan ve tıp asistan hekimlik eğitim sürecinde de devam edecek eğitimlerin verilmesi, uyku tıbbı rotasyonları ve OUAS tarama programlarının uygulanması ile sağlanabilir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

- Williams NJ, Nunes JV, Zizi F, et al. Factors associated with referrals for obstructive sleep apnea evaluation among community physicians. *J Clin Sleep Med* 2015;11:23-26. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4356>
- Stansbury RC, Strollo PJ. Clinical manifestations of sleep apnea. *J Thorac Dis* 2015;7:298-310. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.09.13>
- Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009;373:82-93. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61622-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61622-0)
- Giroto E, Bortoletto MSS, González AD, et al. Working conditions and sleepiness while driving among truck drivers. *Traffic Inj Prev* 2019;20:504-509. <https://doi.org/10.1080/15389588.2019.1609670>
- Yılmaz S, Calikoglu EO, Kosan Z. for an Uncommon Neurosurgical Emergency in a Developing Country. *Niger J Clin Pract* 2019;22:1070-1077. <https://doi.org/10.4103/njcp.njcp>
- Almohaya A, Qrmlı A, Almagal N, et al. Sleep medicine education and knowledge among medical students in selected Saudi Medical Schools. *BMC Med Educ* 2013;13:133. <https://doi.org/10.1186/1472-6920-13-133>
- Gelir E, Ardiç S, Izci B. A questionnaire survey among Turkish physicians about sleep disorders. *Tuberk Toraks* 2004;52:348-355.
- Schotland HM, Jeffe DB. Development of the obstructive sleep apnea knowledge and attitudes (OSAKA) questionnaire. *Sleep Med* 2003;4:443-450. [https://doi.org/10.1016/s1389-9457\(03\)00073-x](https://doi.org/10.1016/s1389-9457(03)00073-x)
- Ozoh OB, Ojo OO, Iwuala SO, Akinkugbe AO, Desalu OO, Okubadejo NU. Is the knowledge and attitude of physicians in Nigeria adequate for the diagnosis and management of obstructive sleep apnea? *Sleep Breath* 2017;21:521-527. <https://doi.org/10.1007/s11325-016-1407-z>
- Young T, Finn L. Epidemiological insights into the public health burden of sleep disordered breathing: sex differences in survival among sleep clinic patients. *Thorax* 1998;53:16-19. <https://doi.org/10.1136/thx.53.2008.s16>
- Al Khafaji H, Bilgay IB, Tamim H, Hoteit R, Assaf G. Knowledge and attitude of primary care physicians towards obstructive sleep apnea in the Middle East and North Africa region. *Sleep Breath* 2020. <https://doi.org/10.1007/s11325-020-02137-7>
- Chang JWR, Akemokwe FM, Marangu DM, et al. Obstructive sleep apnea awareness among primary care physicians in Africa. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17:98-106. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201903-218OC>
- Marran NM, Bahri AA, Kariri KI, et al. Recent medical graduates' knowledge and attitude toward obstructive sleep apnea in the Southern Region of Saudi Arabia: a cross-sectional study. *Egypt J Intern Med* 2019;31:86-91. [https://doi.org/10.4103/ejim.ejim\\_70\\_18](https://doi.org/10.4103/ejim.ejim_70_18)
- Cherrez Ojeda I, Jeffe DB, Guerrero T, et al. Attitudes and knowledge about obstructive sleep apnea among Latin American primary care physicians. *Sleep Med* 2013;14:973-977. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.06.005>

**Teşekkürler:** Pandemi döneminde yoğun özveriyle çalışan ve çalışmada katkılarını esirgemeyen tüm asistan hekimlere teşekkür ediyoruz.

**Etik kurul onayı:** Çalışma, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 02.02.2021 tarih ve 03 sayısı ile onay alınmıştır.

### Yazarların makaleye olan katkıları

S.T. ve N.E. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. N.E. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini S.T. ve N.E. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü S.T. tarafından yazılmış, N.E. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

# Hematolojik kanser tanısıyla yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların klinik özelliklerinin ve sonuçlarının değerlendirilmesi: tek merkez deneyimi

*Evaluation of clinical features and results of patients followed up in the intensive care unit with the diagnosis of hematological cancer: a single center experience*

İsmail Hakkı Akbudak

Gönderilme tarihi:26.04.2021

Kabul tarihi:05.05.2021

## Öz

**Giriş:** Hematolojik kanser (HK) tanısı alan hastaların takip ve tedavisi sırasında sıklıkla yoğun bakım ihtiyacı olmaktadır. Bu çalışma ile yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen HK tanısı almış hastaların, klinik özellikleri ve takip sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Bu çalışmada, Şubat 2019 ile Mart 2020 tarihleri arasında yoğun bakım takibi gerektiren 77 erişkin hastanın kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir. Bulgular: Çalışmaya alınan, 38 (%50,6) hasta nötropenikti ve YBÜ'ne yatış sırasında 67 hastada (%87) enfeksiyon vardı. 35 (%45,5) hastaya akut miyeloid lösemi tanısı konmuştu. 56 (%72,7) hastaya yatışta mekanik ventilasyon uygulanmıştı. İzlemde 32 (%41,6) hastada YBÜ enfeksiyonu, 24 (%31,2) hastada bakteriyemi gelişmiş olup en sık saptanan patojenler; gram-negatif basillerden *Klebsiella pneumoniae* (n=11, %14,3) ve fermentasyon yapmayan bakterilerdi (n=13, %16,6). Genel YBÜ sağ kalım oranı %32,5 (n=25) idi. Tek değişkenli analizde mortaliteyi etkilediği ön görülen değişkenler; APACHE II skoru  $\geq 25$  ( $p < 0,001$ ), kanser tedavisine direnç veya relaps ( $p = 0,015$ ), yatışta septik şok ( $p < 0,001$ ), invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ( $p < 0,001$ ) ve hastane enfeksiyon varlığı ( $p = 0,006$ ) istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri olarak saptandı. Bu değişkenler ile kurulan çok değişkenli model sonucunda ise APACHE II skorunun mortalite için anlamlı bir tahmin edici olduğu görüldü (ROC:0,884).

**Sonuç:** APACHE II skoru  $\geq 25$  ve septik şok önemli kötü prognoz kriterleridir. Yoğun bakım ihtiyacı olan HK hastalarının takip ve tedavisinde belirlenecek protokoller, destekleyici tedaviler ve hastane enfeksiyonlarının önlenmesi ile tedavi başarısının ve yaşam süresinin uzatılması sağlanabilir.

**Anahtar kelimeler:** Yoğun bakım ünitesi, hematolojik kanser, enfeksiyon.

Akbudak İH. Hematolojik kanser tanısıyla yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların klinik özelliklerinin ve sonuçlarının değerlendirilmesi: tek merkez deneyimi. Pam Tıp Derg 2021;14:684-690.

## Abstract

**Introduction:** Patients diagnosed with hematological cancer (HC) often need intensive care during their follow-up and treatment. In this study, it was aimed to evaluate the clinical characteristics and follow-up results of patients diagnosed with HC who were followed up in the intensive care unit (ICU).

**Materials and methods:** In this study, the records of 77 adult patients requiring intensive care follow-up between February 2019 and March 2020 were retrospectively examined.

**Results:** Thirty-eight (50.6%) patients included in the study were neutropenic and 67 patients (87%) had infection during admission to the ICU. Acute myeloid leukemia was diagnosed in 35 (45.5%) patients. Mechanical ventilation was applied to 56 (72.7%) patients on admission. In the follow-up, 32 (41.6%) patients developed ICU infection, 24 (31.2%) patients developed bacteremia. The most common pathogens were; *Klebsiella pneumoniae* (n=11, 14.3%) and non-fermentation bacteria (n=13, 16.6%) were gram-negative bacilli. Overall ICU survival rate was 32.5% (n=25). Variables predicted to affect mortality in univariate analysis; APACHE II score  $\geq 25$  ( $p < 0.001$ ), resistance to cancer treatment or relapse ( $p = 0.015$ ), septic shock at hospitalization ( $p < 0.001$ ), need for invasive mechanical ventilation ( $p < 0.001$ ) and presence of hospital infection ( $p = 0.006$ ) were statistically were found to be significant risk factors. As a result of the multivariate model established with these variables, it was seen that the APACHE II score was a significant predictor for mortality (ROC:0.884).

**Conclusion:** APACHE II score 25 and septic shock are important poor prognosis criteria. Successful treatment and long survival can be achieved by the protocols to be determined in the follow-up and treatment of HC patients in need of intensive care, supportive treatments and prevention of nosocomial infections.

**Key words:** Intensive care unit, hematological cancer, infection.

Akbudak İH. Evaluation of clinical features and results of patients followed up in the intensive care unit with the diagnosis of hematological cancer: a single center experience. Pam Med J 2021;14:684-690.

## Giriş

Tüm Dünya'da ve ülkemizde Hematolojik kanser (HK) tanısı alan hastaların sayısı artarak birlikte son dönem geliştirilen tanı, anti-neoplastik tedaviler ve destekleyici tedaviler sayesinde, bu hastaların tedavi başarısı artmakta ve yaşam süreleri uzamaktadır. Ancak, HK hastalarının hastalık sürecinde ve tedavi komplikasyonları nedeniyle sıklıkla yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Literatürde bu hastaların, mortalite oranları %46-90 aralığında oldukça yüksek olarak bildirilmektedir [1-3]. Daha önce yapılan çalışmalarda yoğun bakım ünitesinde mortaliteyi etkileyen faktörler vazopressör tedavi ve mekanik ventilasyon ihtiyacı ve hastalık ciddiyeti olarak sıralanmıştır [2, 4]. Bu çalışmada YBÜ'de HK tanılı hastalarda klinik sonuçların ve mortaliteyi etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve yöntem

Bu çalışmada, Şubat 2019 ile Mart 2020 tarihleri arasında yoğun bakım takibi gerektiren 77 erişkin hastanın kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir. Hasta verileri tıbbi kayıtlardan toplanmıştır.

Bu çalışmada 3.Uluslararası Sepsis ve Septik Şok Konsensüs Tanımı (Sepsis-3) tanımı kullanıldı. Sepsis konağın enfeksiyona karşı yanıtındaki düzensizliğin neden olduğu yaşamı tehdit edici organ disfonksiyonu olarak tanımlandı. Septik şok ortalama arter basıncını  $\geq 65$  mmHg düzeyinde sürdürmek için vazopressör tedavilere gereksinim duyulan inatçı hipotansiyon ve yeterli sıvı resüstasyonuna rağmen  $>2$  mmol/l serum laktat düzeyinin eşlik ettiği sepsis olarak tanımlandı [5]. Akut solunum yetmezliği (ARF) takipne aksesuar solunum kaslarının katılımı veya solunum kas yorgunluğu, hipoksi ( $<90\%$ ), pulmoner infiltratlar ve non-invazif veya invazif mekanik ventilasyona gereksinim varlığı olarak tanımlandı [6]. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) aşağıdaki şekilde tanımlandı: solunum yetmezliğinin akut başlangıcı, göğüs filminde bilateral infiltratlar,  $PaO_2/FiO_2 \leq 300$  mmHg olarak tanımlanan hipoksemi ve kardiyojenik ödem dışlamak için sol atriyal hipertansiyon bulgusu olmaması veya pulmoner kapiller basınç  $<18$  mmHg (ölçülmemiş ise) [7]. Akut böbrek hasarı (AKI) aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı olarak tanımlandı: 48 saat içinde serum kreatinininde

$\geq 0,3$  mg/dl ( $\geq 26,5$  umol/l) artış veya serum kreatinininde başlangıca göre  $\geq 1,5$  kat artış (önceki 7 gün içinde olduğu bilinen veya varsayılan) veya 6 saatlik süre için idrar hacmi  $<0,5$  ml/kg/saat. Renal replasman tedavisi (RRT) sürekli veno-venöz hemofiltrasyon veya sürekli veno-venöz hemodiyaliz kullanımı olarak tanımlandı [8]. Ventilatör ilişkili pnömoni (VAP) mekanik ventilasyondan 48 saat veya daha uzun süre sonra gelişen ve yeni veya ilerleyici infiltrat, sistemik enfeksiyon bulguları (ateş, beyaz kan hücre sayısında değişim), balgam karakteristiklerinde değişim ve ajan-patojenin saptanması ile karakterize pnömoni olarak tanımlandı

Kaydedilen veriler; 1) yatış öncesinde hastalıkla ilişkili faktörler: hasta demografik özellikleri, eşlik eden hastalıklar (diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı), HK tanısı, HK durumu (yeni tanı, dirençli, relaps, remisyon), yatış sırasında nötropeni, fungal pnömoni ve enfeksiyon, 2) YBÜ yatışı ile ilişkili faktörler; APACHE II skoru, solunum yetmezliği, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), alveoler hemoraji, izlemde yatışta vazopressör desteği veya mekanik ventilasyon ihtiyacı, yatışta ve izlemde akut böbrek hasarı varlığı/ gelişimi, renal replasman tedavisi ihtiyacı idi. YBÜ kökenli enfeksiyon, YBÜ yatış süresi ve YBÜ mortalitesi, geriye dönük olarak incelendi. Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Etik Komitesi tarafından onaylandı.

## İstatistiksel analiz

Veriler IBM SPSS 22.0 ile analiz edildi. YBÜ mortalitesini belirleyen prognostik değişkenler ileriye doğru basamak yöntemi kullanan ikili lojistik regresyon modeli ile gerçekleştirilen tek-değişkenli (sürekli veriler için Mann-Whitney U ve kategorik veriler için X<sup>2</sup>) ve çok-değişkenli analizler ile değerlendirildi. P değeri  $<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışma periyodu boyunca dahili YBÜ'ne toplam 160 hasta yatırılmıştı ve bunların 77'si (%12) HK hastası idi. Altmış sekiz hasta Hematoloji bölümünden transfer edilirken 9 hasta acil servisten yatırılmıştı. Hastaların yaş ortalaması  $56,2 \pm 15,7$  (20-89) idi ve %62'si erkekti.



Yatışta ortalama APACHE II skoru 25 (6-42) ve ortalama SOFA skoru 9 (4-18) idi. En sık HK'ler akut miyeloid lösemi %45 (n=35), akut lenfoid lösemi %18,2 (n=14) ve lenfoma %20,8 (n=16) idi. YBÜ yatışın temel nedenleri solunum yetmezliği (62 hasta, %80,5) olup 56 %72,7 hastanın yatışında invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı mevcuttu.

Çalışmaya alınan 38 (%50,6) hasta nötropenikti ve YBÜ'ne yatış sırasında 67 hastada (%87) enfeksiyon vardı. Enfeksiyonların

%75,3 (n=58) sağlık hizmeti ile ilişkiliydi ve hastaların %46,8'i (n=36) septik şoktaydı.

İzlemde 58 hastada (%75,3) YBÜ enfeksiyonu gelişmişti. Yirmi dört (%31,2) hastada bakteriyemi, 9 (%11,7) hastada ventilatör ilişkili pnömoni ve 2 (%2,6) hastada idrar yolu enfeksiyonu mevcuttu. YBU enfeksiyonunun en sık patojenleri çoklu-ilaç direncine sahip *K.pneumoniae* (%14,2), *Acinetobacter baumannii* (%11,6) ve *Pseudomonas aeruginosa* (%5,19) idi (Tablo 1).

**Tablo 1.** Hematolojik kanser tanısıyla yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri

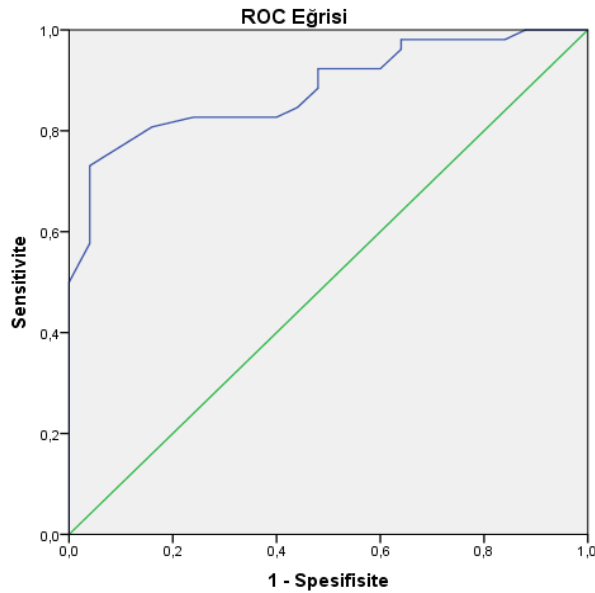
	sağ kalan	Ölen	p
<b>Yaş, ortalama ± (SS)</b>	57±16,6	55,9 ±15,5	0,77
<b>Cinsiyet, Erkek (n,%)</b>	16 (%64)	35 (%67,3)	0,77
<b>Kanser tedavisine direnç veya relaps, n (%)</b>	4 (%23,53)	24 (%58,5)	<b>0,015*</b>
<b>Hematolojik kanser tipi, n (%)</b>			
Akut myeloid lösemi	8 (%32)	27 (%51,92)	0,1
Akut lenfositler lösemi	5 (%20)	9 (%17,31)	0,76
Kronik lenfositler lösemi	1 (%4)	2 (%3,9)	1
Lenfoma	6 (%24)	10 (%19,23)	0,63
Multipl myelom	5 (%20)	4 (%7,69)	0,14
<b>Komorbid Hastalıklar, n (%)</b>			
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	1 (%4)	7 (%13,46)	0,26
Diabetes mellitus	2 (%8)	6 (%11,54)	1
Konjestif kalp yetmezliği	2 (%8)	5 (%9,62)	1
<b>Yatışta Bulgular, n (%)</b>			
APACHE II ≥25	24 (%96)	14 (%26,92)	<b>&lt;0,001</b>
Akut Böbrek Yetmezliği	7 (%28)	9 (%17,31)	0,26
Çoklu Organ Yetmezliği	6 (%24)	18 (%34,62)	0,34
Septik şok	1 (%4)	35 (%67,31)	<b>&lt;0,001</b>
Hastane Enfeksiyonu	14 (%56)	44 (%84,62)	<b>0,006</b>
İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı	4 (%16)	52 (%100)	<b>&lt;0,001</b>
Noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı	4 (%16)	3 (%5,77)	0,2
<b>Komplikasyonlar, n (%)</b>			
Mekanik ventilatör ihtiyacı	4 (%16)	52 (%100)	<b>&lt;0,001</b>
Vazoprasör tedavi ihtiyacı	1 (%4)	41 (%78,85)	<b>&lt;0,001</b>
Ventilatör ilişkili pnömoni	0 (%0)	9 (%17,31)	0,02
Bakteriyemi	5 (%20)	19 (%36,54)	0,14
Üriner sistem enfeksiyonu	1 (%4)	1 (%1,92)	0,54
Akut böbrek Yetmezliği	5 (%20)	18 (%34,62)	0,18
Hemodiyaliz tedavi ihtiyacı	6 (%24)	20 (%38,46)	0,2
<b>Kültürde üreme sonuçları, n (%)</b>			
<i>Acinetobacter baumannii</i> ,	1 (%4)	8 (%15,38)	0,25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (%12)	8 (%15,38)	1
<i>Escherichia coli</i>	2 (%8)	5 (%9,62)	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (%4)	3 (%5,77)	1
<i>Enterococcus spp.</i>	0 (%0)	9 (%17,31)	0,02
<b>Yoğun bakım yatış süresi, Ortanca (min-max)</b>	2 (1-12)	3,5 (1-39)	0,12
<b>Hastane yatış süresi, Ortanca (min-max)</b>	2 (1-12)	3,5 (1-39)	0,12

Ortalama YBÜ yatış süresi  $5,7 \pm 6,5$  gündü. Genel YBÜ sağ kalım oranı %32,5 (25 hasta) idi. APACHE II skoru  $\geq 25$  olan 39 hastadan sadece biri sağ kaldı (%4). Ölüme dek geçen ortalama süre 3 (1-39) gündü. Tek değişkenli analizde yoğun bakıma kabulde mortaliteyi etkilediği ön görülen değişkenler; APACHE II skoru  $\geq 25$  ( $p < 0,001$ ), kanser tedavisine direnç veya relaps ( $p = 0,015$ ), yatışta septik şok ( $p < 0,001$ ),

invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ( $p < 0,001$ ) ve hastane enfeksiyon varlığı ( $p = 0,006$ ) istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri olarak saptandı (Tablo 1). Bu değişkenler ile kurulan çok değişkenli model sonucunda ise APACHE II yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü (OR:1,268; %95 C.I.:1,111-1,447) ve mortalite için anlamlı bir tahmin edici olduğu görüldü (ROC:0,884) (Tablo 2) (Şekil 1).

**Tablo 2.** Hematolojik kanser tanısıyla yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların mortalite risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi

	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı, Alt Limit	%95 Güven Aralığı, Üst Limit	P
APACHE II	1,268	1,111	1,447	<0,001
Hastane enfeksiyonu olması	0,594	0,050	7,019	0,679
Kanser tedavisine yanıtızlık	0,457	0,077	2,730	0,391



**Şekil 1.** APACHE 2 ROC eğrisi

### Tartışma

Bu çalışmada, HK hastalarının genel YBÜ sağ kalım oranları %32,5 literatürde bildirilenlerden düşüktü [4, 9-11]. APACHE skoru  $\geq 25$ , septik şok ve yatışta hastane kökenli enfeksiyon varlığı YBÜ mortalitesini öngördü ve APACHE II skoru  $\geq 25$  olumsuz sonuç için güçlü bir göstergedi (ROC:0,884).

Avustralya'da yoğun bakım ünitesindeki 113 HK hastası incelendiği bir çalışmada 30-günlük sağ kalım oranı %63 iken 1-yıllık sağ kalım oranı %4,7 olarak bildirilmiştir [10]. Kısa dönem

sağ kalımın APACHE II skoru, altta yatan sepsis ve YBÜ'ne yatış anında organ yetmezliklerinin sayısına bağlı olduğu gösterilmiştir. Uzun dönem sağ kalım sonuçlarını ise altta yatan malignite etkilemektedir. HK hastalarının incelendiği bir başka çalışmada; %70'inin YBÜ'de sağ kaldığını ve YBÜ'de ölen hastalara kıyasla YBÜ'de sağ kalan hastaların anlamlı şekilde daha düşük APACHE II ve SOFA skorları ve YBÜ'ne yatışta daha az sayıda organ sistem yetmezliği ile karakterize olduğu gösterilmiştir [11].

Tüm Dünya'da ve ülkemizde Hematolojik kanser (HK) tanısı alan hastaların sayısı

artmakla birlikte son dönem geliştirilen tanı, anti-neoplastik tedaviler ve destekleyici tedaviler sayesinde, bu hastaların tedavi başarısı artmakta ve yaşam süreleri uzayan bu hastalar kanserle ilişkili konular ve agresif kemoteröpatik komplikasyonları nedeniyle YBÜ desteğine gereksinim duyar. Hematolojik malignensi bulunan hastaların YBÜ'ne transferinin uygun şekilde yapılarak maliyet etkin yoğun bakım ünitesi ve kaynak kullanımına ilişkin kılavuzlar mevcuttur [11, 12]. Son evre ve palyatif evredeki malignite hastalarının YBÜ'ne transferi önerilmez. Ancak günümüzde bu kriterler tartışmalıdır. Son yıllarda, 3-5 gün süre ile sınırsız destekle birlikte daha geniş YBÜ yatış kriterleri daha sık önerilmektedir. 5 günden sonra, özellikle organ yetmezliği çözülmemişse ve hasta mekanik ventilasyon ve noradrenaline gereksinim duyuyorsa YBÜ genellikle YBÜ desteğinin sınırlanması önerilir çünkü bu hastalar kötü prognoza sahiptir [5]. Bir çalışmada, 3.günden sonra entübasyon, vazopresör veya diyalize gereksinim duyan tüm hastaların mortal seyrettiği bildirilmiştir. 5.gün sağ kalanlarda hastane sağ kalımı %40 ve genel sağ kalım %21 olması nedeniyle 5.günden sonra tedavinin sınırlanması önerilmiştir [12]. Bir başka çalışmada YBÜ yatışı sırasında artan SOFA skoru ve mortalite arasında güçlü bir ilişki bildirilmiş ve YBÜ yatışı sırasında SOFA skorundaki değişikliklerin izlenmesinin tedavi devamı konusunda yardımcı olabileceği vurgulanmıştır [13]. Çalışmamızda, yoğun bakımda izlediğimiz hastalarda herhangi bir triaj kriteri uygulanmamıştır ve tüm hastalar tam destek ile YBÜ'ne kabul edilmişti. Ayrıca hastaların izlemi sırasında herhangi bir tedavi sınırlandırma protokolü uygulanmamıştır. Bu çalışma ile APACHE II skoru  $\geq 25$  olan hastaların kötü prognoza sahip olduğu ve bu skorun YBÜ'de mortalite prognozu için iyi bir gösterge olabileceği gösterilmiştir.

Sepsis ve solunum yetmezliği YBÜ yatışının sık endikasyonlarıdır ve sıklıkla olumsuz sonuçla birlikte [4, 10, 12, 14-16]. Çalışmamızda 67 hastada (%87) enfeksiyon vardı. Enfeksiyonların %75,3 (n=58) sağlık hizmeti ile ilişkiliydi ve %46,8 (n=36) septik şokla ilişkiliydi. Septik şok mortalite için önemli bir risk faktörüydü.

Mortalite ile ilişkili diğer bir önemli risk faktörü ise solunum yetmezliğidir. Çalışmamızda, YBÜ yatışın temel nedenleri solunum yetmezliği (62

hasta, %80,5) olup 56 hastanın (%72,7) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştu. Bird ve ark. [4] çalışmasında özelleşmiş bir kanser YBÜ'deki 199 HK hastası mortalite açısından incelenmiştir. Düşük YBÜ mortalite (%34) oranları bildirilmiştir ve sadece çoklu-organ yetmezliği ve invazif mekanik ventilasyon mortalitenin anlamlı prediktörü olarak bildirilmiştir [4]. Ancak bu çalışmada; olumsuz prediktörlere (ikinci sıra tedavi/hastalık relapsı/refrakter hastalık ve hızlı hastalık progresyonu/kötü fonksiyonel durum/şiddetli komorbid durumlar) sahip hastalar YBÜ'ne alınmamıştır.

Kemoteröpatik ajanlara bağlı immüsupresyon ve altta yatan hastalık nedeniyle HK hastaları hastane kaynaklı enfeksiyonlar için yüksek risk altındadır [17]. Hastane kaynaklı pnömoni, özellikle de fungal pnömoni, ve bakteriyemi HK hastalarında önde gelen hastane kaynaklı enfeksiyonlardır. Fungal pnömoni görülme sıklığı genellikle hastane çevresi ve altta yatan malignansi ile ilişkilidir [18]. Çalışmamızda 58 hastada (%75,3) YBÜ enfeksiyonu en sık 24 (%31,2) bakteriyemi, 9 (%11,7) ventilatör ilişkili pnömoni ve 2 (%2,6) idrar yolu enfeksiyonu vardı ve çoklu-ilaç direncine sahip K.pneumoniae, Acinetobacter baumannii ve Pseudomonas aeruginosa en sık patojenlerdi. Bakteriyemi mukozal hasar nedeniyle genellikle endojen floradan köken alır. Bununla birlikte, santral venöz kateterlerin artan kullanımı HK hastalarında bakteriyemi için bir başka risk faktörüdür [18]. MDR patojenler YBÜ'de HK hastaları için büyük risk taşıyor ve sonuç üzerinde olumsuz etkiye sahiptir [19]. Çalışmamızda bakteriyemi en sık YBÜ enfeksiyonuydu ve tüm patojenler çoklu ilaç direncine sahipti. Diğer yandan, hastaların %29'u karbapenem dirençli K.pneumoniae veya VRE ile kolonize olmuştu.

Retrospektif, tek-merkezli bir çalışma olması nedeniyle YBÜ desteği ve YBÜ enfeksiyonlarına ilişkin bazı eksik veriler bu çalışmanın en önemli kısıtlılığıdır. Bir diğer kısıtlılık ise, risk faktörleri için güven aralıkları sağ kalan gruptaki hasta sayısının azlığı nedeniyle oldukça geniş olmasıdır. Bu durum örneklem büyütülerek önlenebilir ve bulgularımızı doğrulamak için çok-merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak, APACHE II skoru  $\geq 25$  ve septik şok önemli kötü prognoz kriterleridir. Kemoteröpatik ajanlara bağlı immüsupresyon

ve altta yatan hastalık nedeniyle HK hastaları hastane kaynaklı enfeksiyonlar için yüksek risk altında olduğundan bu hastalarda hastane enfeksiyonlarının önlenmesi de kritik öneme sahiptir. Tüm Dünya'da ve ülkemizde yoğun bakım ihtiyacı olan HK hastalarının sayılarının artması nedeniyle takip ve tedavisinde belirlenecek protokoller, destekleyici tedaviler ile tedavi başarısının ve yaşam süresinin uzatılması sağlanabilir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

### Kaynaklar

- Vijenthira A, Chiu N, Jacobson D, et al. Predictors of intensive care unit admission in patients with hematologic malignancy. *Sci Rep* 2020;10:21145. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78114-7>
- Cornish M, Butler MB, Green RS. Predictors of poor outcomes in critically ill adults with hematologic malignancy. *Can Respir J* 2016;2016:9431385. <https://doi.org/10.1155/2016/9431385>
- Hill QA, Kelly RJ, Patalappa C, et al. Survival of patients with hematological malignancy admitted to the intensive care unit: prognostic factors and outcome compared to unselected medical intensive care unit admissions, a parallel group study. *Leuk Lymphoma* 2012;53:282-288. <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.614705>
- Bird GT, Farquhar Smith P, Wigmore T, Potter M, Gruber PC. Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study. *Br J Anaesth* 2012;108:452-459. <https://doi.org/10.1093/bja/aer449>
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Yoo H, Suh GY, Jeong BH, et al. Etiologies, diagnostic strategies, and outcomes of diffuse pulmonary infiltrates causing acute respiratory failure in cancer patients: a retrospective observational study. *Crit Care* 2013;17:150. <https://doi.org/10.1186/cc12829>
- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307:2526-2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
- Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120:179-184. <https://doi.org/10.1159/000339789>
- Escobar K, Rojas P, Ernst D, et al. Admission of hematopoietic cell transplantation patients to the intensive care unit at the Pontificia Universidad Católica de Chile Hospital. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:176-179. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.08.009>
- Parakh S, Piggitt A, Neeman T, Mitchell I, Crispin P, Davis A. Outcomes of haematology/oncology patients admitted to intensive care unit at The Canberra Hospital. *Intern Med J* 2014;44:1087-1094. <https://doi.org/10.1111/imj.12545>
- McGrath S, Chatterjee F, Whiteley C, Ostermann M. ICU and 6-month outcome of oncology patients in the intensive care unit. *QJM* 2010;103:397-403. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcq032>
- Lecuyer L, Chevret S, Thiery G, Darmon M, Schlemmer B, Azoulay E. The ICU trial: a new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2007;35:808-814. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000256846.27192.7A>
- Geerse DA, Span LF, Pinto Sietsma SJ, van Mook WN. Prognosis of patients with haematological malignancies admitted to the intensive care unit: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) trend is a powerful predictor of mortality. *Eur J Intern Med* 2011;22:57-61. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.11.003>
- Aygenel G, Turkoglu M, Turkoz Sucak G, Benekli M. Prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. *J Crit Care* 2014;29:618-626. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.01.014>
- McGrath S, Chatterjee F, Whiteley C, Ostermann M. ICU and 6-month outcome of oncology patients in the intensive care unit. *QJM*. 2010;103:397-403. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcq032>
- Malak S, Sotto JJ, Ceccaldi J, et al. Ethical and clinical aspects of intensive care unit admission in patients with hematological malignancies: guidelines of the ethics commission of the French society of hematology. *Adv Hematol* 2014;2014:704318. <https://doi.org/10.1155/2014/704318>
- Thom KA, Kleinberg M, Roghmann MC. Infection prevention in the cancer center. *Clin Infect Dis* 2013;57:579-585. <https://doi.org/10.1093/cid/cit290>
- Huoi C, Vanhems P, Nicolle MC, Michallet M, Bénet T. Incidence of hospital-acquired pneumonia, bacteraemia and urinary tract infections in patients with haematological malignancies, 2004-2010: a surveillance-based study. *PLoS One*. 2013;8:e58121. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058121>
- Cornejo Juárez P, Vilar Compte D, Pérez Jiménez C, Namendys Silva SA, Sandoval Hernández S, Volkow Fernández P. The impact of hospital-acquired infections with multidrug-resistant bacteria in an oncology intensive care unit. *Int J Infect Dis* 2015;31:31-34. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.022>

**Etik kurul onayı:** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Etik Komitesi tarafından 03/03/2020 tarih ve 05 sayı ile onaylanmıştır.

**Yazarların makaleye olan katkıları**

İ.H.A. makalenin konseptini hazırlamıştır. İ.H.A. tarafından literatür taraması ve edinilen bilgilerin yorumlanması yapılmıştır. Makale İ.H.A. tarafından yazılmıştır. İ.H.A. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmıştır. Makalenin tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.



# Erişkin başlangıçlı kalıtsal metabolik hastalıklar: tek merkez deneyimi

## Adult onset inherited metabolic diseases: a single center experience

Burcu Öztürk Hişmi

Gönderilme tarihi:19.04.2021

Kabul tarihi:17.05.2021

### Öz

**Amaç:** Kalıtsal metabolik hastalıklar (KMH), insan biyokimyasal yollarında görev alan tüm moleküllerin kalıtsal bozukluklarını kapsayan oldukça geniş bir hastalık grubudur. Tedavi edilme potansiyelleri ile öne çıkan KMH'lar, ilk bulgularını erişkin yaşta da verebilirler. Bu çalışma ile kliniğimizde erişkin yaşta kalıtsal metabolik hastalık tanısı alan olguların klinik fenotipleri ve tanısız özellikleri derlenerek, bu konuda farkındalık yaratılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Erişkin yaşta KMH tanısı almış olguların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir.

**Bulgular:** Yaşları 19-88 yıl arasında değişen, 14 aileden 39 erişkin olguya 9 özgül KMH tanısı konulmuştur; Fabry Hastalığı (%59), Sitrin eksikliği (%10), Multipl açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği (%8), Alkaptonüri (%8), Adrenolökodistrofi (%5), ve birer olgu ile Akut intermitan porfiri, Serebral kreatin transport bozukluğu, Mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalomiyelopati, Ornitin transkarbamilaz eksikliği. Olguların %80'i aile taramasında, %18'i klinik bulgularla, %2'si selektif tarama ile tanı almıştır. Tanı esnasında olguların %77'si semptomatik, %23'ü asemptomatiktir. Semptomatik olguların hastanede ilk başvurdukları klinikler nöroloji (%30), nefroloji (%14), göğüs hastalıkları (%14), ortopedi (%10), dahiliye (%7) ve kardiyolojidir (%7). Semptomatik olguların %60'ına KMH tanısı biyokimyasal testler ile konulmuştur. Olgularımızın %93'ü için hastalığa spesifik tedavi mevcut olup, ancak takipsizlik ya da tedavi reddi nedeniyle sadece %67'sine tedavi uygulanabilmiştir.

**Sonuç:** Erişkin başlangıçlı kalıtsal metabolik hastalıklar konusunda farkındalığın artması hastaların erken tedavi olmalarını sağlayarak morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır. Kalıtsal metabolizma hastalıkları alanında özelleşmiş erişkin branş hekimlerinin yetişmesine ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Kalıtsal metabolik hastalık, erişkin, fabry, sitrin eksikliği, porfiri.

Öztürk Hişmi B. Erişkin başlangıçlı kalıtsal metabolik hastalıklar: tek merkez deneyimi. Pam Tıp Derg 2021;14:692-705.

### Abstract

**Purpose:** Inherited metabolic diseases (IMDs), are genetic diseases of human biochemical pathways and can present at adulthood. IMDs, which stand out for their potential to be treated, can also make their first findings in adulthood. In this study, we aimed to document clinical and diagnostic features of the patients with adult onset IMDs in our clinic and to raise awareness on this subject.

**Materials and methods:** Medical files of patients diagnosed with IMD at adulthood were retrospectively analyzed.

**Results:** 39 adult cases from 14 families, aged between 19-88 years, were diagnosed with 9 specific IMDs; Fabry disease (59%), Citrin deficiency (10%), Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (8%), Alkaptonuria (8%), Adrenoleukodystrophy (5%), and Acute hepatic porphyria, Cerebral creatine transport defect, Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy, Ornithine transcarbamylase deficiency. The cases were diagnosed with family screening in 80%, clinical findings in 18%, and selective screening in 2%. 77% of the cases were symptomatic and 23% were asymptomatic at the time of diagnosis. The outpatient clinics where the symptomatic patients had first admitted were neurology (30%), nephrology (14%), chest diseases (14%), orthopedics (10%), internal medicine (7%) and cardiology (7%). In symptomatic cases, the diagnosis of IMD was made by biochemical tests in 60%. Disease-specific treatments were available for 93%, but 67% were treated due to patient refusal of treatment or lost to follow-up.

**Conclusion:** Morbidity and mortality related to adult-onset inherited metabolic diseases can be reduced, by increasing awareness and timely management. There is a need for dedicated physicians, trained to diagnose and manage adult patients with IMDs.

**Key words:** Inherited metabolic disease, adult, fabry, citrin deficiency, porphyria.

Ozturk Hismi B. Adult onset inherited metabolic diseases: a single center experience. Pam Med J 2021;14:692-705.

## Giriş

Kalıtısal metabolik hastalıklar (KMH), biyokimyasal yollarda enzim, kofaktör, taşıyıcı protein vb. görev alan tüm moleküllerin kalıtısal bozukluklarını kapsayan oldukça geniş bir hastalık grubudur [1]. Yirminci yüzyıl başlarında Dr. Archibald Garrod öncülüğünde bir grup klinisyen, hastaların vücut sıvıları ile yaptıkları araştırmalarda anormal metabolitler saptamışlar ve insanın doğası (*nature*) ile besini (*nurture*) arasındaki birtakım uyumsuzluklar sonucu oluştuklarını düşündükleri bu hastalıklar için ilk kez “metabolizmanın doğumsal hataları” (*inborn errors of metabolism*) ifadesini kullanmışlardır [2]. İnsan doğasının genetik temelini anlaşılması ile “kalıtısal metabolik hastalıklar” (*inherited metabolic diseases*) ifadesi daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Diyet tedavisi, Fenilketonüri başta olmak üzere bazı KMH’ların doğal seyrini değiştirerek modern tıp için çığır açıcı olmuştur. Bu hastalıkların kalıcı hasar oluşmadan erken saptanabilmesi için yenidoğan tarama programları geliştirilmiştir. Günümüzde yaklaşık 1200 tanımlanmış KMH mevcut olup, genetik tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ve gen fonksiyonlarının anlaşılması ile bu sayı her geçen gün artmaktadır [3].

Ülkemizde KMH alanındaki tek formal eğitim, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarına yönelik “çocuk metabolizma hastalıkları” yan dal uzmanlık eğitimidir. İyileşen tanı ve tedavi imkanları ile artan sayıda KMH’lı çocuk erişkin yaşa ulaşmakta, çocukken semptomatik olmasına rağmen tanı alamayan ya da erişkin yaşta ilk kez yakınmaları başlayan bireyler de erişkin branş hekimlerine başvurumaktadırlar [4]. Nörolojik (inme, koma, miyopati, miyelopati, periferik nöropati, vb), psikiyatrik (psikoz, deliryum, kişilik bozukluğu), ortopedik (osteoartrit, dejeneratif artrit), göz (katarakt, koryoretinit), vb. özgül sistem etkilenmesi olan erişkin KMH olguları hekimlerin üstün çabaları ile tanı alabilmektedirler [5].

Fakülte ve uzmanlık eğitimleri sırasında ayırıcı tanıları arasında sıklıkla KMH’lar ile karşılaşan, ancak kimde, ne zaman, hangi özgül kalıtısal metabolik hastalığı düşünmesi gerektiğini, tanı ve tedavi sürecini gerçek yaşamda tecrübe edemeyen çoğu hekim için, bu hastalıklar “görünmez” hale gelmektedir. Örneğin, ani bilinç değişikliği ile acil servise getirilen, öncesinde tamamen sağlıklı bir genç

erişkin olguda zehirlenme öngörülerek kanda alkol, uyuşturucu madde, vb. toksik maddeler araştırılırken, bilinen en toksik maddelerden biri olan “amonyak” sıklıkla akla gelmemektedir. Plazma amonyak düzeyine bakılmayan her akut nörolojik veya psikiyatrik tabloda hekim, bir üre döngüsü bozukluğu olgusunu yakalama ve minimum sekel ile iyileştirebilme olasılığından uzaklaşmaktadır [6]. Bu çalışma ile çocuk metabolizma hastalıkları pratiğinde, tanı ve tedavi sürecine dahil olunan erişkin KMH olgularının klinik bilgilerinin sunulması ve bu konuda farkındalık yaratılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve yöntem

Bu kesitsel, tanımlayıcı araştırmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği’nde 3 yıl süresince Eylül 2015- Haziran 2018 ve Temmuz- Eylül 2019 arası) ayaktan ya da yatarken değerlendirilmiş ve özgül bir KMH tanısı almış, tanıda 18 yaş ve üzerinde olan bireyler dahil edilmiştir. Çocukluk çağında tanı alıp erişkin yaşa ulaşan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır. Olguların dosyaları geriye dönük olarak incelenerek tanı yaşı, cinsiyet, özgül KMH tanısı, tanı şekli (klinik tanı, selektif tarama, aile taraması), tanı anındaki semptomlar, başvuru yakınması, tanısal önem taşıyan öykü, fizik muayene, temel laboratuvar, görüntüleme bulguları, tanısal test (biyokimyasal, genetik, vb.), uygulanan tedaviler (hastalığa özgül, semptomatik) kaydedilmiştir. Özgül KMH tanıları, Saudubray ve ark. [7] tarafından önerilen “basitleştirilmiş KMH sınıflamasına göre küçük molekül hastalıkları (zehirlenme tipi), kompleks molekül hastalıkları (organel bozuklukları) ya da enerji eksikliği hastalıkları şeklinde üç ana grupta toplanarak sunulmuştur. Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve Helsinki Bildirgesi doğrultusunda yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler için IBM SPSS 23 programı kullanılmıştır.

## Bulgular

Çalışmaya, yaşları 19 ile 88 arasında değişen (ortanca 36 yıl), 14 aileden 39 olgu dahil edilmiştir. (Tablo 1). Yirmi dört kadın (%62) ve 15 erkek (%38) olgunun yaş ortancaları sırası ile 31 (21-88 arası) ve 56 (19-71 arası) yıldır.



**Erişkin başlangıçlı kalıtsal metabolik hastalıklar:** Çalışma grubunda en sık tanı konulan hastalık %59 (n=23) ile Fabry Hastalığı olup, diğer hastalıkların dağılımı şu şekildedir; %10 Sitrülinemi tip-2 (CTLN2; n=4), %8 Multipl açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği (MADE; n=3), %8 Alkaptonüri (AKU; n=3), %5 Adrenolökodistrofi (ALD; n=2) ve birer olgu ile akut hepatik porfiri (Porfiri), serebral kreatin transport bozukluğu (SKTB), Mitokondriyel nörogastrointestinal ensefalomiyelopati (MNGIE), Ornitin transkarbamilaz eksikliği (OTCE). Basitleştirilmiş KMH sınıflandırmasına göre, olguların %64'ü kompleks molekül hastalığı (n=25; Fabry, ALD), %23'ü küçük molekül hastalığı (n=9; CTLN2, AKU, OTCE, Porfiri), %13'ü ise enerji eksikliği hastalığı (n=5; MADE, MNGIE, SKTD) tanısı almıştır (Tablo 1).

**Kalıtsal metabolik hastalıkların tanı süreci ve klinik fenotipler:** Erişkin KMH olgularının %80'i (n=31) aile taramasında, %18'i (n=7) klinik bulgularla, %2'si (n=1) ise selektif tarama (böbrek nakil ünitesinde Fabry taraması) ile tanı almışlardır. Aile taraması ile 5 erişkin indeks olgu üzerinden 23 olgu, 6 çocuk indeks olgu üzerinden ise 8 olgu tanı almıştır. Tanı anında 30 olgu (%77) semptomatik iken, 9 olgu (%23) asemptomatiktir. Semptomatik olguların klinik fenotipleri, ilk başvurdukları bölümler ve tanıları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Semptomatik bireylerin en sık nöroloji (%30), nefroloji (%13,5), göğüs hastalıkları (%13,5) ve romatoloji (%10) olmak üzere toplam 10 farklı branşta uzman hekime başvurdukları görülmüştür. Periferik nöropati, nonkonvulsif status epileptikus, böbrek yetmezliği, proteinüri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, disritmi, osteoartrit olgulardaki başlıca klinik fenotipler olup, klinik bulgular ile sadece 7 olgu (%23) KMH tanısı alabilmiş, diğer 23 olgu (%77) tarama çalışmaları ile saptanmıştır. Klinik tanı alan 7 olgudan 3 tanesinin (2 CTLN2, MNGIE) tanısı çocuk metabolizma bölümü tarafından kesinleştirilmiştir. Semptomatik olguların yarısını oluşturan Fabry hastalarının (n=16), 10 farklı klinik tabloda 7 farklı branş hekimine başvurdukları ve ancak ikisinin (%12) klinik tanı alabildiği dikkat çekmiştir (Resim 1-J, K).

Tanıda henüz asemptomatik olan 9 (%23) olgunun hepsi kadın olup, yaş ortancaları 30 yıldır. X'e bağlı kalıtılan hastalıklar için heterozigot olan 21 kadın bireyden 12'si (%57;

10 Fabry, 1 ALD, 1 SKTD) tanıda semptomatik olup, henüz asemptomatik olan 9 kadın bireye ise (7 Fabry, 1 OTCE, 1 ALD) hastalanma riskleri nedeniyle yıllık izlem önerilmiştir.

**Kalıtsal metabolik hastalıklarda tanı yöntemleri:** Klinik şüphe ya da aile taraması ile tanı konulan olguların %49'unda (n=19) özgül KMH tanısı biyokimyasal test ile, %51'inde (n=20) ise genetik test ile kesinleştirilmiştir. Semptomatik olgularda biyokimyasal test ile tanı oranı %60'tır. Biyokimyasal testlerden sıklık sırası ile; plazmada enzim ve biyobelirteç (lyso-Gb3) ölçümü ile Fabry (n=10), idrar organik asitlerinde homogentisik asit saptanması ile AKU (n=3), plazma çok uzun zincirli yağ asitleri (ÇUZYA) ile ALD (n=2), plazma amino asitleri ile CTLN2 (n=2), karnitin-açilkarnitin profili ile (Tandem MS) MADE (n=1), idrar porfobilinojen ve porfirin analizi ile akut porfiri (n=1) tanıları konulmuştur. Biyokimyasal yöntemlerin tanıda yeterli olmadığı 12 semptomatik (6 kadın Fabry, 2 CTLN2, 2 MADE, MNGIE, SKTD) ve 8 asemptomatik olguda (7 Fabry, 1 OTCE) genetik test ile tanı kesinleştirilmiştir. Genetik tanı yöntemi olarak, semptomatik indeks olgularda tek gen sekansı ya da genetik paneller, diğer bireylerde ise aile içi bilinen mutasyon taraması kullanılmıştır. Biyokimyasal yöntemlerle tanı alan olgularda tanı genetik çalışma ile de doğrulanmıştır, sadece akut porfiri olgusunun araştırması devam etmektedir. Hastalıkların kalıtım şekline göre olguların dağılımı ise %69 X'e bağlı resesif (Fabry, ALD, OTCE, SKTD), %28 otozomal resesif (CTLN2, MADE, AKU, MNGIE) ve %3 otozomal dominant (Porfiri) kalıtım şeklindeydi.

**Kalıtsal metabolik hastalıklarda uygulanan tedaviler ve izlem:** Semptomatik 30 olgunun 28 (%93)'i için hastalığa özgü tedavi mevcut olup, 20 olguya (%67) tedavi verilmiştir. Yedi olgu tedavi almak istememiş (6 Fabry, 1 SKTD), ileri yaşta bir Fabry olgusuna ise tedavi önerilmemiştir. Dokuz Fabry olgusunda enzim replasman tedavisi, 3 MADE olgusunda Riboflavin ve 3 AKU olgusunda Nitisinon (NTBC), 1 CTLN2 olgusuna sodyum piruvat olmak üzere 16 olguya (%53) tedavi başlanmıştır. Riboflavine yanıtız 2 MADE olgusu ile enzim tedavisinden klinik fayda görmediğini düşünen 1 kadın Fabry olgusu kendi istekleri ile tedaviye devam etmek istememiştir. Üç AKU ve 4 CTLN2 olmak üzere 7 olguya hastalığa özel

Tablo 1. Kalıtsal metabolizma hastalığı tanısı alan erişkin olguların klinik özellikleri (n=39)

Alile no	Olgu no	Yaş, cinsiyet	Hastalık adı	Klinik fenotip	Tanı şekli	İndeks olgu	Önemli ipucu	Tanısal yöntem**	Genotip	Tedavi	İzlem
I	1	56, E	Sitrin eksikliği (Sitrülinemi tip 2:CTLN2)	Ensefalopati, nonkonvülsif status epileptikus (Resim 1,A-H)	klinik	kendisi	Beslenme öyküsü	Amonyak (kan) ↑, Amino asitler (kan): sitrülün ↑↑	SLC25A13 Homozigot	Plazmaterez, CTLN2 diyeti, L-arjinin, Sodyum piruvat	+
I	2	58, E		Karbonhidrat intoleransı (yağ aşırması)	tarama	kardeş	Beslenme	Genetik	Homozigot	CTLN2 diyeti, L-Arjinin	+
I	3	37, E		Karbonhidrat intoleransı (yağ aşırması)	tarama	amca	Beslenme	Genetik	Homozigot	CTLN2 diyeti, L-arjinin	-
II	4	58, E	Sitrin eksikliği	Ensefalopati, nonkonvülsif status epileptikus	klinik	kendisi	EEG	Amonyak (kan) ↑ Amino asitler (kan): sitrülün ↑↑	SLC25A13 Homozigot	CTLN2 diyeti, L-arjinin	-
III	5	21, K	OTC eksikliği	Asemptomatik	tarama	oğul: 4 günlük koma, eksitüs	Kalıtım şekli	Genetik	OTC Heterozigot	-	-
IV	6	71, E***	Alkaptonüri	Travmatik kalça kırığı, osteoartrit	klinik	kendisi	Okranozis (Resim 1-I)	Organik asitler (ıdrar): Homogentisik asit ↑↑	HGD Homozigot	Vitamin C, ilimli protein kısıtlaması	+
V	7	56, E	Alkaptonüri	Dejeneratif artrit	klinik	kendisi	İdrar rengi	Organik asitler (ıdrar)	HGD Homozigot	Nitisinon + AKU diyeti	+
V	8	54, K		Dejeneratif artrit	tarama	kardeş	İdrar rengi	Organik asitler (ıdrar)	Homozigot	Nitisinon + AKU diyeti	+
VI	9	36, E	Akut porfiri	Periferik nöropati, psikoz, depresyon, hipertansiyon, diyabet, cilt lezyonları	tarama	oğul: 15 yaş, şizofreni	İdrar rengi (Resim 1-L,M)	İdrar porfirinleri: üroporfin ve ALA ↑(Porfobilinojen normal)	HBMS, PPOX, COPX, bekliyor	Teftikleyicilerden kaçınma	+
VII	10	61, K	Fabry hastalığı	Hipofizer yetmezlik, proteinüri, geçici iskemik atak, aritmi, huzursuz bağırsak, aort dilatasyonu, depresyon, akroparastezi	klinik	kendisi	AK, KV	Enzim (kan) ↓, lyso-Gb3 (kan) ↑	GLA Heterozigot	Enzim replasman tedavisi (ERT)	+
VII	11	43, E		akroparastezi	tarama	anne	AK, KV	Enzim ↓, lyso-Gb3↑	Hemizigot	ERT	+
VII	12	88, K		İnme (55 yaşında)	tarama	kızı	KV	Genetik (lyso-GB3↑)	Heterozigot	- (önerilmedi; ileri yaş)	-
VIII	13	44, E	Fabry hastalığı	Böbrek yetmezliği, hipertrofik kardiyomyopati, akroparastezi	klinik	kendisi	AK, KV, yüz	Enzim ↓↓, lyso-GB3 ↑↑	GLA Hemizigot	Hemodiyaliz, ERT	+
VIII	14	49, K		Vaskülit (Churg Strauss), KOAH, aritmi, proteinüri, akroparastezi	tarama	kardeş	AK, KV, yüz	Genetik (lyso-GB3↑)	Heterozigot	ERT (olgu isteğiyle devam edilmedi)	+
VIII	15	23, K		Astım, akroparastezi	tarama	baba	-	Genetik (lyso-Gb3↑)	Heterozigot	- (olgu ERT istemedi)	-
VIII	16	43, K		KOAH, akroparastezi	tarama	kardeş	AK, KV, yüz	Genetik (lyso-Gb3↑)	Heterozigot	ERT	+
VIII	17	31, E		Akroparastezi, depresyon, huzursuz bağırsak	tarama	dayı	-	Enzim ↓↓, lyso-Gb3	Hemizigot	ERT	+
VIII	18	28, K		Astım, akroparastezi	tarama	dayı	-	Genetik (lyso-Gb3)↑ ↑	Heterozigot	- (olgu ERT istemedi)	-
VIII	19	31, K		Akroparastezi, astım, huzursuz bağırsak	tarama	dayı	-	Genetik (enzim ↓, lyso-Gb3↑)	Heterozigot	ERT	+
VIII	20	28, K		Akroparastezi, proteinüri	tarama	dayı	AK, KV	Genetik (enzim ↓, lyso-GB3↑)	Heterozigot	ERT	+
VIII	21	24, K		Asemptomatik	tarama	amca	-	Genetik	Heterozigot	ERT	-

Tablo 1. Kalıtsal metabolizma hastalığı tanısı alan erişkin olguların klinik özellikleri (n=39)

Aile no	Olgu no	Yaş, cinsiyet	Hastalık adı	Klinik fenotip	Tanı şekli	İndeks olgu	Önemli ipucu	Tanısal yöntem*	Genotip	Tedavi	İzlem
VIII	22	32, K		Aritmi	tarama	amca	AK	Genetik (enzim↓, lyso-GB3†)	Heterozigot	- (olgu ERT istemedi)	-
VIII	23	30, K		Asemptomatik	tarama	amca	-	Genetik	Heterozigot	- (olgu istemedi)	-
VIII	24	28, K		Aritmi	tarama	amca	-	Genetik (lyso-Gb3†)	heterozigot	- (olgu istemedi)	-
IX	25	65, E	Fabry hastalığı renal varyant	Kronik böbrek yetmezliği (KBY), Böbrek nakli	selektif tarama	kendisi	AK, yüz (Resim 1-J,K)	Enzim↓, lyso-GB3†	GLA Hemizigot	Böbrek nakli, ERT	+
IX	26	71, E		Proteinüri, prediyaliz KBY	tarama	kardeş	AK, yüz	Enzim↓, lyso-GB3 †	Hemizigot	- (olgu ERT istemedi)	+
IX	27	68, E		Proteinüri, prediyaliz KBY	tarama	kardeş	AK, yüz	Enzim↓, lyso-GB3†	Hemizigot	- (olgu ERT istemedi)	+
IX	28	38, K		Asemptomatik	tarama	baba	-	Genetik	Heterozigot		-
IX	29	30, K		Asemptomatik	tarama	baba	-	Genetik	Heterozigot		-
IX	30	32, K		Asemptomatik	tarama	amca	-	Genetik	Heterozigot		-
IX	31	26, K		Asemptomatik	tarama	amca	-	Genetik	Heterozigot		-
IX	32	28, K		Asemptomatik	tarama	amca	-	Genetik	Heterozigot		-
X	33	50, K	Adreno-lökodistrofi	Distal aksonal polinöropati, yürümede bozukluk, idrar kaçırma	tarama	oğul; 16 yaş, lökodistrofi	Kalitim şekli	Çok uzun zincirli yağ asitleri (plazma)	ABCD1 Heterozigot	Semptomatik (N-asetil sistein, E vitamini, alfa lipoik asit)	+
XI	34	50, K	Adreno-lökodistrofi	Asemptomatik	tarama	oğul; 14 yaş, lökodistrofi	Kalitim şekli	Çok uzun zincirli yağ asitleri (plazma)	ABCD1 Heterozigot		-
XII	35	28, K	MNGIE	İntestinal psödoobstrüksiyon, demiyelizan polinöropati, sağrılık	klinik	ağabey	İntestinal psödo-obstrüksiyon	Genetik	TYMP Homozigot	Semptomatik	+ eksitus
XIII	36	37, K	Multipl açıl-koA dehidrogenaz eksikliği	İnflamatuvar miyopati Distal aksonal polinöropati (hafif)	tarama	oğul; 15 yaş lipid miyopati, rabdomiyoliz	İnflamatuvar miyopati	Açlıkkarınlar (kan) Organik asitler (idrar)	ETFDH Homozigot	Riboflavin – yanıtli, L-karnitin, KoenzimQ10	+
XIII	37	21, E	(Glutarik asidüri tip 2)	İlerleyici distal aksonal polinöropati (ağır)	tarama	kuzen	-	Genetik	Homozigot	Riboflavin – yanıtli, L-karnitin, KoenzimQ10	-
XIII	38	19, E		İlerleyici sistal aksonal polinöropati (ağır)	tarama	kuzen	-	Genetik	Homozigot	Riboflavin – yanıtli, L-karnitin, KoenzimQ10	-
XIV	39	28, K	Serebral kreatin transport bozukluğu	Öğrenme güçlüğü (hafif zihinsel gerilik)	tarama	oğul; 2 yaş, epilepsi, otizm, gelişim geriliği	Kalitim şekli	Genetik	SLC6A8 Heterozigot	Kreatin takviyesi önerildi (Olgu istemedi)	-

AK: küme anjiyokeratom; E: erkek; K: kadın; KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı; KV: kornea vertisilat; lyso-Gb3: Fabry hastalığına özgü biyobelirteç; MNGIE: mitokondriyal nörogastrintestinal ensefalomyelopati; OTC: ornitin transkarbamilaz.

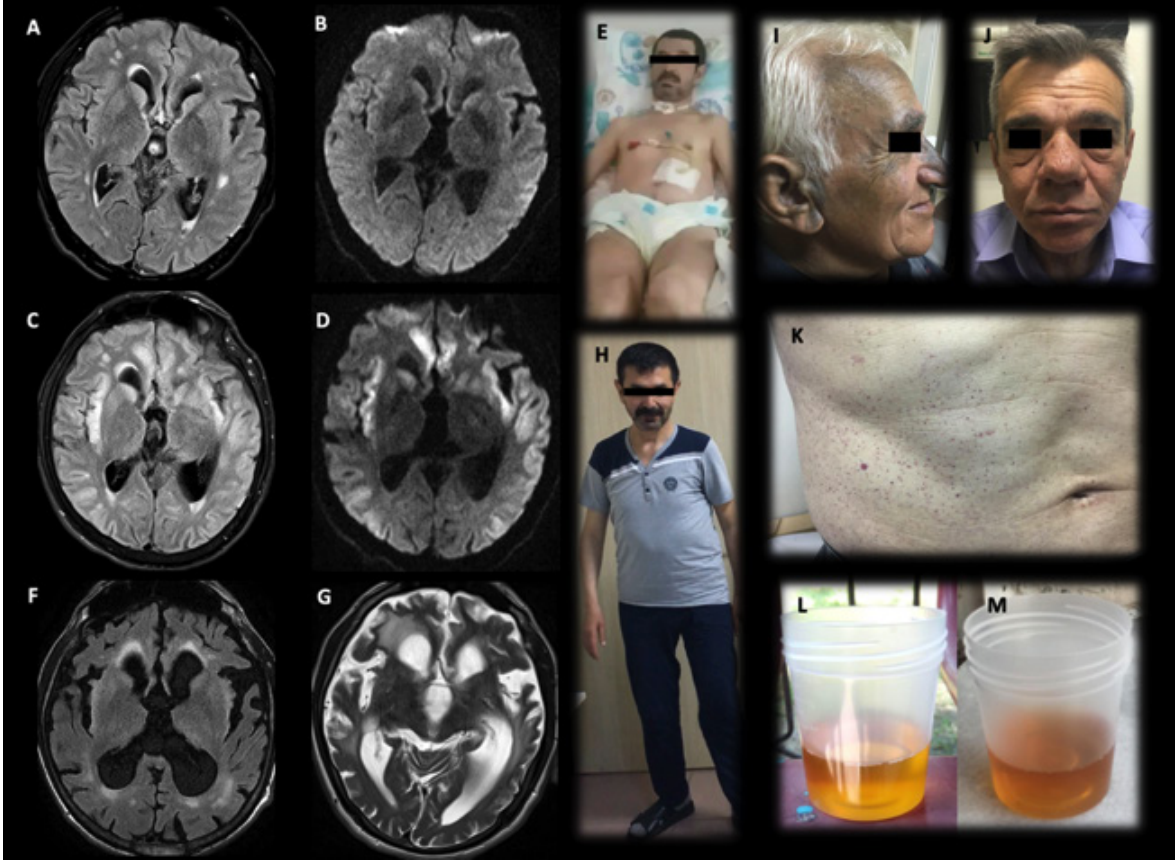
\*Olgular, basitleştirilmiş kalıtsal metabolik hastalık gruplarına sıralanmıştır. Küçük molekül-zehirlenme grubu beyaz, kompleks molekül-depolanma grubu açık gri; enerji eksikliği grubu koyu gri renkte gösterilmiştir.

\*\*Tüm Fabry olgularında, plazma enzim, lyso-GB3, genetik analiz yapılmıştır, normal enzim ve lyso-gb3 sonuçları belirtilmemiştir.

\*\*\*Data önce yayımlanmıştır [17]

Tablo 2. Kalıtsal metabolizma hastalığı tanısı alan semptomatik erişkinlerin tanı almada önce başvurdukları bölümler, klinik fenotipleri, klinik fenotipleri, tanıları (n=30)

İlk başvuru alan bölüm	n	%	Klinik fenotip	n	Kalıtsal metabolizma hastalığı	n	%	Tanı şekli		Tarama		
								Klinik	%	n	%	
Başvuru yok	3	10	Öğrenme güçlüğü	1	Serebral kreatin eksikliği	1	3	-	-	1	100	
			Gıda intoleransı (Meyve, şeker, karbonhidrat)	2	Sitrülinemi tip 2	4	14	2	50	2	50	
			Nonkonvülsif status epileptikus	2								
Nöroloji	9	30	Aksonal sensorimotor polinöropati	1	Akut intermitan porifiri	1	3	-	-	1	100	
			Ağır aksonal duyuusal nöropati (distal)	2	Multipl açıl-koA dehidrogenaz eksikliği	3	10	-	-	-	3	100
			İnflamatuvar miyopati	1								
			Akroparestezi	2								
			İnme	1								
Nefroloji	4	13,5	Böbrek yetmezliği	2								
			Proteinüri	2								
Göğüs Hastalıkları	4	13,5	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	2	Fabry hastalığı	16	54	2	12	14	88	
			Astım	2								
Gastro-enteroloji	1	3	İrritabl bağırsak	1								
Kardiyoloji	2	7	Disritmi	2								
Endokrinoloji	1	3	Hipofizer yetmezlik	1								
Romatoloji	3	10	Vaskülit	1								
			Osteoartrit	2	Alkaptonuri	3	10	2	67	1	33	
Ortopedi	1	3	Kalça kırığı	1								
Genel cerrahi	1	3	İntestinal pödo-obstrüksiyon	1	Mitokondriyel nörogastrointestinal ensefalomyelopati	1	3	1	100	-	-	
Dahiliye	1	3	Kronik yorgunluk	1	Adrenolökodistrofi	1	3	-	-	1	100	
					<b>Toplam</b>	30	100	7	23	23	77	



**Resim 1.** Kalıtsal metabolik hastalık tanısı alan erişkin olguların bazı fenotipik, radyolojik özellikleri

**A-H:** Sitrülinemi Tip 2 (**Olgu I-1**) **A-B,** Dezoryantasyon ve nöbet ile ilk başvurduğunda beyin MRG'de periventriküler derin yerleşimli özgül olmayan kortikal milimetrik plaklar (A-FLAIR, B-DWI) **C-D,** Yatışının 53. gününde bilinci kapalı iken, bilateral singulat girus, insüler ve temporal kortekste yüksek sinyalli lezyonlar ve diffüzyon kısıtlanması (C-FLAIR, D-DWI) **E,** Tanıdan 1 ay sonra bilinci açık taburcu edildiğinde klinik durumu **F-G,** Tedavinin 2. ayında görüntülemeye sekel serebral atrofi (F-FLAIR, G-T2 TSE) **H,** Tanıdan 2 yıl sonra, son kontrolde klinik durum. **I,** Alkaptonüri (**Olgu IV-6**), yüzde tipik okranozis; **J-K,** Fabry Hastalığı (**Olgu IX-25**), tipik yüz ve küme anjiyokeratomlar; **L-M,** Akut intermitan porfiri (**Olgu VI-9'un oğlu**), yeni geçirilmiş atak sonrasında taze idrar ve ışıkta bekletildikten sonra koyulaşan ve bulanıklaşan idrar.

diyet tedavisi başlanmıştır. Porfiri olgusunda atağı tetikleyebilecek ilaçlar kesilmiştir. Tüm olguların %54'ü (n=21), semptomatik olguların ise %70'i düzenli takibe gelmiş, 18 olgunun (9 semptomatik) ise uzun dönem izlemi yoktur. MNGIE olgusu, hastalığın kötü seyri nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Çocuk olgular da eklendiğinde (indeks olgular ve tarama ile saptanan asemptomatik olgular), 14 aileden toplam 50 olgu KMH tanısı almıştır. Ülkemizde görece sık olduğu düşünülen 4 hastalığa dikkat çekmek için 4 olgu detaylı olarak sunulmuştur.

**Enteral beslenme solüsyonu ile derinleşen koma:** Ani bilinç kaybı nedeniyle acil servise getirilen 48 yaşındaki erkek olgunun

(Tablo 1, Olgu 1), 5 gündür bulantı, kusma, ishal ve dengesiz yürüme yakınmasının olduğu, başvurduğu hastanede gastroenterit ve vertigo için semptomatik tedavi verildiği öğrenildi. Bilincinin konfüze olması dışında nörolojik muayenesi, beyin tomografisi ve EEG'si normal saptanan olgu, bir kez jeneralize tonik klonik vasıfta nöbet geçirmesi üzerine valproik asit başlanarak taburcu edilmişti. Evde anlamsız davranışlarının (elbise dolabını tuvalet sanma) devam etmesi üzerine izlem amaçlı nöroloji servisine yatırılmış, bilinç durumundaki dalgalanma nedeniyle tekrarlanan EEG'de non-konvülfif status epileptikus saptanmıştı. İlımlı amonyak (NH<sub>3</sub>: 120 µmol/L; normal<50 µmol/L) ve transaminaz yüksekliği nedeniyle valproat

kesilerek levetirasetam tedavisi başlanmıştı. Haftalar içinde bilinci gittikçe kapanan, beyin görüntülemesinde ventriküllerde genişleme, periventriküler derin yerleşimli kortikal milimetrik plaklar (Resim 1, A-B) saptanan, enfeksiyöz ve paraneoplastik etiyojiler dışlanan olguya, otoimmün ensefalit ön tanısı ile pulse-steroid ve IVIG tedavileri verilmiş, ancak yanıt alınamamıştı. Nöbetleri üçlü antiepileptik tedavi ile kısmen kontrol altına alınabilen olgu, yatışının ikinci ayında trakeostomili olarak ve ağırlı uyaranları lokalize edemez durumda anestezi yoğun bakıma devredilmişti. Tekrarlanan beyin MRG'de bilateral singulat girus, insüler ve temporal kortekste yüksek sinyalli lezyonlar ve diffüzyon kısıtlanması (Resim 1, C-D) saptanması üzerine beyin biyopsisi ile Creutzfeldt-Jakob Hastalığı dışlanmıştı. Doktor yakını olması nedeni ile öyküsünden haberdar olunan olgu, yatışının 3. ayında değerlendirildiğinde, kan biyokimyasında hipoalbuminemi, hipertrigliseridemi, ılımlı kolestaz dikkat çekti. Tekrarlanan plazma amonyak düzeyi normal saptandı, plazma amino asitlerinde sitrülün yüksekliği (522 µmol/L, normal: 17-43) ve eşlik eden arjinin yüksekliği (244 µmol/L, normal: 54-130) saptandı. Klinik, radyolojik ve biyokimyasal verilerle Sitrin eksikliği (Sitrülinemi tip-2; CTLN2) düşünülen olgunun eşinden beslenme öyküsü alındı, olgunun yağlı yemekleri çok sevdiği, meyve, tatlı, ekmekek, pilav gibi yüksek karbonhidratlı gıdaları hiç tüketmediği öğrenildi. CTLN2 için çok tipik olan bu beslenme öyküsü nedeniyle, standart enteral beslenme solüsyonu ile düzenlenen beslenmesi hemen kesilerek yerine düşük glisemik indeksli, orta zincirli yağlardan (MCT) zengin enteral beslenme solüsyonu başlandı. Toksik metabolitlerin uzaklaştırılması amacıyla iki gün süreyle uygulanan plazmaferez sonrasında olgunun bilinci açıldı. İzlemede MCT-yağı, L-Arjinin, sodyum piruvat takviyeleri de tedaviye eklendi, olgu sekel ile 3 hafta sonra taburcu edildi (Resim 1-E). *SLC25A13* geninde homozigot patojenik varyant saptanarak CTLN2 tanısı kesinleştirildi. Tedavinin ikinci ayında görüntülemesinde sekel beyin atrofisi (Resim 1-F, G) olan olgu, ikinci yılda bağımsız yürüyebiliyor, hastalığını anlatabiliyor, günlük yaşam aktivitelerini yardımla yerine getirebiliyordu (Resim 1-H). Aile taramasında iki etkilenmiş birey (Olgu 2 ve 3) daha saptandı, her ikisi de tipik beslenme öyküsü tarif ediyordu. Bölgesel nöroloji toplantısında bu ailenin sunulmasını takiben bir olgu (Olgu 4) daha

CTLN2 tanısı aldı. Bildiğimiz kadarıyla bu olgular ülkemizde tanı alan ilk erişkin CTLN2 olgularıdır.

**Bir vitaminle iyileşen kas hastalığı:** 34 yaşında kadın olgu (Tablo 1, Olgu 36) oğlunun KMH tanısı alması ve kendisinin de benzer yakınmaları olması nedeniyle değerlendirilmek üzere çağrıldı. Altı aydır ilerleyen kas güçsüzlüğü ve çabuk yorulma yakınmaları olan 16 yaşındaki oğlu, şiddetli bacak ağrısı ve yürüyememe nedeniyle hastaneye getirildiğinde rabdomiyoliz (CK: 150.000 Ü/L) tablosunda olduğu görüldü. Destek tedavisi altında hızla solunum ve böbrek yetmezliği gelişen olgu yoğun bakıma alındı. Yağ asidi oksidasyon bozukluğu ön tanısı ile, plazma karnitin ve açilkarnitin düzeyleri çalışılmak üzere Guthrie kartına kan damlatılarak oda ısısında saklandı, organik asitler çalışılmak üzere 10 ml idrar donduruldu ve Riboflavin 3x100 mg, Koenzim Q10 2x100 mg, L-karnitin 2x1 gram takviyeleri nazogastrik aracılığı ile başlandı. Kırk sekiz saat içinde klinik bulgularında belirgin iyileşme olan olgunun açilkarnitin profilinde MADE ile uyumlu çoklu yükseklikleri saptandı, kas biyopsisi de lipit miyopati ile uyumlu olarak raporlandı. Anne değerlendirildiğinde, ilk kez gebeliğinin 1. trimesterinde baş düşmeleri şeklinde kas güçsüzlüğünün başladığı, düşükle sonuçlanan bir gebeliğin ardından yapılan kas biyopsisinde "inflamatuvar miyopati" saptanarak oral prednizolon tedavisi başlandığı, 10 yıldır steroid kullandığı, steroide bağlı gelişen bilateral katarakt nedeniyle opere olduğu, tip-2 diyabet ve osteoporoz için tedavi aldığı öğrenildi. Fizik bakıda Cushingoid görünümü, trunkal obezitesi, proksimal kas güçsüzlüğü (4/5), dört ekstremitede hipoaktif DTR'leri, eldiven çorap tarzı duyu kusuru saptanan olguya metabolik tetkik sonuçları beklenmeden MADE tedavisi başlandı. Birkaç hafta içinde efor kapasitesinde belirgin iyileşme gözlenen olgunun metabolik tetkikleri MADE ile uyumlu olarak sonuçlandı. Tedavinin birinci ayında steroid azaltılarak kesildi, insülin ihtiyacı kalmadı, tedavinin 6. ayında muayenesi tamamen normaldi. Tekerlekli sandalyede taburcu olan oğlu da, 1 ay sonra kontrole yürüyerek geldi (riboflavine yanıtı-MADE). *ETFDH* geninde homozigot patojenik değişiklik saptanarak olguların tanıları kesinleştirildi. Aile ağacı çıkarıldığında, iki uzak kuzeninin ağır distal aksonal polinöropati nedeniyle yürüyemedikleri öğrenildi. Kontrole çağrılan iki kardeşinin (Olgu 37 ve 38) açilkarnitin

profilleri normal, idrar organik asitleri MADE ile uyumlu saptandı ve genetik olarak tanıları kesinleştirildi. Ancak 6 ay süreyle uygulanan tedavi ile nöropatilerinde belirgin bir iyileşme olmadı (riboflavine yanıtız-MADE).

**Kronik yorgun ve hasta yakını bir anne:** İki oğlu kliniğimizde takipli olan anne (Tablo 1, Olgu 33), kendisinin 1 yıldır olan kronik yorgunluk ve dengesizlik yakınmaları nedeniyle değerlendirildi. Acil servisimize yüksek ateş ve baş ağrısı yakınması ile getirilen 15 yaşında erkek olguda ense sertliği saptanmış, BOS direkt bakışı ve biyokimyası normal olan olgu, eşlik eden hiponatremi nedeniyle viral menenjit ön tanısı ile hastaneye yatırılmıştı. Hiponatremi etiyojisinde adrenal yetmezlik, ve beyin MRG'de lökodistrofi saptanan olgu ALD düşünülerek bakılan plazma ÇUZYA profili ile ALD tanısı aldı. Aile taramasında 17 yaşındaki ağabeyi de aynı tanıyı aldı. Her iki olgunun 7 yaşlarından itibaren defalarca viral menenjit tanısı ile yatırılmış olmaları dikkat çekiciydi. Tanıları genetik olarak da kesinleştirilen olguların, üç ay sonra tekrarlanan görüntülemelerinde serebral lezyonların aktif olmadığı (kontrast tutmadığı) ve duraksadığı görüldü. Kök hücre nakli endikasyonu olmayan olgular Addison ve ılımlı miyelopati nedeniyle semptomatik tedavi ile izleme alındı. Her kontrolde, kendi konstitüsyonel yakınmalarından bahseden anneleri, heterozigot kadınların da semptomatik olabilmeleri nedeniyle ALD açısından değerlendirildi. Muayenede her iki alt ekstremitelerde derin duyu bozukluğu ve modifiye romberg pozitifliği mevcuttu, plazma ÇUZYA profili ALD uyumlu olarak anormal saptandı. Sinir iletileri EMG'de normal bulunurken, somatosensoryel uyarılmış potansiyel incelemesi miyelopati lehine bilateral alt ekstremitelerde anormal saptandı. Spinal MRG'de torakal spinal kordda en belirgin olmak üzere yaygın spinal atrofi yanı sıra T1-T2 düzeyinde sirinks varlığı görüldü. Her üç olguda, kısa süre uygulanan ÇUZYA-kısıtlı diyetle hem uyum zorluğu hem de kanıtlanmış klinik etkinlik olmaması nedeniyle devam edilmedi. Miyelopatiye yönelik semptomatik antioksidan tedaviler (N-asetil sistein, E vitamini, Alfa lipoik asit) ve fizik tedavi desteği başlandı.

**Babadan oğula miras şizofreni:** 36 yaşındaki erkek olgu (Tablo 1, Olgu 9) şizofreni tanısı alan oğlu ile benzer yakınmalar

olması nedeniyle değerlendirildi. On beş yaşındaki oğlu üç ay önce aniden başlayan işitsel halüsinasyonlar (penceren atlamasını söyleyen) ve sanrılar nedeni ile çocuk psikiyatri tarafından değerlendirilmiş ve şizofreni tanısı ile risperidon başlanmıştı. Ailede yüklü psikiyatrik hastalık öyküsü nedeniyle araştırılmak üzere çocuk nöroloji tarafından değerlendirilen, nörolojik muayenesi, beyin görüntülemesi ve EEG'si normal saptanan olgu, olası KMH açısından değerlendirilmek üzere kliniğimize yönlendirilmişti. Öykü derinleştirildiğinde bir yıldır tekrarlayan karın ağrıları nedeniyle acil servis başvuruları olduğu, ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının genetik test ile dışlandığı, bazı karın ağrısı ataklarında idrar renginin kırmızı olması nedeniyle taş düşürdüğü sanılarak ürolojiye yönlendirildiği ancak tetkiklerde taş saptanmadığı öğrenildi. Normalde sakin mizaçlı olan çocuğun, annesi tarafından yine bu ataklar sırasında aşırı sinirli davranışlar sergilediği belirtildi. Atakta olmamasına rağmen, spot idrar alınarak güneşte 3 saat bekletildiğinde, renginde koyulaşma ve bulanıklaşma olduğu dikkat çekti (Resim 1-L, M). İdrar porfobilinojen, total porfirin ve aminolevulinik asit (ALA) düzeyleri normal saptandı, atağın yakalanmadığı düşünüldü, hastalığı tetikleyebilecek ilaçlardan olan risperidon, çocuk psikiyatri gözetiminde kesildi ve yeni ilaç gereksinimi olmadı. Akut intermitan porfiri için yapılan HBMS gen sekansı normal saptandı. Babanın, lise yıllarında el ve ayaklarında yanma şeklinde ağrı ataklarının başladığı, bu dönemlerde duygularını ve davranışlarını kontrol etmekte zorlandığı, psikoz tanısı ile psikiyatrik ilaçlar kullandığı, çok sayıda iş değiştirmek zorunda kaldığı ve evliliğini yürütemediği, son yıllarda atakların azalarak yerini kronik yanma, karıncalanma gibi duyuusal yakınmalara bıraktığı, EMG'lerde anlamlı bulgu saptanmadığı, nöropatik ağrı, hipertansiyon ve diyabete yönelik semptomatik tedaviler aldığı, el sırtlarında hiperkeratoz şeklinde başlayıp leke bırakarak iyileşen lezyonları olduğu, babasının ve üç kardeşinin de psikiyatrik tedaviler aldığı öğrenildi. Nörolojik muayenesi normal saptanan olgunun idrar porfobilinojen düzeyleri normal, ancak idrar üroporfirin ve ALA düzeyleri akut nöropatik porfiri lehine yüksek bulundu. İlaçları porfiriye göre revize edildi ve cilt tutumu olan akut porfiriler (Variagete porfiri, Herediter kopropofiri) için genetik test planlandı.

Tablo 3. Çalışmada erişkin yaşta tanı konulan kalıtsal metabolik hastalıklar ve önemli ipuçları

Kalıtsal metabolik hastalık	Hastalık grubu: <b>BASIT-</b>	Gen ve kalıtım şekli	Etkilenen protein	Klinik fenotip	Tanısal yaklaşım	Tedavi
<b>OTC eksikliği</b> OMIM# 311250	<b>KÜÇÜK MOLEKÜL-ZEHİRLENME</b> Üre döngüsü bozukluğu	OTC X'e bağlı	<u>Enzim:</u> Ornitin karbamil-tansferaz	<b>Akut nöropsikiyatrik tablo</b> Ensefalopati, dezoryantasyon, koma, nöbet, Nonkonvülsif status epileptikus, protein intoleransı, Gebe kadınlarda eklampsi ile karışabilir.	<b>-Hiperamonyemi</b> (NH3 >50 µmol/L) <b>-Amino asitler (kan):</b> Sitrülün N/L, Arjinin ↓ <b>-Organik asitler (idrar):</b> orotik asit/N-Genetik <b>-İpucu:</b> Proteinden zengin gıda, açlık, cerrahi, doğum ile tetiklenme	<b>Proteini kes!</b> (en fazla 48 saat) <sup>1</sup> <b>Amonyak uzaklaştır</b> (RRT), sodyum benzoat, L-arjinin), anabolizmayı sağla (iv <b>yüksek glukoz, lipid</b> , insülin) <b>Diyet: Protein kısıtlaması</b> (Kontrol sağlanamazsa karaciğer nakli)
<b>Sitrin eksikliği</b> (Sitrülünemi tip 2) OMIM# 603471	Üre döngüsü bozukluğu	SLC25A13 OR	<u>Taşıyıcı protein:</u> Sitrin; aspartat-glutamat taşıyıcısı	<b>Akut nöropsikiyatrik tablo</b> Ensefalopati, dezoryantasyon, koma, dalgalanma gösteren bilinç değişikliği, nöbet, nonkonvülsif status epileptikus, beyin ödemi, hepatosteatoz Hepatoseülüler kanser (artmış risk)	<b>-Hiperamonyemi</b> (NH3 >50 µmol/L) <b>-Amino asitler (kan):</b> Sitrülün ↑↑ Arjinin ↑ <b>-Genetik</b> <b>-İpucu:</b> <b>Tipik beslenme öyküsü</b> (şeker ve karbonhidratattan kaçınma, yağ aşırma), hipoalbuminemi, hipertrigliseridemi	<b>Şekeri kes!</b> (iv/enteral) <sup>2</sup> <b>Amonyak uzaklaştır</b> (RRT/ilaç) <b>Diyet: Karbohidrat kısıtlaması, yağ takviyesi</b> ilaç (oral): Sodyum piruvat, L-arjinin, L-Ornitin+L-Aspartat takviyesi (Kontrol sağlanamazsa karaciğer nakli)
<b>Akut hepatik porfiriler</b> <b>-Akut intermitan porfiri</b> OMIM# 176000 (A/P) <b>-Variagate porfiri</b> OMIM# 176200 (VP) <b>-Hereditör koproporfiri</b> OMIM# 612732 (HCP)	Porfiriler	HMBS PPOX CPOX OD	<u>Enzim:</u> -Hidroksimetil-bilan sentaz (HMBS); -Porotoporfirinojen oksidaz (PPOX); -Koproporfirinojen oksidaz (CPOX)	<b>Akut nöropsikiyatrik tablo</b> (nöbet, parestezi, paraliz, psikoz, Guillain-Barre sendromu, PRES), <b>Karın ağrısı, ileus, hipertansiyon, taşikardi</b> , Uygunsuz ADH ( <b>Hiponatremi</b> ), fotosensitif cilt lezyonları (VP,HCP) Hepatoseülüler kanser (artmış risk)	<b>-Atakta: Porfobilinojen (idrar)</b> <sup>3</sup> (kantitatif), Watson-Schwartz testi (kalitatif) <b>-Atak dışı:</b> plazma, idrar, dışkı porfirinleri (tecrübeli laboratuvarında) <b>-Genetik</b> <b>-İpucu:</b> <b>Işığa idrar renginde kırmızlaşma</b> (saatler içinde)	<b>Destek tedavisi: Tetikleyicileri önle ve uzaklaştır (ilaçlar)</b> , açlık, alkol, enfeksiyon), analjezi (sıklıkla morfin türevi), sıvı-elektrolit, antiemetik <b>ilaç: Hemarjinat iv</b> (atakta, ya da sık atak geçiriliyorsa profilaktik) <sup>4</sup>
<b>Alkaptonüri</b> OMIM# 203500	Tirozin metabolizması hastalığı	HGD OR	<u>Enzim:</u> Homogentisat 1,2 dioksijenaz	<b>İlerleyici dejeneratif artrit</b> Kalp kapaklarında ve koroner arterlerde kalsifikasyon, <b>Okranozis</b> (mukoza, kıkırdak dokularında siyahlaşma)	<b>-Organik asit (idrar):</b> Homogentisik asit ↑↑ <b>-Genetik</b> <b>-İpucu:</b> <b>Hava ile temasta idrar renginde siyahlaşma</b>	<b>ilaç: Nitisinon (NTBC; po)</b> <b>Diyet: Tirozin kısıtlaması</b> (NTBC tedavisi ile mutlaka gerekli) Semptomatik: fiziksel rehabilitasyon



Tablo 3. Çalışmada erişkin yaşta tanı konulan kalıtsal metabolik hastalıklar ve önemli ipuçları

Kalıtsal metabolik hastalık	Hastalık grubu: BASİT-Klasik	Gen ve kalıtım şekli	Etkilenen protein	Klinik fenotip	Tanısal yaklaşım	Tedavi
Fabry hastalığı OMIM# 301500	<b>KOMPLEKS MOLEKÜL-DEPOLANMA</b> Lizozomal depo hastalığı	GLA X'e bağlı	Enzim: Alfa-galaktozidaz A	ilerleyici proteinüri, KBY, inme, nöropatik ağrı (akroparastezi), Hipertrofik KMP, Aritmi, koner arter hastalığı, huzursuz bağırsak, obstrüktif akciğer hast, terleme azlığı, anhedoni	-Enzim (kan)↑, biyobelirteç (Lyso-Gb3) ↑ -Genetik - <b>İpucu: Küme anjiyokeratomlar</b> (göbek-diz arası, yumuşak damak) - <b>Kornea vertisillata (kısık lamba ile)</b> - <b>Pulvinar belirti</b> (inmede Beyin MRG)	<b>İlaç: Enzim replasman tedavisi (iv/po)</b> Semptomatik (organa özgü); diyaliz, böbrek nakli, kalp pili, vb)
Adrenolökodistrofi OMIM# 300700	Peroksizomal hastalık	ABCD1 X'e bağlı	Taşıyıcı protein: Yağ asitleri	Erkek: <b>Addison, iökodistrofi (serebral ALD), periferik nöropati</b> (miyelopati) Kadın: <b>periferik nöropati</b> (distal aksonal)	- <b>Aktif iökodistrofi-erken evre:</b> Hematopaetik kök hücre nakli, gen tedavisi -Addison: hormon replasmanı -Periferik nöropati: Semptomatik (alfa lipoik asit, e vitamini, N-asetil sistein)	
Mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalomyelopati OMIM# 603041	<b>ENERJİ EKSKİLİĞİ</b> Mitokondriyal hastalık	TYMP OR	Enzim: Timidin fosforilaz	ilerleyici demiyelizan polinöropati, otonom nöropati, ileus ( <b>psödoobstrüksiyon</b> ), sağırılık	-Genetik	<b>Semptomatik: Periton diyalizi</b> İlaç (oral): Mitokondriyal kokteyl Araştırma: nükleotit tedavileri
Multipl açil-koA dehidrogenaz eksikliği OMIM# 231680	Yağ asidi oksidasyon bozukluğu	ETFDH ETFA ETFB OR	Enzim: Elektron transfer flavoprotein dehidrogenaz	<b>Miyopati</b> (lipid miyopati, inflamatuvar miyopati, rabdomiyoliz); <b>periferik nöropati</b> (distal aksonal), metabolik asidoz, hipoketotik hipoglisemi	-Tandem MS (kan): Çoklu açil-karnitin↑ -Organik asitler (idrar): Glutarik, etimalonik asit, izovaleril glisin↑ -Genetik	<b>Riboflavin (po; yanıtlı/ yanıtız)</b> KoenzimQ10, L-karnitin takviyesi Fiziksel rehabilitasyon
Serebral kreatin transport bozukluğu OMIM# 300352	Nöro-transmitter eksikliği	SLC6A8 X'e bağlı	Taşıyıcı protein: Kreatin	Erkek: <b>Epilepsi, otizm</b> , orta-ağır zihinsel gerilik Kadın: Hafif zihinsel gerilik	-Beyin MR spektroskopisi: kreatin piki yok -idrar kreatin↑ kreatin/kreatinin↑ (Guanidinoasetat normal) -Genetik	<b>Kreatin, L-arjinin, L-glisin (po)</b> Özel eğitim

AA: amino asit; ADH: Antidiüretik hormon; ERT: enzim replasman tedavisi; KH: karbonhidrat; KBY: Kronik böbrek yetmezliği; KMH: Kalıtsal metabolik hastalık; KMP: Kardiyomiopati; MCT: orta zincirli trigliserit; NAC: n-asetil sistein; OA: organik asitler; OD: otozomal dominant; OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man; OR: otozomal resesif; PRES: Posterior reversible ensefalopati sendromu; RRT: renal replasman tedavisi

- Hiperamoniyemi (CTLN2 hariç) acil yönetimi için [14, 18]
- Sitirin eksikliği (CTLN2) tedavisi için [15]
- Spot idrar porfobilinogen normal değer <1.5 mmol/mol krea (Atakta 10 katlan fazla artış beklenir; koruyucu içermeyen, ışıkta korunmuş kaba alımlı, +4 C de 48 saat, -20 de 1 ay saklanabilir).
- Akut hepatik porfirilerin acil yönetimi ve ilaç güvenliği için [18, 19]
- Plazma çok uzun zincirli yağ asitleri normal değerler: C22:0 <105 µmol/L, C24:0 <92 µmol/L, C26:0 <1.2 µmol/L, C24:0/C22:0 <1.0, C26:0/C22:0 <0.02

## Tartışma

Erişkin başlangıçlı kalıtsal metabolik hastalıklar, tedavi edilme potansiyelleri ile öne çıkan genetik hastalıklardır [4]. Bu çalışma ile erişkin yaşta KMH tanısı almış 39 bireyin tanı, tedavi, izlem yolculuklarının olgu örnekleri ile sunulması ve KMH'ların klinik fenotipleri hakkında hekimlerin farkındalıklarının artırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda tanı alan kalıtsal metabolik hastalıklar ve temel özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Çalışma grubumuzda erişkin yaşta en sık tanı konulan hastalık Fabry olmuştur. Fabry hastalığı, mitokondriyal hastalıklarla birlikte dünya genelinde erişkin yaşta en sık tanı alan KMH'dır [8]. Ülkeler ve merkezler arasında farklılıklar olmakla birlikte, Gaucher hastalığı, klasik homosistinüri, adrenolökodistrofi, Pompe hastalığı, glikojen depo hastalığı tip-V (McArdle), porfiriler, OTC eksikliği, sitrin eksikliği (CTLN2) erişkin yaşta sık tanı konulan diğer KMH'lardır [8, 9]. İsviçre'de bulunan özelleşmiş bir erişkin KMH kliniğinin 4 yıllık tecrübesinin paylaşıldığı güncel bir çalışmada, merkezde izlenen 126 olgudan 19'unun (%15) erişkin yaşta tanı aldıkları, diğerlerinin ise çocuk metabolizma kliniklerinden devir alındıkları, erişkinlerin sıklıkla mitokondriyal hastalık, homosistinüri ve Pompe hastalığı tanıları aldıkları dikkat çekmektedir [10]. Suudi Arabistan'dan bildirilen 485 olguluk benzer bir seride ise, 28 (%6) olgunun erişkin yaşta tanı aldıkları ve başlıca tanılarının tirozinemi tip 2 ve mitokondriyal hastalıklar olduğu görülmektedir [11].

Çalışmamızın en çarpıcı bulgusu, erişkin KMH olgularının klinik tanı alma oranlarındaki düşüklüktür. Semptomatik olguların yaklaşık dörtte üçü, vaskülit, inflamatuvar miyozit, periferik nöropati, astım, huzursuz barsak, osteoartrit, psikoz gibi özgül olmayan tanılarla izlemde iken, bir akrabalarının KMH tanısı alması nedeniyle yapılan aile taramasında gerçek tanılarına kavuşmuşlardır. Her bir KMH için erişkindeki özgül klinik fenotiplerin öğrenilmesi ile bu tanısal gecikmelerin önüne geçilebilecektir. Olgu serimizde öne çıkan klinik fenotipler; hiperamonyemi için dalgalı bilinç değişikliği, non-konvülfif status epileptikus; CTLN2 için hiperamonyemi ve şeker/karbonhidrat intoleransı; akut porfiriler için ataklar şeklinde karın ağrısına eşlik eden nöropsikiyatrik yakınmalar, hiponatremi ve

idrar renginde kırmızılaşma; AKU için ilerleyici dejeneratif osteoartrit, okranozis, idrar renginde hava ile temasta siyahlaşma; Fabry hastalığı için böbrek yetmezliği, inme, akroparestazi, küme anjiyokeratomlar, kornea vertisillata; MADE için lipit/ inflamatuvar miyopati, tekrarlayan rabdomiyoliz ataklarıdır. Yakın zamanda ülkemizden bildirilen geniş bir MADE serisinde, özellikle riboflavine yanıtı olguların halsizlik, kas güçsüzlüğü, kas ağrısı, yutma güçlüğü, solunum yetmezliği, bilinç bulanıklığı gibi yakınmalarla başvurdukları merkezlerde inflamatuvar miyopati, kas glikojen depo hastalığı, Romatolojik hastalık, Brusella, siklik kusma, Guillain-Barre sendromu gibi tanılar alarak yanlış tedavilere maruz kaldıkları ve asıl tanılarının ortalama 2 yıl geciktiği dikkat çekmektedir [12]. Her bir KMH için erişkindeki özgül klinik fenotiplerin öğrenilmesi ile bu tanısal gecikmelerin önüne geçilebilecektir.

Olgu serimizdeki en sık genetik kalıtım paterni, Fabry hastalarının sayıca çokluğu nedeniyle X'e bağlı kalıtım olmuştur. Fabry, ALD, OTC eksikliği, serebral kreatin transport bozukluğu gibi X'e bağlı kalıtılan hastalıklar için heterozigot kadınların sadece taşıyıcı olmadıkları, rastlantısal X inaktivasyonu (liyonizasyon)fenomeni nedeniyle hastalıklardan farklı derecelerde etkilenebildikleri bilinmektedir [13]. Çalışmamızda, X'e bağlı kalıtılan KMH'lar için heterozigot 21 kadın olgudan 12'si semptomatik iken, 9'u asemptomatiktir. Genişletilmiş aile taramaları ile heterozigot kadınların saptanmaları, hem bu olguların doğru tanı, tedavi ve izlemleri için, hem de sonraki nesillerde ağır hasta erkek doğmasının önlenmesi için çok önemlidir.

Kalıtsal metabolik hastalık tanısı, olguların yarısında ileri biyokimyasal testler ile diğer yarısında ise genetik testler ile konulmuştur. Metabolik testler olarak da adlandırılan bu özelleşmiş biyokimyasal testlerin uygun endikasyonda ve doğru zamanda istenmeleri özgül KMH tanısına ulaşmada çok kıymetlidir. Örneğin Ramazan ayında iftar saatine yakın rabdomiyoliz tablosunda acil servise getirilen bir genç erişkin olguda uzamış açlığa rağmen idrar tetkikinde keton saptanmaması nedeniyle yağ asidi oksidasyon bozukluğu düşünülen ve bu tanı için atak sırasında alınacak Tandem MS tetkikinin ne kadar kıymetli olduğunu bilen bir hekim, kuru kan kartlarını acil servis ve

yoğun bakımda hazır bulundurmak isteyecektir. Mitokondriyal hastalıklar ya da X'e bağlı kalıtılan hastalıklardan etkilenmiş kadın olguların saptanmasında biyokimyasal testler yeterli olmamakta, özgül KMH tanısı genetik testler ile konulmaktadır. Bacaklarda his kaybı, spastik duruş, idrar ve dışkı inkontinansı yakınmaları ile başvuran 55 yaşındaki kadın olguda, yavaş ilerleyen miyelonöropati kliniği nedeniyle ALD düşünün bir nöroloji uzmanı, plazma ÇUZYA düzeyleri kadın olguların %20'sinde normal olabileceği için, *ABCD1* gen analizi ile hastalığı ekarte etmek isteyecektir [4].

Çalışmamızda semptomatik olguların hemen tamamına yakınında (%93), ilaç ve/veya özel diyet şeklinde, hastalığa özgül bir tedavinin mevcut olduğu görülmekte ve hastaların özgül tanılarına kavuşmalarının neden önemli olduğunu çarpıcı bir şekilde ortaya koymaktadır. Kesin tanı ve tedavi endikasyonuna rağmen, tedavi ve/veya izlemi reddeden olguların olduğu da görülmektedir. Tedavinin yarattığı psikososyal yük (ömür boyu, iki haftada bir, hastanede yatarak, damardan uygulanan enzim replasman tedavisi), etiketlenme korkusu, düşük eğitim seviyesi gibi birçok faktör tedavi reddine neden olabilmektedir. Bu durumlarda, hastanın kararları anlayışla karşılanmalı, güvendiği hekimler ya da yakınları sürece dahil edilerek, hastalık ve tedavinin önemi sabırla yeniden anlatılmalıdır [8]. Özgül tedaviler kadar, hiperamonyemi tedavisi gibi özgül olmayan ama hayati tedaviler de morbidite ve mortalitenin azaltılmasında çok önemlidir. Her türlü akut nöropsikiyatrik tabloda kan amonyak düzeyine bakılmalı ve yüksek düzeylere ( $\text{NH}_3 > 50 \mu\text{mol/L}$ ) hızlı müdahale edilmelidir [14]. Günümüzde halen kan amonyak düzeyi gibi temel bir tetkikin her hastanede yapılamıyor olması, hekimler için önemli bir engeldir [4]. Hiperamonyemi saptandığında, mümkünse aileden beslenme öyküsü alınarak sitrin eksikliği güvenle dışlandıktan sonra, yüksek glikozlu intravenöz sıvı ve protein kısıtlaması şeklindeki standart amonyak düşürücü tedaviye başlanmalıdır [14, 15]. Beslenmenin tıbbi bir müdahale olduğu ve klinik kötüleşmeden direkt sorumlu olabileceği her zaman akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak, ülkemizde ve dünyada erişkin kalıtsal metabolizma hastalıkları gittikçe büyüyen bir tıp alanı olarak dikkat çekmektedir ve bu alanda uzmanlaşmış hekimlerin yetişmesine

ihtiyaç vardır [16]. Erişkinlerde özgül KMH tanısına ulaşmadaki en önemli ilk basamak, olguların klinik ve biyokimyasal fenotiplerinin (rabdomiyoliz, hiperamonyemi, miyelopati, vb.) saptanmasıdır. Olgudaki fenotipin özgül KMH ile ilişkilendirilebilmesi ise bundan sonraki önemli adımdır. Hekimlerin KMH'lar ile ilgili hissettikleri bilgi ve tecrübe eksiği, ayırıcı tanıları arasında sıklıkla karşılaştıkları bu hastalıkların tanı ve tedavi sorumluluğunu üstlenmekten çekinmelerine neden olabilmektedir. Hedeflenen her bir hastalığın klinik fenotipi, önemli ipucu, tanı yöntemi ve birinci basamak tedavisiyle birlikte tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimlerinde öğretilmesi ile hekimler bu hastalıklara karşı kendilerini daha hazır hissedeceklerdir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. Jean Marie Saudubray, Angela Garcia Cazorla. Clinical Approach to Inborn Errors of Metabolism In: Jean-Marie Saudubray, Matthias R. Baumgartner John Walter Eds. Ed. Inborn Metabolic Diseases 6th edition. Springer Berlin, Heidelberg, 2016;3-69.
2. Scriver CR. Garrod's Croonian Lectures (1908) and the charter 'Inborn Errors of Metabolism': albinism, alkaptonuria, cystinuria, and pentosuria at age 100 in 2008. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:580-98. <https://doi.org/10.1007/s10545-008-0984-9>
3. Inborn Errors of Metabolism Knowledgebase. Available at: <http://www.iembase.org/>. Accessed February 01, 2021
4. Saudubray JM, Mochel F. The phenotype of adult versus pediatric patients with inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2018;41:753-756. <https://doi.org/10.1007/s10545-018-0209-9>
5. Hannah Shmouni F, Stratakis CA, Sechi A, et al. Subspecialty training in adult inherited metabolic diseases: a call to action for unmet needs. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:82-84. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30369-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30369-3)
6. Stepien KM, Geberhiwot T, Hendriksz CJ, Treacy EP. Challenges in diagnosing and managing adult patients with urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2019;42:1136-1146. <https://doi.org/10.1002/jimd.12096>
7. Saudubray JM, Mochel F, Lamari F, Garcia Cazorla A. Proposal for a simplified classification of IMD based on a pathophysiological approach: a practical guide for clinicians. *J Inherit Metab Dis* 2019;42:706-727. <https://doi.org/10.1002/jimd.12086>

8. Sirrs S, Hollak C, Merkel M, et al. The frequencies of different inborn errors of metabolism in adult metabolic centres: report from the SSIEM adult metabolic physicians group. *JIMD Rep* 2016;27:85-91. [https://doi.org/10.1007/8904\\_2015\\_435](https://doi.org/10.1007/8904_2015_435)
9. Pérez López J, Ceberio Hualde L, García Morillo JS, et al. Clinical characteristics of adult patients with inborn errors of metabolism in Spain: a review of 500 cases from university hospitals. *Mol Genet Metab Rep* 2017;10:92-95. <https://doi.org/10.1016/j.ygm.2017.01.011>
10. Gariani K, Nascimento M, Superti Furga A, Tran C. Clouds over IMD? Perspectives for inherited metabolic diseases in adults from a retrospective cohort study in two Swiss adult metabolic clinics. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:210. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01471-z>
11. Sulaiman RA, Al Owain M. Inherited metabolic disorders in adults: a view from Saudi Arabia. *Eur J Med Genet* 2019;62:103562. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.10.014>
12. Yıldız Y, Talim B, Haliloglu G, et al. Determinants of riboflavin responsiveness in multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Neurol* 2019;99:69-75. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.015>
13. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab* 2018;123:416-427. <https://doi.org/10.1016/j.ygm.2018.02.014>
14. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: first revision. *J Inher Metab Dis* 2019;42:1192-1230. <https://doi.org/10.1002/jimd.12100>
15. Saheki T, Song YZ. Citrin Deficiency. 2005 Sep 16 [updated 2017 Aug 10]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
16. Sechi A, Fabbro E, Langeveld M, Tullio A, Lachmann R, Mochel F. SSIEM Adult Physicians Metabolic Group. Education and training in adult metabolic medicine: results of an international survey. *JIMD Rep* 2019;49:63-69. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12044>
17. Taskiran E, Tas MY, Hismi B, et al. A late diagnosis of alkaptonuria in an elderly patient. *Eur Ger Med* 2017;8:178-180. <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2016.12.007>
18. British Inherited Metabolic Disease Group Emergency Guidelines. Available at: <https://www.bimdg.org.uk>. Accessed February 01, 2021
19. American Porphyria Foundation Safe/Unsafe Drug Database. Available at: <https://porphyriafoundation.org>. Accessed February 01, 2021

**Teşekkür:** Dr. Feray Güleç Uyaroğlu, Dr. Harun Akar, Dr. Selim Ekinci, Dr. Figen Baydan başta olmak üzere hastalarını bölümümüze konsülte eden ve olguları birlikte izlediğimiz Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi'ndeki tüm hekim arkadaşlarıma, hastalarımıza verdikleri tanışal destek için Dr. Aybüke Günaslan Hastürk, Dr. Demet Arslan, Dr. Özgür Kırbıyık başta olmak üzere tüm tıbbi genetik ve biyokimya uzmanlarımıza, biyokimya metabolizma laboratuvarında ve genetik tanı merkezinde çalışan teknisyenlerimize ve son olarak, hayat hikayelerine misafir olmaktan onur duyduğum ve bu tecrübenin paylaşılmasını koşulsuz destekleyen tüm hastalarım ve ailelerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Etik kurul onayı:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24/10/2019 tarih ve 2019/15-02 karar nosu ile onaylanmıştır.

## Retrospective comparison of the sociodemographic, clinical, radiological and laboratory findings of probable and definitive COVID-19 cases

*Olası ve kesin COVID-19 vakalarının sosyodemografik, klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularının retrospektif olarak karşılaştırılması*

Erhan Ugurlu, Nazli Cetin, Furkan Ufuk, Nilufer Yigit, Huseyin Gokhan Yavas, Secim Kolak, Ahmet Caliskan, Nese Dursunoglu, Sevin Baser, Goksel Altinisik, Sibel Pekcan

Gönderilme tarihi:24.03.2021

Kabul tarihi:24.05.2021

### Abstract

**Purpose:** We aimed to determine the number of possible and precise cases among the patients hospitalized in our clinic and to examine the differences between the sociodemographic, clinical, chest CT and laboratory findings of these two groups.

**Materials and methods:** The data of all patients hospitalized at the department of pulmonology service between March 13 as the date of the first case and May 5 with probable and definitive COVID-19 were evaluated retrospectively. Patient ward files and hospital data management system were examined. Chest CT findings of the patients were interpreted by two radiologists separately according to the CO-RADS classification blinded to clinical and PCR test results of the patients and then consensus was achieved with joint evaluation.

**Results:** A total of 99 patients, 38 RT-PCR positive, 61 RT-PCR negative, were included in the study. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) values and lymphocyte count were lower at a statistically significant level in positive patients (respectively  $p=0.038$ ,  $p=0.041$ ). Similarly, CRP values were observed to be lower at a statistically significant level in positive patients ( $p=0.029$ ). When the patients with RT-PCR (+) and RT-PCR (-) but with positive chest CT findings according to CO-RADS staging were compared, the values of WBC, LDH and CRP level was observed to be high were statistically significant in the group with RT-PCR (-) but positive chest CT findings (respectively  $p=0,001$ ,  $p=0,033$ ,  $p=0,004$ ). The highest AUC value was obtained in the model developed using cough, WBC, LDH, CRP values and thorax CT score, and it was seen that this model could be successful in distinguishing RT-PCR positivity (AUC=0.725, 95% CI:0.619-0.830).

**Conclusion:** In the presence of clinical findings, without waiting for RT-PCR positivity, the probability of COVID-19 disease will increase if there are elevated WBC, CRP and LDH findings with CT findings (stage 4-5 according to CO-RADS).

**Key words:** CO-RADS, probable COVID-19, RT-PCR, SARS-CoV-2.

Ugurlu E, Cetin N, Ufuk F, Yigit N, Yavas HG, Kolak S, Caliskan A, Dursunoglu N, Baser S, Altinisik G, Pekcan S. Retrospective comparison of the sociodemographic, clinical, radiological and laboratory findings of probable and definitive COVID-19 cases. Pam Med J 2021;14:706-716.

### Öz

**Amaç:** Kliniğimizde takip edilen kesin COVID-19 vakalar ile olası COVID-19 vakalar arasındaki sosyodemografik, klinik, BT ve laboratuvar bulgularının farklarını incelemeyi amaçladık.

Erhan Ugurlu, Assoc. Prof. Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: drerhanugurlu@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-5402-6925)

Nazli Cetin, Research Assistant, Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: nazlicetin@yandex.com (https://orcid.org/0000-0002-9077-0580) (Corresponding Author)

Furkan Ufuk, Assoc. Prof. Department of Radiology, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: furkan.ufuk@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-8614-5387)

Nilufer Yigit, Research Assistant, Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: nilufer\_savurmus@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-5871-6461)

Huseyin Gokhan Yavas, Research Assistant, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: huseyingokhanyavas@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-4220-3482)

Secim Kolak, Research Assistant, Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: secim93@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-5406-3459)

Ahmet Caliskan, Assis. Prof. Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: acaliskan@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-1156-3787)

Nese Dursunoglu, Prof. Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: ndursunoglu@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-6323-3456)

Sevin Baser, Prof. Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: basersevin@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-5538-7754)

Goksel Altinisik, Prof. Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: gaegur@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-6869-1301)

Sibel Pekcan, Prof. Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: ozkurtsibel@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0001-5321-0034)

**Gereç ve yöntem:** İlk vaka tarihi olan 13 Mart 2020 ile 5 Mayıs 2020 arasında, olası ve kesin COVID-19 tanısıyla Göğüs Hastalıkları servisinde yatan tüm hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların toraks BT bulguları, hastaların klinik ve PCR test sonuçlarına karşılaştırılan iki farklı radyolog tarafından CO-RADS sınıflamasına göre ayrı ayrı yorumlandı ve daha sonra ortak değerlendirme ile konsensüs sağlandı. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile çoklu regresyon modellemesi yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya 38 RT-PCR pozitif, 62 RT-PCR negatif olmak üzere toplam 99 hasta dahil edildi. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve lenfosit sayısı, RT-PCR pozitif hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü (sırasıyla  $p=0,038$ ,  $p=0,041$ ). Benzer şekilde, pozitif hastalarda CRP değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlemlendi ( $p=0,029$ ). RT-PCR (+) ile RT-PCR (-) ancak toraks BT 'si CO-RADS evrelemesine göre pozitif olan hastaların karşılaştırmalarında, RT-PCR (-) ancak toraks BT pozitif olan grupta anlamlı şekilde WBC, LDH ve CRP değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla  $p=0,001$ ,  $p=0,033$ ,  $p=0,004$ ). Öksürük, WBC, LDH, CRP değerleri ve toraks BT skoru kullanılarak geliştirilen modelde en yüksek AUC değeri elde edilmiş, RT-PCR pozitifliğini ayırt etmede başarılı olabileceği görüldü (AUC=0,725, %95 CI:0,619-0,830).

**Sonuç:** Klinik bulgular varlığında RT-PCR pozitifliğini beklemeden COVID-19 uyumlu BT bulguları (CO-RADS'ye göre evre 4-5) ile yüksek WBC, CRP VE LDH varsa COVID-19 olasılığı artacaktır.

**Anahtar kelimeler:** CO-RADS, olası COVID-19, RT-PCR, SARS-CoV-2.

Uğurlu E, Çetin N, Ufuk F, Yiğit N, Yavaş HG, Kolak S, Çalışkan A, Dursunoğlu N, Başer S, Altınışik G, Pekcan S. Olası ve kesin COVID-19 vakalarının sosyodemografik, klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularının retrospektif olarak karşılaştırılması. Pam Tıp Derg 2021;14:706-716.

## Introduction

Cases of the New Corona Virus infection first appeared in China in December 2019 after which it spread globally in a very short amount of time. The World Health Organization (WHO) declared a global pandemic on March 11, 2020 [1]. Coronavirus disease (COVID-19) is the name given to a syndrome caused by the new coronavirus renamed as SARS-CoV-2 due to its resemblance of the severe acute respiratory syndrome CoV (SARS-CoV) [2].

The first step in diagnosing the disease is the epidemiological history of the patient such as the trips made to regions where the disease is present, contact with sick people or complaints of fever during the previous two weeks. The second stage is the presence of bilateral opacities in the computed chest tomography (CT) taken due to symptoms of fever, coughing or shortness of breath [3].

Our Ministry of Health issued a guideline on March 25, 2020 following the first case in Turkey [4]. The definitions for probable and definitive cases were made in this guideline. Definitive diagnosis is made by detecting SARS Co-V-2 using Real Time Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) method on the swab samples obtained from the nasopharynx or oropharynx of the patient. All others are considered under the definition of probable case.

Based on the latest reports, the sensitivity of RT-PCR varies between 60-71% [5-7]. As can be understood from these ratios, some of the cases are accepted and treated as probable cases according to clinical and computed chest tomography (CT) findings.

The aim of our study was to determine the number of probable and definitive cases among the patients hospitalized at our clinic and to contribute to the literature by examining the differences if any between the sociodemographic, clinical, chest CT and laboratory findings between these two groups.

## Materials and method

### Study population

All patients hospitalized at the department of pulmonology service between March 13 as the date of the first case and May 5 were included in the study. It was observed when the hospitalization criteria of the patients were examined that patients were hospitalized in cases of at least one of the fever or acute respiratory tract disorder symptoms and findings (coughing and labored breathing) along with the failure to explain the clinical table with a different reason/disease as well as history within the past 14 days of visiting a foreign country with COVID-19 or having a relative/friend visiting a foreign country with COVID-19 within the past 14 days or coming into close contact with a definitive COVID-19 case within the past 14 days prior to

the onset of at least one of the symptoms and findings of the disease (coughing and shortness of breath). Patients with positive RT-PCR test results were accepted as definite cases. No RT-PCR test result or negative but which is not considered as COVID-19 patients with clinical and radiological findings were considered as possible cases. Patient ward files and hospital data management system were examined. Patients with incomplete clinical and laboratory data or those with severe artefact observed in the chest CT were excluded from the study. In total, 99 patients who meet the aforementioned criteria were included in the study.

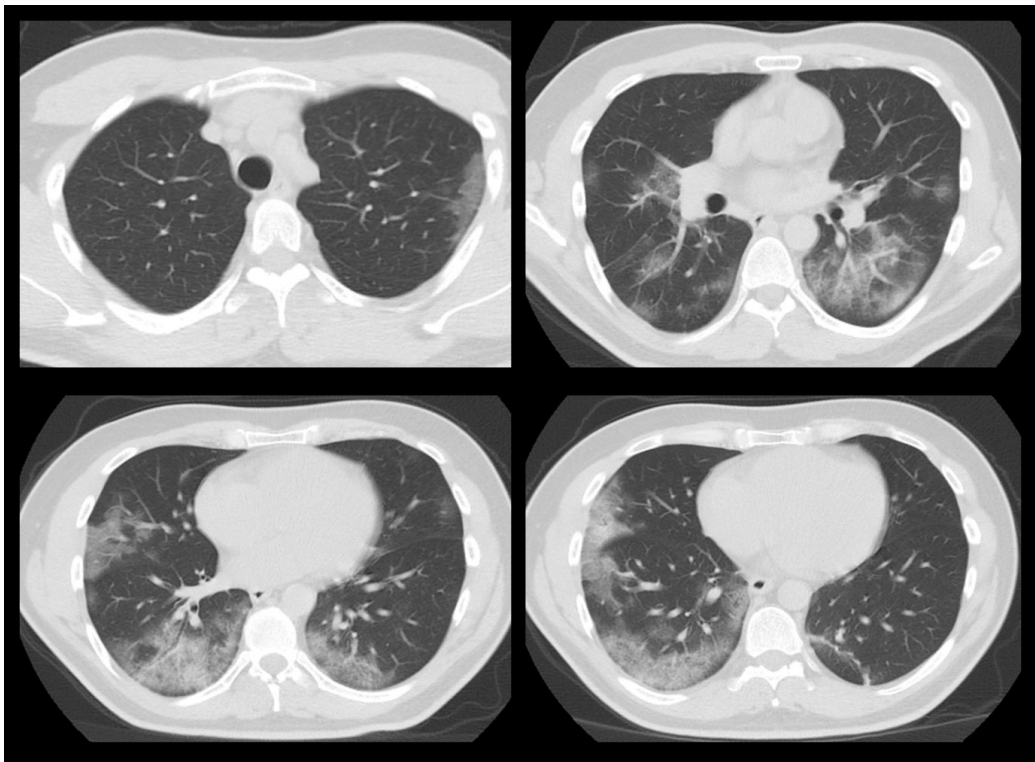
### RT-PCR

For RT-PCR nasopharyngeal samples were acquired from each patient at the time of hospitalization. Tests were repeated throughout the hospitalization period for patients with negative test results. Bio-speedy COVID-19 RT-qPCR Detection Kit (1000-test version 2) developed in cooperation with TR Ministry of Health General Directorate of Public Health and Bioksen Company was used for detecting the SARS-CoV-2 virus.

### Radiologist interpretation

The required chest CT for all patients hospitalized is shown in Figure 1. Chest CT images were obtained using a multidetector CT system (Brilliance 16, Philips Medical Systems) at deep inspiration in the supine position. The chest CT parameters were 1.5 mm slice thickness, 250 mm field of view, 100-120 kilovoltage peak (kVp) tube voltage, 50-100 mA tube current, and 512×512 matrix. Chest CT findings of the patients were interpreted by two radiologists separately according to the CO-RADS [8] classification blinded to clinical and PCR test results of the patients (Table 1). Two radiologists re-evaluated the CT images with stage difference according to CO-RADS based on their initial evaluations and reached a consensus. The CT scans of stage 4 and 5 patients according to CO-RADS classification were evaluated as radiologically COVID-19 positive. The typical radiological characteristics for COVID-19 are presented in Table 2 [8].

This study was carried out in accordance with the Helsinki Declaration and was approved by the Ethical Council of our university with the decree dated 14.04.2020 and numbered 07.



**Figure 1.** CT sections of the patient whose thorax CT was reported as CO-RADS 5; patchy subpleural and bilateral ground glass opacities

**Table 1.** CO-RADS classification

CO-RADS* (COVID-19 Reporting and Data System)		
	Level of suspicion for pulmonary involvement of COVID-19	Brief
CO-RADS 0	Not interpretable	Scan technically insufficient for assing a score
CO-RADS 1	Very low	Normal or non infectious
CO-RADS 2	Low	Typical for other infection but not COVID-19
CO-RADS 3	Equivocal/unsure	Features compatible with COVID-19, but also other diseases
CO-RADS 4	High	Suspicious for COVID-19
CO-RADS 5	Very high	Typical for COVID-19
CO-RADS 6	Proven	RT-PCR positive for SARS-CoV-2

\* Referances [8]

**Table 2.** Typical CT findings of COVID-19 pulmonary involvement\*

<b>Obligatory features</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ground-glass opacities, with or without consolidations, in lung regions close to visceral pleural surfaces, including the fissures (subpleural sparing is allowed) AND</li> <li>▪ multifocal bilateral distribution</li> </ul>
<b>Confirmatory patterns</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ground-glass regions</li> <li>- unsharp demarcation, (half) rounded shape</li> <li>- sharp demarcation, outlining the shape of multiple adjacent secondary pulmonary lobules <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ crazy paving</li> <li>▪ patterns compatible with organizing pneumonia</li> </ul> </li> <li>- thickened vessels within parenchymal abnormalities found in all confirmatory patterns</li> </ul>

\* Referances [8]

An application was made for our study with the form named 2020-04-30T15\_15\_59 and approval was obtained from the Ministry of Health.

### Statistical analysis

A statistical software package (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) was used to perform all analyses. Continuous variables were expressed as median and range (minimum - maximum values), categorical variables were expressed as counts (percentages). Shapiro–Wilk and Kolmogorov Smirnov tests were used for testing normality. For independent groups comparisons, we used Independent samples t test when parametric test assumptions were provided, and Mann-Whitney U test were used when parametric test assumptions were not provided. To determine the factors which are affecting PCR results, we used Multiple

Logistic Regression models. Accuracy, sensitivity, specificity were used for to analyse the performance of PCR and bt measurements. Also; Roc analysis was performed with the predicted probabilities obtained from logistic regression models to examine the estimation level of pcr results of models established with clinical variables. *p* value less than 0.05 was considered statistically significant.

### Results

The clinical and sociodemographic characteristics of the patients are shown in Table 3. There were 61 RT-PCR negative patients and 38 RT-PCR positive patients. The most frequent symptoms were coughing with 80.81% (n=80), fatigue with 55.56% (n=55), shortness of breath with 50.51% (n=50) and fever with 48.5% (n=48). Fever complaints were observed more at a statistically significant level in RT-PCR positive patients (*p*=0.034) and fever was also observed



**Table 3.** Demographic and clinical characteristics

Characteristic	PCR positive (n=38)	PCR negative (n=61)	p value*
<b>Age, year (median-range)</b>	50.5 (19-99)	48 (20-87)	0.892
<b>Sex, n (%)</b>			
Female	12 (31.58)	24 (39.34)	0.435
Male	26 (68.42)	37 (60.66)	
<b>Smoke, n (%)</b>			
Non smoker	21 (55.26)	32 (52.46)	0.171
Ex smoker	13 (34.21)	14 (22.95)	
Smoker	4 (10.53)	15 (24.59)	
<b>Comorbidities, n (%)</b>			
Diabetes	6 (15.79)	12 (19.67)	0.626
Cardiovascular disease	9 (23.68)	9 (14.75)	0.263
Chronic lung disease	6 (15.79)	19 (31.15)	0.087
Malignancy	2 (5.26)	6 (9.84)	0.707
Nervous system disease	0	5 (8.2)	0.153
Hypertension	9 (23.68)	21 (34.43)	0.258
Rheumatological disorders	1 (2.63)	1 (1.64)	1
Immunosuppression	1 (2.63)	5 (8.2)	0.402
<b>Signs and symptoms, n (%)</b>			
Cough	29 (76.32)	51 (83.61)	0.370
Fatigue	24 (63.16)	31 (50.82)	0.230
Fever	23 (60.5)	25 (41)	0.05
Dyspnea	16 (42.11)	34 (55.74)	0.187
Myalgia	12 (31.58)	15 (24.59)	0.448
Expectoration	8 (21.05)	14 (22.95)	0.825
Headache	8 (21.05)	9 (14.75)	0.419
Nausea, vomiting	6 (15.79)	5 (8.2)	0.326
Diarrhea	5 (13.16)	7 (11.48)	1
Loss of taste or smell	3 (7.89)	7 (11.48)	0.737
Rhinorrhea	2 (5.26)	0	0.145
Sore throat	2 (5.26)	5 (8.2)	0.704
Dizziness	0	2 (3.28)	0.522

to be higher at a statistically significant level at the time of application ( $p=0.008$ ). Hospitalization durations were observed to be longer at a statistically significant level for positive patients ( $p=0.0001$ ). The most frequently accompanying diseases were hypertension with 30.3% ( $n=30$ ), chronic lung disease with 25.25% ( $n=25$ ), cardiovascular diseases with 18.18% ( $n=18$ ), diabetes mellitus with 18.18% ( $n=18$ ) and malignities with 8.08% ( $n=8$ ).

The comparison of the laboratory findings of the patients are shown in Table 4. WBC value was observed to be higher at a statistically significant level in negative patients ( $p=0.0001$ ). Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) values and lymphocyte count were lower at a statistically significant level in positive patients (respectively  $p=0.038$ ,  $p=0.041$ ). Similarly, CRP values were observed to be lower at a statistically significant level in positive patients ( $p=0.029$ ). Table 5 presents the comparison made between patients with RT-PCR (+) and RT-PCR (-) but with positive chest CT findings according to CO-

RADS staging. It was observed as a result of that WBC, LDH and CRP values were high at a statistically significant level in the group with RT-PCR (-) but with positive chest CT findings. ( $p=0.001$ ,  $p=0.033$ ,  $p=0.004$ ).

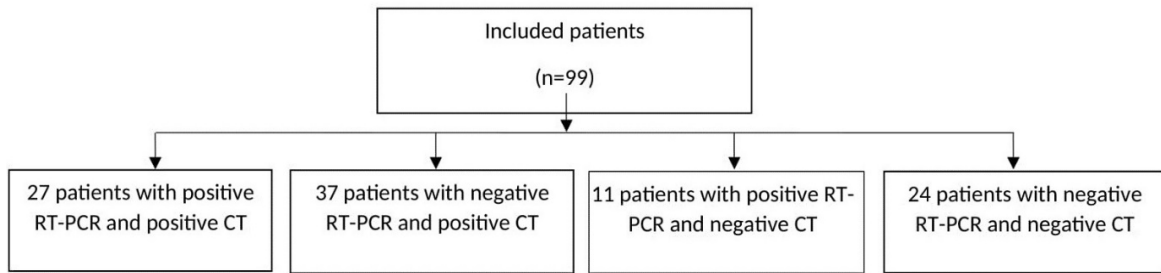
The study flowchart including the chest CT and PCR assessments of our patients is presented in Figure 2. The sensitivity and specificity of chest CT were determined as 71% and 39% respectively.

We examined the distinctiveness with regard to RT-PCR results of the model examined via ROC analysis based on the result probabilities acquired from the model developed via multiple logistic regression method using the WBC, LDH, CRP, Ferritin, lymphopenia, chest CT score, coughing, fatigue and fever variables. It was observed that the highest AUC value is obtained from the model developed using the WBC, LDH, CRP, chest CT score and coughing parameters (AUC=0.725, 95% CI:0.619-0.830) and that it displays the highest success in distinguishing RT-PCR. This is shown in Figure 3.

**Table 4.** Laboratory parameters

Parameters (median-range)	PCR positive (n=38)	PCR negative (n=61)	p value*
Hemoglobin (K/uL)	13.95 (9.3-16.9)	13.4 (4.4-17.2)	0.194
White blood cells count (K/uL)	5.83 (3.36-16.41)	9.4 (1.14-30.11)	<0.001
Lymphocyte count (K/uL)	1.43 (0.33-3.78)	1.59 (0.41-10.64)	0.041
NLR	2.46 (0.1-24.24)	3.92 (0.28-36.64)	0.038
LDH U/L	214 (136-417)	244.5 (128-840)	0.06
CRP (mg/L)	18.23 (0.35-213.5)	38.83 (0.62-400)	0.029
Procalcitonin (ng/mL)	0.07 (0.02-1.26)	0.07 (0.02-8.7)	0.774
Ferritin (ug/L)	160.8 (5.61 - 1698)	154 (4.89 - 1731)	0.478
D-dimer (ng/mL)	251 (28 - 1972)	287 (79 - 8160)	0.09
Troponin (ng/L)	4.26 (1.07 - 63.75)	4.93 (3 - 86.28)	0.505
25-OH-Vitamin D (ug/L)	12.87 (3 - 100)	11.45 (5.03 - 100)	0.949

NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio; LDH: Lactate Dehydrogenase; CRP: C-reactive protein

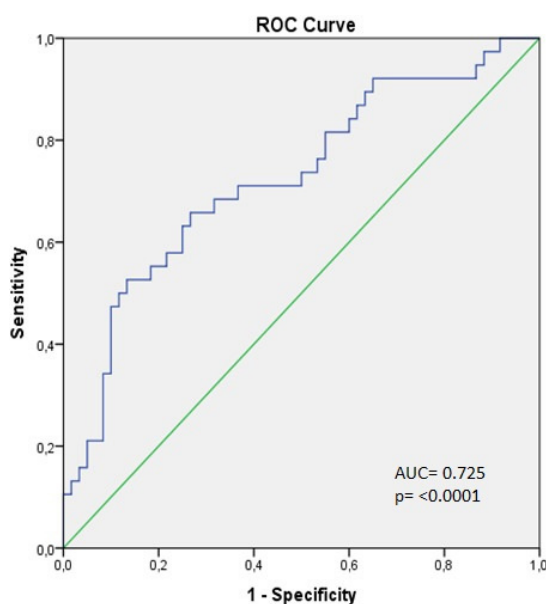


**Figure 2.** A flow chart showing the chest CT and PCR assessments of our patients

**Table 5.** Comparison of clinical features of PCR positive patients and PCR negative, BT positive (CO-RADS 4/5) patients

Features (median-range)	PCR positive (n=38)	PCR negative BT CO-RADS 4/5 (n=61)	p value*
Hemoglobin (K/uL)	13.95 (9.3-16.9)	13.4 (4.4-17.2)	0.464
White blood cells count (K/uL)	5.83 (3.36-16.41)	8.97 (1.14-30.11)	<b>0.001</b>
Lymphocyte count (K/uL)	1.43 (0.33-3.78)	1.55 (0.41-3.34)	<b>0.081</b>
NLR	2.46 (0.1-24.24)	4.25 (0.94-36.64)	0.068
LDH U/L	214 (136-417)	267 (128-840)	<b>0.033</b>
CRP (mg/L)	18.23 (0.35-213.5)	69.73 (2.17-362.29)	<b>0.004</b>
Procalcitonin (ng/mL)	0.07 (0.02-1.26)	0.06 (0.02-5.19)	0.413
Ferritin (ug/L)	160.8 (5.61 - 1698)	186 (13.48 - 1731)	0.778
D-dimer (ng/mL)	251 (28 - 1972)	309 (91 - 2567)	0.065
Troponin (ng/L)	4.26 (1.07 – 63.75)	4.64 (3 – 86.28)	0.733
25-OH-Vitamin D (ug/L)	12.87 (3 - 100)	13.22 (5.03 - 100)	0.495
Time between first pcr and complaints	3 (0-16)	4 (0-16)	0.153

NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio; LDH: Lactate Dehydrogenase; CRP: C-reactive protein



**Figure 3.** ROC curve of the model developed using the WBC, LDH, CRP, chest CT score and coughing parameters

## Discussion

The sensitivity of the RT-PCR test varies between 60-71% based on the latest reports [5-7]. The sensitivity of the RT-PCR test was determined to be lower in our study with 42.19% compared to the findings in literature. The ratio of detecting the virus from the nasopharyngeal samples taken for the RT-PCR test was 63%, while the ratio for the oropharyngeal samples was 32% [9]. The accuracy of the RT-PCR test can be affected from many factors such as the viral load in the respiratory tract, source of the sample, sampling procedures and timing, quality control of the test and the natural performance of the test kits [10]. The viral load in the throat samples peaks in around 5-6 days and the viral load in the sputum samples is significantly greater than that of the throat samples [11]. If the virus has a tendency to infect the lungs rather than the upper respiratory tract, it may not be isolated in the nasopharyngeal or oropharyngeal samples [12]. RT-PCR test could not be made at our hospital during the onset of the pandemic and the samples were sent to the capital city with the results taking about 2-3 days. Our hospital became the first laboratory for the whole province after the test was started at our hospital as well. Treatment was started for the first tests sent to the capital city for Ministry of Health Laboratory without waiting for the results since it took a long time for the results to reach us. Starting the treatment without waiting for the test results reduced the probability of a positive result in the second test. When the literature is examined that the ratio of detecting the virus in the sputum and bronchoscopic lung lavages of the RT-PCR samples is much greater than detecting in the nose or throat due to the fact that the main invasion location of SARS CoV-2 is the lower respiratory tract, it is indicated that it is necessary to examine the sputum or bronchoscopic lavage or stool as well for the RT-PCR samples that were negative in the nose or throat [13]. However, RT-PCR was not examined in the sputum since sputum complaint was only present in a small number of patients. Since contamination will increase in bronchoscopic procedures, it was not performed for protecting the healthcare staff, diagnosis was placed, and treatment was started by taking into consideration the clinical findings, epidemiologic history, chest CT and laboratory findings. When all these factors are taken into

consideration, we can state the reason for the low sensitivity of the RT-PCR samples acquired from the patients. As a general evaluation, we are of the opinion that the RT-PCR test is not reliable and independent for the diagnosis and screening of COVID-19.

The sensitivity of chest CT was observed in our study as 71% while the specificity was determined as 39%. Ai et al. [5] carried out a study on 1014 patients in China as a result of which the sensitivity and specificity values were determined for chest CT as 97% and 25% respectively. Sensitivity was determined to be much higher in this study compared to our own findings. A reason for this may be the fact that in the study by Ai et al. [5], the radiologists had prior knowledge of the epidemiologic histories and clinical symptoms (fever/coughing) of their patients contrary to our study. The reason for blindness of radiologist to the clinical finding in our institution is the timing of radiological examination at emergency room stay and the urgency for evaluating patients according to COVID-19 possibility. Classification can be put forth as a second reason. In the study by Ai et al. [5], radiologists classified the CTs either as positive or negative. Whereas CO-RADS classification was used in our study and the responses were classified under five stages as negative, low probability, uncertain, high probability and very high probability. Hence, we are of the opinion that sensitivity will be increased by giving a response as positive or negative. Fang et al. [6] carried out a study on 51 patients as a result of which it was concluded that the sensitivity of chest CT is 98%, however it has not been clearly indicated in the study how radiologists evaluate the CTs and whether they have prior knowledge on the patients or not. He et al. [14] carried out a study on 82 patients as a result of which chest CT sensitivity was determined as 77%. The radiologists in this study also had prior knowledge on the epidemiological histories and clinical characteristics of their patients contrary to our study.

The most frequently observed symptoms for COVID-19 patients were coughing with 80.81% (80), fatigue with 55.56% (55), shortness of breath with 50.51% (50) and fever with 44.44% (44). The other less frequently observed symptoms were sputum with 22.22% (22), diarrhea with 12.12% (12), loss of taste-

scent with 10.1% (10), throat ache with 7.07% (7). It can be observed when the literature is examined that the most frequently observed symptoms are fever, coughing, fatigue and labored breathing, as was the case in our study [15-17]. Fever was ranked as number 1 in all these studies followed by coughing. While fever is ranked last at, number four in our study among all these symptoms. The duration of time that passed between the starting of the complaints and applying to the hospital was determined in our study as  $4.15 \pm 2.93$  days. This was not mentioned in other studies. This may be the reason for the change in the order of the most frequently observed symptoms.

The value of WBC was observed to be higher at a statistically significant level in patients with RT-PCR (-). Lymphocyte values were observed to be lower at a statistically significant level in patients with RT-PCR(+). These findings are in accordance with the literature [14, 16, 18, 19]. Lymphopenia is an effective and reliable indicator for determining hospitalization and severity of the disease for COVID-19 [20, 21]. Endothelium dysfunction may lead to the damaging of intercellular connections, death of endothelium cells thus resulting in the disruption of the blood tissue barrier thereby leading to leucocyte adhesion and extravasation for elderly individuals and chronic patients. This can explain lymphopenia in severe COVID-19 patients [22]. The connection between endothelium dysfunction and lymphopenia has been proven for community-acquired pneumonia [23].

It was observed as a result of the comparison made between the laboratory findings of patients with RT-PCR (+) and with RT-PCR (-) but with chest CT findings positive for COVID-19 that WBC, LDH and CRP were higher at a statistically significant level in patients with RT-PCR (-) but with chest CT findings (+). CRP and LDH are acute phase reactants and have been used in the diagnosis and prognosis assessment of SARS and MERS, which are previous coronavirus contagions [24]. CRP and LDH were high in COVID-19 as well and have been used for evaluating prognosis [25-27]. Combination of hypoalbuminemia, lymphopenia and high CRP and LDH may predict severe lung damage in COVID-19 patients after admission to the hospital [27]. High values of LDH and CRP in our patients with positive chest CT support

these literature findings. Qin et al. [28] carried out a study on 452 patients by classifying the COVID-19 patients as severe and non-severe as a result of which it was determined that the WBC levels were higher in the severe group patients in comparison with the patients in the other group. The course of the COVID-19 disease has been evaluated in three stages with ground glass infiltrations indicated as the 3<sup>rd</sup> and final stage [29]. As shown in stage 3 patients, the detection of higher WBC values in patients with infiltrates on chest CT in our study is consistent with the literature.

In our study, modeling was done with WBC, LDH, CRP, chest CT and cough parameters. Similar to our study, Dofferhoff et al. [30] carried out a modelling study on 312 patients as a result of which a different algorithm was tried to be developed for diagnosis by classifying the patients into 3 groups as definitive COVID-19, strong suspicions on COVID-19 and lower suspicions on COVID-19 according to RT-PCR result, fever level, lymphopenia, LDH level and staging of chest CT based on CO-RADS staging.

The main limitation of our study was the low number of patients and that RT-PCR could not be performed at our hospital at the beginning of the epidemic with the samples being sent to capital city about 500 km away. We are of the opinion that the possible decreases in the quality of the test due to the probable negativities that may develop during transport since the test was performed in only one city in our country and all samples taken in the country were sent to this laboratory and due to the long waiting times of the samples prior to being worked on thereby leading to longer test result times in addition to the hectic work schedule of this laboratory. The test was performed with a busy schedule as well after we started working as the only laboratory performing the test in our institution. This led to delays for repeated tests and treatments were started without waiting for the tests since the results came in very late. Starting the treatment without waiting for the test results decreased the probability of a positive result in the second test. As indicated in the literature, it is suggested to check the sputum, bronchoscopic lavage fluid or stool for those with negative RT-PCR samples from the nose or throat. However, sputum test was not performed since it was present in a very

small number of patients and for protecting the healthcare staff since interventional procedures such as bronchoscopy may increase the risk of contamination. These were among the other limitations of our study.

In conclusion, a definitive diagnosis cannot be placed for the COVID-19 disease except by isolating the SARS-CoV-2 virus in RT-PCR. Since the sensitivity of the RT-PCR method is very low, cases may be missed leading to problems with methods such as quarantine and isolation thus making it impossible to take the epidemic under control. It was determined as a result of the findings of our study that high serum WBC, CRP and LDH values are the laboratory findings that support this preliminary diagnosis of the clinician in cases with no PCR test result or negative, but with clinical and radiological suspected COVID-19. The probable diagnosis of the disease may be placed without the need for RT-PCR by way of various models using similar parameters with larger data sets.

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

## References

1. Yan Y, Shin WI, Pang YX, et al. The first 75 days of novel coronavirus (SARS-CoV-2) outbreak: recent advances, prevention, and treatment. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:2323. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072323>
2. Sarzi Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol* 2020;38:337-342.
3. Wujtewicz M, Dylczyk Sommer A, Aszkielowicz A, Zdanowski S, Piwowarczyk S, Owczuk R. COVID-19- what should anaesthesiologists and intensivists know about it? *Anaesthesiol Intensive Ther* 2020;52:34-41. <https://doi.org/10.5114/ait.2020.93756>
4. TC. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (Sars-CoV-2) enfeksiyonu rehberi. Available at: [https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19\\_Rehberi.pdf](https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf). Accessed March 20, 2021
5. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020;296:32-40. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
6. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020;296:115-117. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>
7. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketai LH. Essentials for radiologists on COVID-19: an update-radiology scientific expert panel. *Radiology* 2020;296:113-114. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200527>
8. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, et al. COVID-19 standardized reporting working group of the dutch radiological society. CO-RADS: a categorical CT assessment scheme for patients suspected of having COVID-19-definition and evaluation. *Radiology* 2020;296:97-104. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201473>
9. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020;323:1843-1844. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
10. Chan JFW, Yip CCY, To KKW, et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-PCR assay validated in vitro and with clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2020;58:e00310-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.00310-20>
11. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis* 2020;20:411-412. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30113-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30113-4)
12. Chen M, An W, Xia F, et al. Clinical characteristics of rehospitalized patients with COVID-19 in China. *J Med Virol* 2020;92:2146-2151. <https://doi.org/10.1002/jmv.26002>
13. Cao H, Ruan L, Liu J, Liao W. The clinical characteristic of eight patients of COVID-19 with positive RT-PCR test after discharge. *J Med Virol* 2020;92:2159-2164. <https://doi.org/10.1002/jmv.26017>
14. He JL, Luo L, Luo ZD, et al. Diagnostic performance between CT and initial real-time RT-PCR for clinically suspected 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients outside Wuhan, China. *Respir Med* 2020;168:105980. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105980>
15. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
16. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
17. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)

18. Huang Q, Deng X, Li Y, et al. Clinical characteristics and drug therapies in patients with the common-type coronavirus disease 2019 in Hunan, China. *Int J Clin Pharm* 2020;42:837-845. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-01031-2>
19. Javanian M, Bayani M, Shokri M, et al. Clinical and laboratory findings from patients with COVID-19 pneumonia in Babol North of Iran: a retrospective cohort study. *Rom J Intern Med* 2020;58:161-167. <https://doi.org/10.2478/rjim-2020-0013>
20. Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5:33. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>
21. Bermejo Martin JF, Almansa R, Menéndez R, Mendez R, Kelvin DJ, Torres A. Lymphopenic community acquired pneumonia as signature of severe COVID-19 infection. *J Infect* 2020;80:23-24. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.029>
22. Bermejo Martin JF, Martín Fernandez M, López Mestanza C, Duque P, Almansa R. Shared features of endothelial dysfunction between sepsis and its preceding risk factors (aging and chronic disease). *J Clin Med* 2018;7:400. <https://doi.org/10.3390/jcm7110400>
23. Menéndez R, Méndez R, Almansa R, et al. Simultaneous depression of immunological synapse and endothelial injury is associated with organ dysfunction in community-acquired pneumonia. *J Clin Med* 2019;8:1404. <https://doi.org/10.3390/jcm8091404>
24. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020;75:1564-1581. <https://doi.org/10.1111/all.14364>
25. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
26. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
27. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020;63:364-374. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>
28. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;71:762-768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
29. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J* 2020;55:2000607. <https://doi.org/10.1183/13993003.00607-2020>
30. Dofferhoff ASM, Swinkels A, Sprong T, et al. Diagnostic algorithm for COVID-19 at the ER. *Ned Tijdschr Geneesk* 2020;164:D5042.

**Ethical council approval:** This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Pamukkale University Ethics Committee with the decree dated 14.04.2020 and numbered 07. It has also been approved by the Turkish Ministry of Health Scientific Research Platform.

The abstract of this study was presented as an oral presentation in the 41st National Congress of TUSAD - RESPIRATION 20120 Virtual Congress, 2-8 October 2020.

#### Author contributions

E.U., N.C., N.Y. constructed the main idea and hypothesis of the study. E.U., N.C., F.U., N.Y., A.C. developed the theory and organized the material method section. E.U., N.C., F.U., N.Y., H.G.Y., S.K., A.C. analyzed the data in the results section. The discussion section of the article was written by E.U., N.C., F.U., N.Y., H.G.Y., S.K., A.C., and N.D., S.B., G.A., S.P. reviewed, made the necessary corrections, and approved. Also, all authors discussed the whole study and approved its final version.





## Erkek meme kanserli hastaların analizi: tek merkez sonuçları

### Analysis of male breast cancer patients: single center results

Sevda Yılmaz, Yeliz Arman Karakaya, Muhammed Raşid Aykota, Utku Özgen, Ergun Erdem

Gönderilme tarihi: 22.04.2021

Kabul tarihi: 25.05.2021

#### Öz

**Amaç:** Erkek meme kanseri (EMK) tüm meme kanserlerinin %1-2'sini oluşturan nadir kanserlerdir. Çalışmamızda kliniğimize başvuran EMK tanılı hastaların klinikopatolojik bulgularını, tedavi yaklaşımımızı ve sonuçlarını incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde 2006-2020 yılları arasında meme kanseri nedeniyle tedavi edilen 12 erkek hastanın kliniko-patolojik özellikleri, uygulanan tedaviler ve sonuçları retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 59 yıl (39-82) olup, %66,7'si 50 yaş üzerindedir. Ortalama tümör boyutu 27 mm (4-42) olarak saptandı. Hastaların %58,3 eşlik eden herhangi bir hastalık saptanmadı. Hastaların tamamı kitle şikâyeti ile başvurmuştu ve %66,7'sinde kitle santral yerleşimliydi. Hastaların %66,7'sinde tümör sağ meme yerleşimliydi. Hastaların %91,7'sinde ailede meme kanseri hikâyesi yoktu. Hastaların 2'sinde (%16,6) meme dışında 2. bir malignite (1 hastada mide kanseri, 1 hastada non-Hodgkin lenfoma) mevcuttu. Bir hasta da izlemde kontralateral meme kanseri görüldü. Hastaların %91,7 modifiye radikal mastektomi (MRM) operasyonu yapıldı. En sık görülen histolojik tip (%83,3) invaziv duktal karsinomdu. Hastaların %58,3'ü evre 2b ve üzerindedir. Hastaların %25'i luminal A, %50'si luminal B, %8,3'ü Her 2 + ve %16,7'si üçlü negatif moleküler alt tipteydi. Hastaların %83,3'ü adjuvan kemoterapi, %50'si adjuvan radyoterapi ve %58,3'ü adjuvan endokrin tedavisi aldı. Hastaların ortalama izlem süresi 68 ay (6-184 ay) ve izlemde 1 hastada lokal nüks, 3 hastada sistemik metastaz ve 1 hastada kontralateral meme kanseri görüldü.

**Sonuç:** Çalışmamızda nadir bir hastalık olan EMK'nin kliniko-patolojik özellikleri değerlendirilmiştir. Özellikle 50 yaş üstü erkek hastalarda memede kitle mevcudiyetinde EMK konusunda dikkatli olunmalı ve tedavi planlamasında hastalığın genetik temeli gözardı edilmemelidir.

**Anahtar kelimeler:** Meme kanseri, erkek, erkek meme kanseri.

Yılmaz S, Arman Karakaya Y, Raşid Aykota M, Özgen U, Erdem E. Erkek meme kanserli hastaların analizi: tek merkez sonuçları. Pam Tıp Derg 2021;14:718-725.

#### Abstract

**Purpose:** Male breast cancer (MBC) is a rare cancer that constitute 1-2% of all breast cancers. We aimed to examine the clinicopathological findings, our treatment approach and results of patients with EMC who applied to our clinic, in our study.

**Material and methods:** Clinico-pathological features, treatments and results of 12 male patients who were treated for breast cancer were retrospectively analyzed in Pamukkale University Medical Faculty Department of General Surgery between 2006 and 2020.

**Results:** The average age of the patients was 59 years (39-82), 66.7% of them were over 50 years old. The mean tumor size was 27 mm (4-42). No accompanying disease was found in 58.3% of the patients. All of the patients referred with the complaint of mass and the mass was centrally located in 66.7% of them. The tumor was located in the right breast in 66.7% of the patients. There was no family history of breast cancer in 91.7% of the patients. Two of the patients (16.6%) had a second malignancy other than the breast (gastric cancer in 1 patient, non-Hodgkin lymphoma in 1 patient). Contralateral breast cancer was observed in one patient during follow-up. Modified Radical Mastectomy (MRM) operation was performed in 91.7% of the patients. The most common histologic type (83.3%) was invasive ductal carcinoma, 58.3% of the patients were stage 2b and above. Molecular subtyping of the patients was 25% luminal A, 50% luminal B, 8.3% Her 2 + and 16.7% triple negative. 83.3% of the patients were treated with adjuvant chemotherapy, 50% with adjuvant radiotherapy and 58.3% with adjuvant endocrine therapy. The mean follow-up period of the patients was 68 months (6-184 months) and 1 patient had local recurrence, 3 patients had systemic metastasis, and 1 patient had contralateral breast cancer.

Sevda Yılmaz, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim, Denizli, Türkiye, e-posta: syilmaz\_md@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-1309-0805) (Sorumlu Yazar)

Yeliz Arman Karakaya, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim, Denizli, Türkiye, e-posta: yelizkarakaya20@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-6669-9972)

Muhammed Raşid Aykota, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim, Denizli, Türkiye, e-posta: muhammedaykota@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0003-1862-6186)

Utku Özgen, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim, Denizli, Türkiye, e-posta: dr\_utkuozgen@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-6481-1473)

Ergun Erdem, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim, Denizli, Türkiye, e-posta: ergunerdem06@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-7697-9305)

**Conclusion:** Clinicopathological features of MBC, which is a rare disease, were evaluated in our study. It is important to be careful about MBC in the presence of breast mass, especially in male patients over 50 years of age, and the genetic basis of the disease should not be ignored in treatment planning.

**Key words:** Breast cancer, male, male breast cancer.

Yılmaz S, Arman Karakaya Y, Rasid Aykota M, Ozgen U, Erdem E. Analysis of male breast cancer patients: single center results. Pam Med J 2021;14:718-725.

## Giriş

Erkek meme kanseri (EMK) tüm meme kanserlerinin %1-2'sini ve erkeklerde görülen tüm kanser vakalarının %1'inden azını oluşturan nadir kanserlerdir [1, 2]. Hastalığın nadir olması ve geniş seriyeye sahip randomize kontrollü çalışmaların eksikliği nedeniyle, erkek meme kanseri ile ilgili bilgilerin kısıtlı sayıdaki tek merkez raporları ve kadın meme kanseri (KMK) çalışmalarından elde edilmesine neden olmuştur. Erkek meme kanserine kadınlara göre daha ileri yaş ve evrede tanı konulmaktadır [3]. Ayrıca tümörün moleküler subtipi ve genetik mutasyonlarında da farklılıklar mevcuttur [3, 4]. EMK'li hastalarda tedavi şekillerinin değerlendirildiği prospektif randomize çalışmalar mevcut değildir, KMK'leri ile aynı prensiplerle tedavi edilirler [5]. Erkek memesinin yapısı gereği modifiye radikal mastektomi uygulanan standart cerrahi tedavidir, daha önceki retrospektif çalışmalarda radikal mastektomi, modifiye radikal mastektomi ve basit mastektomi arasında lokal rekürrens ve sağkalım açısından fark saptanmamıştır [6, 7].

Biz bu çalışmada kliniğimize başvuran EMK tanılı hastaların klinikopatolojik bulgularını, tedavi yaklaşımımızı ve sonuçlarını incelemeyi amaçladık.

## Gereç ve yöntem

Çalışma öncesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde Ocak 2006-Aralık 2020 yılları arasında meme kanseri nedeniyle tedavi edilen 12 erkek hastanın hastane kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, klinik bulguları, ameliyat şekli ve tarihleri, patolojik inceleme sonuçları ve takiplerdeki hasta kayıtları incelendi. TNM evresi, tümöre ait histopatolojik özellikler (tümör tipi, grade, axiller lenf nodu metastazı sayısı, tümör çevresi lenfovasküler

invazyon ve periferik sinir invazyonu durumu, tümör çevresi karsinoma insitu varlığı), tümöre ait immunohistokimyasal parametreler (östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), Human epidermal growth factor reseptör 2 (HER 2) durumları, Ki 67 progresyon indeksi yüzdesi değerleri), yapılan tedaviler, hastaların lokal nüks ve metastaz durumları not edildi.

Hastaların immünhistokimya sonuçlarından ER ve PR durumları belirlendi ve  $\geq 1$  değeri pozitif kabul edildi. HER2 durumu, immünohistokimya veya fluoresan in situ hibridizasyon (FISH) sonuçlarından elde edildi. FISH pozitif olan IHC 3+ ve IHC 2+ tümörler HER2 pozitif tümörler olarak sınıflandırıldı; FISH negatif, IHC 1+ veya IHC pozitif olan IHC 2+ tümörler, HER2 negatif tümörler olarak sınıflandırıldı. Son St. Gallen konsensus 2013'e göre moleküler alt tiplendirme yapıldı [8].

Buna göre:

- Luminal A (ER pozitif, PR $>$ %20, HER2 negatif ve Ki-67 index $<$ %20),
- Luminal B/HER2 negative (ER pozitif, PR $<$ %20, HER2 negatif ve Ki-67 index $>$ %20),
- Luminal B/HER2 positive (ER positive, any PR, HER2 positive and any Ki-67 index),
- HER2 pozitif (ER negatif, PR negatif, HER2 pozitif ve herhangi bir Ki-67 index)
- Üçlü negatif (ER negatif, PR negatif, HER2 negatif ve herhangi bir Ki-67 index)

Hastalar yaş, eşlik eden hastalıklar, ailede meme kanseri hikayesi, hastalık evresi, uygulanan tedavi yöntemleri, tümörün histopatolojik özellikleri ve moleküler subtipleri, metastaz ve ortalama takip sürelerine göre değerlendirildi.

## İstatistiksel yöntem

Tüm istatistiksel analizler, istatistiksel yazılım SPSS (Version 25.0, IBM, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapılmıştır. Hastalara ait temel özellikler, %95 güven aralığında ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirtilmiştir. Hastalıklı sağ kalım, tanıdan nüks/progresyon tarihi veya ölüm tarihine kadar geçen süre, genel sağ kalım ise tanı tarihi ile son muayene tarihi veya herhangi bir sebeple ölüm tarihi arasındaki süre olarak tanımlandı. Sağ kalımların belirlenmesinde Kaplan- Meier yöntemi kullanılmıştır.

## Bulgular

Çalışmaya 2006-2020 yılları arasında meme kanseri tanısı ile tedavi edilen 12 erkek hasta dahil edildi. Erkek hastalar, aynı dönemde kliniğimizde takip ve tedavi edilen toplam 716 meme kanseri tanılı hastanın %1,67'sini oluşturmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması  $59,16 \pm 14,17$  (39-82), tanı anında tümör boyutu ortalaması  $28,41 \pm 10,77$  mm (4-42) olarak saptandı. Hastaların 7'sinde (%58,3) eşlik eden bir hastalık saptanmazken, 2'sinde (%16,7) hipertansiyon (HT), 1'inde (%8,3) diyabetes mellitus (DM), 1'inde (%8,3) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve 1'inde (%8,3) HT ve DM birlikte saptandı.

Hastaların tamamı kitle şikayeti ile başvurmuştu. Kitle 8 hastada (%66,7) sağ memede ve yine 8 hastada (%66,7) santral yerleşimliydi. Hastaların %91,7'sinde ailede meme veya hormon ilişkili herhangi bir kanseri hikayesi yoktu. İki hastada meme dışında ikinci kanser saptandı (1 mide kanseri, 1 non-Hodgkin lenfoma). Bir hasta da (%8,3) izlemde kontralateral meme kanseri saptanmıştır.

Hastaların 4'ü (%33,3) evre 2a, 3'ü (%25) evre 2b, 2'si (%16,6) evre 3c ve 1 tanesi (%8,3) evre 4 idi. Hastaların 11'ine (%91,7) modifiye radikal mastektomi (MRM), 1'ine (%8,3) mastektomi ve sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) operasyonu yapıldı, MRM yapılan hastalardan birinde izlemde kontralateral meme kanseri gelişmesi nedeni ile kontralateral mastektomi ve SLNB operasyonu gerçekleştirildi.

Hastaların ortalama izlem süresi 68 ay (6-184 ay) olup ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Takiplerde kaybedilen (ex) 4 hastanın özellikleri Tablo 2'de verilmiştir. Bu hastalardan biri mide taşlı yüzük hücreli karsinom nedeni ile 2 hasta kemoterapiye bağlı nedenlerle, bir hastada akciğer metastazına bağlı solunumsal nedenlerle kaybedilmiştir. Kemoterapiye bağlı akut böbrek yetmezliği sonucu 1.ayda kaybettiğimiz hasta ortalama izlem süresine dahil edilmemiştir.

Olguların genel sağ kalım süresi  $118,15 \pm 39,44$  ay, hastalıklı sağ kalım süresi  $74,5 \pm 2,5$  aydır. Şekil 1'de hastalık evresine göre genel sağ kalım süreleri verilmiştir. 1 hastada (%8,3) lokal nüks, 1 hastada (%8,3) metastaz gelişmiştir.

## Tartışma

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser olmasına karşın erkeklerde son derece nadirdir ve tüm meme kanseri vakalarının %1-2'sini oluşturur. İnsidans ırk ve bölgeye göre bazı değişiklikler gösterebilir. Örneğin Avrupa ve Amerika'da %1 iken Japonya'da %0,5, Uganda ve Zambia gibi Afrika ülkelerinde ise %5-15 oranında bildirilmektedir [9, 10]. Ülkemizde EMK oranı tüm meme kanserlerinin %1-1,7'sini oluşturmaktadır [11]. Serimizde EMK oranı tüm meme kanserlerinin %1,67'sidir.

Etyolojide birçok risk faktörü tanımlanmıştır ve bunların çoğu östrojen fazlalığı ile ilgilidir. Son yıllarda birçok merkezde gen analizlerinin yapılmaya başlanması, kanserin gen mutasyonlarıyla ilişkisini de ortaya koymuştur. Tüm meme kanserleri göz önüne alındığında %5-10 oranında gen mutasyonları saptanmaktadır. Erkek meme kanserlerinde de bu mutasyonlar saptanabilir ve saptanan bu mutasyon çoğu kez BRCA 2 ile ilişkilidir [12]. EMK'li hastalarda yüksek BRCA 1-2 mutasyon oranlarına rağmen sadece üçte bir oranında genetik test yapıldığı bildirilmektedir [13, 14]. Bazı hastalarda genetik mutasyon saptanmamasına rağmen kuvvetli aile hikayesi olabilmektedir. Nitekim serimizde bir hastada aile anamnezi mevcuttur.

**Tablo 1.** Hastaların klinikopatolojik özellikleri

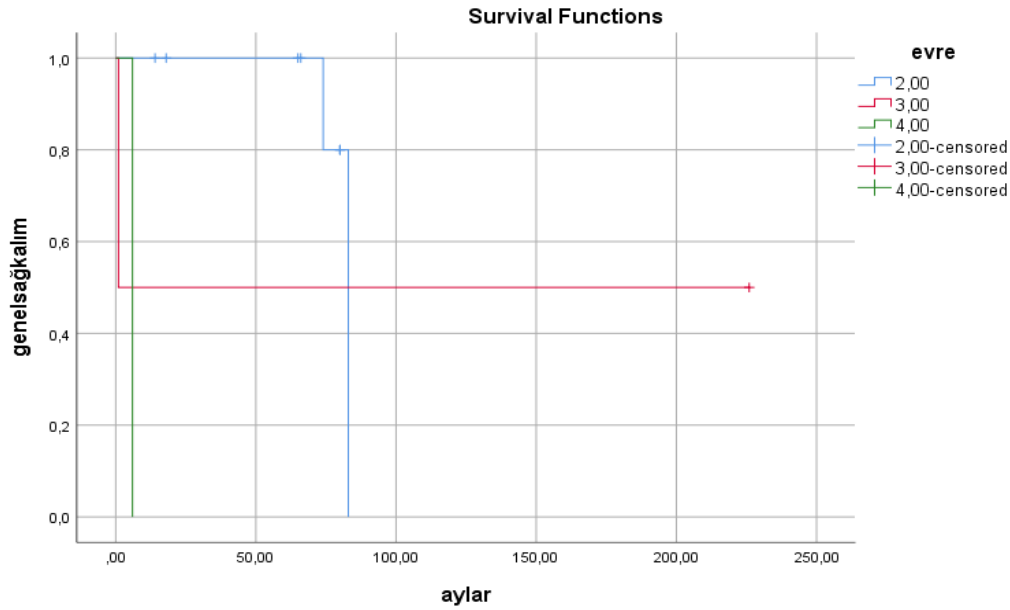
		n (%)
<b>Yaş</b>	< 50	4 (33,7)
	≥ 50	8 (66,7)
<b>Tümör Çapı (cm)</b>	≤ 2	3 (25)
	> 2	9 (75)
<b>Nodal Durum</b>	N0	3 (25)
	N1	5 (41,7)
	N2	1 (8,3)
	N3	3 (25)
<b>Evre</b>	1	0
	2	9 (75)
	3	2 (16,7)
	4	1 (8,3)
<b>Grade</b>	1	0
	2	7 (58,3)
<b>ER</b>	3	5 (41,7)
	Pozitif	9 (75)
<b>PR</b>	Negatif	3 (25)
	Pozitif	8 (66,7)
<b>HER 2</b>	Negatif	4 (33,3)
	Pozitif	4 (33,4)
<b>Histolojik Tip</b>	İnvaziv Duktal Karsinom	8 (66,7)
	İntrakistik Papiller Neoplazi	10 (83,3)
	Nöroendokrin Diferansiyasyon Gösteren İnvaziv Karsinom	1 (8,3)
	Luminal A	1 (8,3)
<b>Moleküler Alt tip</b>	Luminal B	3 (25)
	HER2 pozitif	6 (50)
	Üçlü negatif	1 (8,3)
	Üçlü negatif	2 (6,7)
<b>Ameliyat Tipi</b>	MRM	11 (91,7)
	Mastektomi +SLNB	1 (8,3)
<b>Adjuvan Kemoterapi</b>	Evet	10 (83,3)
<b>Adjuvan Radyoterapi</b>	Evet	6 (50)
<b>Adjuvan Endokrin Tedavi</b>	Evet	7 (58,3)
<b>Lokal Nüks</b>	Var	1 (8,3)
	Yok	11 (91,7)
<b>Metastaz</b>	Var	1 (8,3)
	Yok	11 (91,7)
	Yaşıyor	8 (66,7)
<b>Mortalite</b>	Kansere bağlı ölüm	4 (33,3)
	Kanser dışı ölüm	0

ER: Östrojen reseptörü, PR: progesteron reseptörü, HER 2: Human epidermal growth factor reseptör 2, MRM: Modifiye radikal mastektomi, SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi

Tablo 2. Mortalite olgularının özellikleri

Histolojik tip	Ameliyat	Tümör Çapı (mm)	Nodal Evre	Evre	Grade	Tümör Alt tipi	Lokal Nüks-Uzak Metastaz	Metastaz Yapma Süresi (ay)	Metastaz yeri	Kontralateral Meme Kanseri	Sekonder Malignite	BRCA gen mutasyonu	izlem Üresi (ay)	ER	PR	HER 2	Ki 67 (%)	Mortalite Sebebi
İnvaziv Duktal	MRM	42	0	2	3	Luminal B	Var	77	Akciğer	Var	Mide Kanseri	Var	83	+	+++	-	50	Mide Kanseri
İnvaziv Duktal	MRM	19	3	3	3	Luminal B	Yok	-	-	Yok	B Hücreli NHL	Bilinmiyor	1	+	++	+	50	B hücreli NHL
İnvaziv Duktal	MRM	30	0	2	2	Luminal B	Var	60	Aksiller Lap	Yok	Yok	Bilinmiyor	72	+	+	-	50	Meme kanserine bağlı
İnvaziv Duktal	MRM	40	3	4	3	Üçlü -	Var	-	Akciğer, Kemik	Yok	Yok	Bilinmiyor	6	-	-	-	50	Meme kanserine bağlı

ER: Östrojen reseptörü, PR: progesteron reseptörü, HER 2: Human epidermal growth factor reseptör 2, MRM: Modifiye radikal mastektomi, NHL: Non Hodgkin lenfoma



**Şekil 1.** Erkek meme kanserli hastalarda hastalık evresine göre sağkalım eğrileri

EMK kadınlara göre daha ileri yaşlarda görülmektedir, ortalama tanı yaşı 67 olarak bildirilmektedir [2]. Ülkemizden bildirilen çeşitli serilerde yaş ortalaması 59-63 yaş arasındadır [11, 15, 16]. Çalışmamızda yaş ortalaması Türkiye verilerine uygun olarak 59 olarak saptanmıştır.

EMK çoğunlukla santral yerleşimli, ağrısız, sert bir kitle ile ortaya çıkmaktadır, kadınlarda olduğu gibi bir meme dokusu olmadığı için kısa sürede meme başında çekinti, ülserasyon ve akıntı gibi değişikliklere yol açmaktadır [4, 15, 17]. Serimizde hastaların tamamında kitle şikayeti mevcuttu ve yarısından fazlasında bu kitle santral yerleşimliydi. Gecikmiş olgularımızın hepsinde meme başı değişikliği mevcuttu.

Hemminki ve ark.'nın [13] 3409 erkek meme kanserli hastayı incelendiği geniş volümlü serilerinde hastaların %12,5'unda ikinci bir neoplazi geliştiği bildirilmektedir. Literatürde diğer bazı serilerde %17 ve %33 olmak üzere sekonder neoplazi oranları bildirilmektedir [14, 18]. Serimizde de % 16,7 oranında ikincil malignite saptanmış olup, bu hastalar sekonder maligniteye bağlı sorunlar nedeniyle kaybedilmişti.

Normal erkek memesinde klasik lobül yapısı gelişmediği için biyolojik olarak EMK'leri kadın meme kanserlerinden farklı özelliklere sahiptir.

EMK'lerinde en sık görülen histopatolojik tip invaziv duktal karsinomdur, yapılan çalışmalarda invaziv duktal karsinom %64-93,4 oranında bildirilirken invaziv lobüler karsinom %1,5 oranında bildirilmektedir [19, 20]. Kadınlarda ise invaziv lobüler karsinom tüm meme kanserlerinin %12 ile 2. en sık histopatolojik tipini oluşturmaktadır [19]. Serimizde olguların çoğu invaziv duktal karsinom veya onun alt tipidir ve invaziv lobüler karsinom görülmemiştir.

Histolojik grade KMK'leri için prognostik bir faktördür ve yüksek grade kötü sağ kalımla ilişkilidir. EMK'lerinde bazı serilerde yüksek grade ağırlıklı olarak bildirilmekte [21], diğer bazı serilerde ise düşük ve orta gradein çoğunlukta olduğu bildirilmektedir [16, 22]. Çalışmalarda EMK'leri için grade ve prognoz arasında bir ilişki saptanmamıştır [11, 23]. Serimizde orta grade ağırlıklı olmak üzere orta ve yüksek grade tümörler saptanmış olup düşük gradeli tümör saptanmamıştır.

EMK'lerinde tümörün moleküler alt tiplerinin değerlendirildiği geniş bir seride %81,5 oranında hormon reseptör pozitif tümör, %14,9 oranında HER 2 pozitif tümör ve %3,6 oranında üçlü negatif tümör saptanmıştır [24]. Başka çalışmalarda ER'de %64-90, PR'de %70-81 oranında pozitiflik bildirilmiştir [19, 25]. Serimizde vakaların büyük çoğunluğunu hormon reseptör pozitif tümörler oluşturmaktadır. Serimizde

HER 2 pozitif tümör moleküler alt tipi görülme oranı %8,3, üçlü negatif tümör görülme oranı %16,7'dir.

EMK erkeklerdeki meme yapısı nedeniyle çoğu kez ileri evrede saptanır, ancak tanı sırasında metastatik hastalık oranı SEER verileri de dahil olmak üzere %10'un altındadır [10, 19, 26]. Serimizde de hastaların %58,3'ü evre 2b ve üzerindedir ve tanı sırasında metastatik hastalık oranı %8,3 idi.

Meme kanserinde günümüzde en önemli prognostik faktör aksiller lenf nodu tutulumudur. Değişik çalışmalarda aksiller nodal metastaz oranı %41-66 arasında bildirilmektedir [11, 15, 27, 28]. Çalışmamızda aksiller nodal tutulum oranı metastaz %75 olarak bulundu.

EMKtedaviprensipierikMKileaynı prensipieriler içerir, cerrahi tedavi esastır. Literatürde önceki serilerde MRM ile lumpektomi ve aksiller diseksiyonun karşılaştırıldığı çalışmalarda anlamlı farklılık saptanmamıştır [29, 30]. Çalışmamızda hastalarımızın tamamına aksiller diseksiyonla birlikte mastektomi uygulanmıştır. Sadece bir hastada aksiller diseksiyon yerine SLNB yapılmıştır.

Adjuvan sistemik tedaviler, KMK hastalarında sağ kalım yararı gösterilmiş bir tedavi yöntemidir, ancak EMK hastalarında adjuvan tedaviler ile ilgili görüşbirliği yoktur [31, 32]. Genel olarak EMK'de geniş seriler olmadığından KMK deneyiminden yararlanılarak benzer tedaviler uygulanmaktadır. Nitekim serimizde adjuvan tedavilerde KMK hastalarına benzer protokol uygulanmıştır.

Çalışmamızın limitasyonları retrospektif bir çalışma olması ve kısıtlı hasta sayısı içermesidir. Bu nedenle sağkalıma etki eden faktörler değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak, EMK birçok yönden kadın meme kanseriyle benzerlik gösterse de farklı bir takım özellikler taşıdığı açıktır. Geniş hasta gruplarını içeren prospektif çalışmalar olmadıkça, EMK'da elde ettiğimiz sonuçların KMK'de elde ettiğimiz sonuçlara benzer olması nedeniyle, halen uygulanmakta olan tedavileri ideal tedavi olarak kabul etmek durumundayız.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

## Kaynaklar

1. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Incidence Data. SEER Available at: [www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov). Accessed April 22, 2021
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA: Cancer J Clin 2009;59:225-249. <https://doi.org/10.3322/caac.20006>
3. Anderson WF, Jatoi I, Tse J, Rosenberg PS. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer. J Clin Oncol 2010;28:232-239. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.8162>
4. Temelli Ö, Ekiçi C, Ekiçi K. Erkeklerde meme kanseri ve tedavi özellikleri. 2015;26:42-46. <https://doi.org/10.5505/jkartaltr.2015.92653>
5. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017. SEER Available at: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2017/index.html](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/index.html). Accessed November 2019
6. Rushton M, Kwong A, Visram H, Graham N, Petrcich W, Dent S. Treatment outcomes for male breast cancer: a single-centre retrospective case-control study. Curr Oncol 2014;21:400-407. <https://doi.org/10.3747/co.21.1730>
7. Zaenger D, Rabatic BM, Dasher B, Mourad WF. Is breast conserving therapy a safe modality for early-stage male breast cancer? Clin Breast Cancer 2016;16:101-104. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2015.11.005>
8. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol 2019;30:1194-1220. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>
9. Leon Ferre RA, Giridhar KV, Hieken TJ, et al. A contemporary review of male breast cancer: current evidence and unanswered questions. Cancer Metastasis Rev 2018;37:599-614. <https://doi.org/10.1007/s10555-018-9761-x>
10. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. Lancet 2006;367:595-604. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68226-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68226-3)
11. Oruc Z. Erkeklerde Meme kanseri ve klinik özellikleri: tek merkez deneyimi. Dicle Tıp Derg 2020;47:920-928. <https://doi.org/10.5798/dicletip.850502>
12. Thorlacius S, Sigurdsson S, Bjarnadottir H, et al. Study of a single BRCA2 mutation with high carrier frequency in a small population. Am J Hum Genet 1997;60:1079-1084.
13. Hemminki K, Scélo G, Boffetta P, et al. Second primary malignancies in patients with male breast cancer. Br J Cancer 2005;92:1288-1292. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602505>
14. Wan BA, Ganesh V, Zhang L, et al. Treatment outcomes in male breast cancer: a retrospective analysis of 161 patients. Clin Oncol 2018;30:354-365. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2018.02.026>

15. SevİNç Aİ, Canda AE, Atila K, et al. Erkeklerde meme kanseri: 22 olgu. *Meme Sağılığı Derg* 2007;3:14-18.
16. Selcukbiricik F, Tural D, Aydođan F, Beşe N, Büyükünäl E, Serdengeçti S. Male breast cancer: 37-year data study at a single experience center in turkey. *J Breast Cancer* 2013;16:60-65. <https://doi.org/10.4048/jbc.2013.16.1.60>
17. Park S, Kim JH, Koo J, Park BW, Lee KS. Clinicopathological characteristics of male breast cancer. *Yonsei Med J* 2008;49:978-986. <https://doi.org/10.3349/ymj.2008.49.6.978>
18. Masci G, Caruso M, Caruso F, et al. Clinicopathological and Immunohistochemical Characteristics in Male Breast Cancer: a retrospective case series. *Oncologist* 2015;20:586-592. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0243>
19. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004;101:51-57. <https://doi.org/10.1002/cncr.20312>
20. Gennari R, Curigliano G, Jerezcek Fossa BA, Male breast cancer: a special therapeutic problem. Anything new? (Review). *Int J Oncol* 2004;24:663-670.
21. Heinig J, Jackisch C, Rody A, Koch O, Buechter D, Schneider HPG. Clinical management of breast cancer in males: a report of four cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;102:67-73.
22. Morimoto T, Komaki K, Yamakawa T, et al. Cancer of the male breast. *J Surg Oncol* 1990;44:180-184. <https://doi.org/10.1002/jso.2930440311>
23. Borgen PI, Wong GY, Vlamis V, et al. Current management of male breast cancer. A review of 104 cases. *Ann Surg* 1992;215:451-457. <https://doi.org/10.1097/0000658-199205000-00007>
24. Chavez Macgregor M, Clarke CA, Lichtensztajn D, Hortobagyi GN, Giordano SH. Male breast cancer according to tumor subtype and race: a population-based study. *Cancer* 2013;119:1611-1617. <https://doi.org/10.1002/cncr.27905>
25. Olsson H. Estrogen receptor content in malignant breast tumors in men—a review. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2000;5:283-287. <https://doi.org/10.1023/a:1009546811429>
26. Nahleh ZA, Srikantiah R, Safa M, Jazieh AR, Muhleman A, Komrokji R. Male breast cancer in the veterans affairs population: a comparative analysis. *Cancer* 2007;109:1471-1477. <https://doi.org/10.1002/cncr.22589>
27. Crichlow RW, Galt SW. Male breast cancer. *Surg Clin North Am* 1990;70:1165-11677. [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(16\)45237-0](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(16)45237-0)
28. Vermeulen MA, Slaets L, Cardoso F, et al. Pathological characterisation of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Eur J Cancer* 2017;82:219-227. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.01.034>
29. Margaria E, Chiusa L, Ferrari L, Dal Canton O, Pich A. Therapy and survival in male breast carcinoma: a retrospective analysis of 50 cases. *Oncol Rep* 2000;7:1035-1039.
30. Evans GF, Anthony T, Turnage RH, et al. The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease. *Am J Surg* 2001;181:96-100. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(00\)00571-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(00)00571-7)
31. Hong JH, Ha KS, Jung YH, et al. Clinical features of male breast cancer: experiences from seven institutions over 20 years. *Cancer Res Treat* 2016;48:1389-1398. <https://doi.org/10.4143/crt.2015.410>
32. Darkeh MHSE, Azavedo E. Male breast cancer clinical features, risk factors, and current diagnostic and therapeutic approaches. *Int J Clin Med* 2014;5:1068-1086. <https://doi.org/10.4236/ijcm.2014.517138>

**Etik kurul onayı:** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.11.2020 tarih ve 23 sayılı kurul kararıyla onay alınmıştır.

#### **Yazarların makaleye olan katkıları**

S.Y. ve E.E. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. S.Y., E.E. ve Y.A.K. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini M.R.A. ve U.Ö. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü S.Y. ve E.E. tarafından yazılmış, E.E. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.



## 50-70 yaş arası kişilerin kolorektal kanser risk faktörleri ve erken tanısına yönelik bilgi tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi

*Evaluation of knowledge, attitude and behavior for the colorectal cancer risk factors and early diagnosis in persons between 50-70 years*

Sevda Yılmaz, Nilüfer Emre

Gönderilme tarihi: 27.04.2021

Kabul tarihi: 25.05.2021

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi Polikliniği'ne başvuran 50-70 yaş arası kişilerin kolorektal kanser (KRK) belirti ve risk faktörlerine yönelik bilgilerini ve kolorektal kanser tarama testlerine yönelik bilgi, tutum ve davranışlarını değerlendirmek amaçlanmaktadır.

**Gereç ve yöntem:** Tanımlayıcı kesitsel tipte çalışma Ocak-Şubat 2021 tarihleri arasında genel cerrahi polikliniğine başvuran 50-70 yaş arası kişilerde yapıldı. Çalışmaya gönüllü katılan hastalara literatür taraması sonucunda oluşturulan kolorektal kanser tarama testleri, yapılma yerleri, yaptırma durumları, belirti ve risk faktörlerine yönelik sorulardan oluşan 38 maddelik anket formu yüz yüze görüşme tekniğiyle uygulandı. İstatistiksel olarak elde edilen veriler SPSS 21 programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanıldı. Gruplar arasındaki ilişki ki-kare testi ile analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık değeri  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 104 kişi dâhil edildi ve bunların yaş ortalaması  $56,65\pm 6,42$  ve %70,2'si (n=71) kadındı. Katılımcılar tarafından KRK için en sık bilinen belirtiler %29,8 (n=31) ile rektal kanama, %26,9 (n=28) ile kabızlık iken, en sık bilinen risk faktörleri %36,5 (n=38) ailede kanser öyküsü ve %21,2 (n=22) ileri yaş olarak saptandı. Ayrıca katılımcıların sadece %38,5'i (n=40) kolonoskopiye, %27,9'u (n=29) GGK testini biliyordu. Yine katılımcıların sadece %19,2'sinin (n=20) GGK testini, %8,7'sinin (n=9) kolonoskopi yaptırdığı tespit edildi. GGK testini yaptırmayanların ise %38,5'nin (n=40) GGK testi ilgili bilgisi olmadığı ve %15,4'ü (n=16) hekim tarafından önerilmediği için yaptırmadığını bulundu.

**Sonuç:** Bu çalışma, araştırmaya katılan kişilerde KRK ve KRK tarama yöntemleri hakkında bilgi düzeyinin ve yaptırma oranının yetersiz olduğunu göstermektedir. Bu konudaki farkındalığı artırmak için çeşitli stratejilerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Kolorektal kanser, risk, tarama testleri, bilgi, tutum.

Yılmaz S, Emre N. 50-70 yaş arası kişilerin kolorektal kanser risk faktörleri ve erken tanısına yönelik bilgi tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2021;14:726-733.

### Abstract

**Purpose:** This study aimed to evaluate the knowledge about colorectal cancer (CRC) symptoms and risk factors, attitudes and behaviors towards colorectal cancer screening tests of people aged 50-70 who referred to Pamukkale University Hospital general surgery outpatient clinic.

**Material and methods:** A descriptive cross-sectional study was conducted on people aged 50-70 years who referred to the general surgery outpatient clinic between January and February 2021. A 38-item questionnaire consisting of questions about colorectal cancer screening tests, application locations, conditions, symptoms and risk factors, which was created as a result of the literature review, was applied to the patients who participated in the study voluntarily using the face-to-face interview technique. Data obtained were analyzed statistically using SPSS 21 software. Descriptive statistical methods were used to evaluate the data. The relations amongst groups were analyzed by chi-square tests. Statistical significance level accepted was to be  $p<0.05$

**Results:** 104 people were included in the study and their mean age was  $56.65\pm 6.42$  and 70.2% (n=71) of them were women. The most common symptoms for CRC by the participants were rectal bleeding with 29.8% (n=31), constipation with 26.9% (n=28), while the most common risk factors were 36.5% (n=38) a family history of cancer and 21.2% (n=22) of advanced age. In addition, only 38.5% (n=40) of the participants knew about colonoscopy, 27.9% (n=29) of them knew the fecal occult blood testing (FOBT). Again, it was found that only 19.2% (n=20) of the participants had the FOBT and 8.7% (n=9) had a colonoscopy. It was seen that 38.5% (n=40) of those who did not have FOBT did not have knowledge about the FOBT and 15.4% (n=16) did not have it because it was not recommended by the physician.

**Conclusion:** This study shows that the level of knowledge about CRC and CRC screening methods and the rate of getting it done is insufficient for the participants. Various strategies are needed to increase awareness on this issue.

Sevda Yılmaz, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim, Denizli, Türkiye, e-posta: syilmaz\_md@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-1309-0805>) (Sorumlu Yazar)

Nilüfer Emre, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim, Denizli, Türkiye, e-posta: nilemre83@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-6519-0920>)

**Key words:** Colorectal cancer, risk, screening tests, knowledge, attitude.

Yılmaz S, Emre N. Evaluation of knowledge, attitude and behavior for the colorectal cancer risk factors and early diagnosis in persons between 50-70 years. Pam Med J 2021;14:726-733.

## Giriş

Kolorektal kanser (KRK) tüm Dünyada erkekler arasında görülen üçüncü ve kadınlar arasında ikinci sırada en sık görülen kanser türüdür. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), 2018'de kolorektal kanser ile ilgili 1,8 milyon yeni vaka ve 0,8 milyon ölüm bildirmiştir [1, 2]. Ülkemizde ise KRK erkeklerde 4., kadınlarda 3. sırada en sık görülen kanserdir [3].

KRK etiyojisinde genetik ve çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır ve vakaların büyük çoğunluğunu sporadik KRK'ler oluşturmaktadır [4].

Yaşam tarzıyla ilgili birçok faktör, kolorektal kanser ile ilişkilendirilmiştir. Kolorektal kanser ile ilişkilendirilen başlıca faktörler tütün kullanımı, alkol tüketimi, fiziksel hareketsizlik, diyet ve obezitedir. Aslında, diyet, kilo ve egzersiz ile kolorektal kanser riski arasındaki bağlantılar, herhangi bir kanser türü için en güçlü olanlardan bazılarıdır [5].

Kolorektal kanserlerin yaklaşık %25'i çekum ve çıkan kolon, %25'i rektum ve sigmoid kolon, %25'i ise inen kolon ve sigmoid kolonda görülürler [6]. Klinik bulgularda yerleşim yeri ile ilişkili olarak sağ kolon tümörlerinde karın ağrısı, halsizlik, kilo kaybı ve kronik kan kaybına bağlı demiri eksikliği anemisi belirtileri daha çok görülür. Sol kolon tümörlerinde ise dışkılama alışkanlıklarında değişiklikler ve bulantı, kusma gibi kolon tıkanıklığı belirtileri daha sık görülmektedir [7].

KRK tarama yöntemleri ile erken evrede saptanabilen kanserlerdendir. Bu nedenle erken tanı, tedavi başarısında ve sağkalımda en önemli noktadır. Ayrıca tarama programları ile henüz invaziv bir kanser oluşturmamış premalign lezyonlar da saptanabileceği için riskli hastalarda bir kat daha önemlidir [8]. Ülkemizde kolorektal kanser tarama programı ilk kez 2009 yılında sağlık bakanlığınca belirlenmiş ve 2012 yılından bu yana 50-70 yaş arası sağlıklı bireylere 2 yılda bir gaitada gizli kan testi (GGT) ve 10 yılda bir kolonoskopi yapılması

şeklinde uygulanmaktadır [8]. GGK testi gaitada bulunan hemoglobini peroksidaz reaksiyonu ile açığa çıkaran bir testtir, basit ve uygulanabilir olması nedeniyle birinci basamakta da kolaylıkla uygulanabilir bir yöntemdir [9, 10]. Kolonoskopi ile kolon mukozası direkt olarak görülebildiği gibi işlem sırasında biyopsi alınması, polip ve lokal tümörlerin eksizyonunun yapılabilmesi gibi avantajları da mevcuttur [11]. Kolonoskopi KRK tanısı ve taramasında en etkili yöntemidir [12].

KRK tarama programlarını batı toplumlarında yaşayan insanlar yaygın olarak yaptırmasına rağmen ülkemizde tarama programlarına katılım oranı düşüktür. Bu duruma KRK ile ilgili bilgi eksikliğinin olması, doğru olmayan bilgi ve tutumların sebep olduğu ön görülmektedir [13].

Bu çalışmanın amacı; 50-70 yaş arası kişilerin kolorektal kanser belirti ve risk faktörlerine yönelik bilgilerinin ve kolorektal kanser tarama testlerine yönelik bilgi, tutum ve davranışlarını değerlendirmektir.

## Gereç ve yöntem

Çalışma tanımlayıcı kesitsel tipte tasarlandı. Çalışma öncesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 05.01.2021 tarih ve E-60116787-020-4279 sayılı onay alındı. Araştırmaya 2021 Ocak-Şubat tarihleri arasında Genel cerrahi polikliniklerine başvuran, araştırmamıza gönüllü katılmayı kabul eden, 50-70 yaş arası, kolorektal kanser ve kolon polip tanısı olmayan hastalar dahil edildi. Çalışmaya katılanlara demografik özellikler, fiziksel aktivite durumu, sigara ve alkol kullanımı, kendisinde ve ailesinde kanser öyküsü, sağlık kuruluşlarına başvuru sıklıkları ile, literatür taraması sonucunda oluşturulan kolorektal kanser tarama testleri, yapılmaya yerleri, yaptırma durumları, belirti ve risk faktörlerine yönelik sorulardan oluşan 38 maddelik anket formu yüz yüze görüşme tekniğiyle uygulandı.

Veriler SPSS 21.0 (Statistical Package For Social Sciences) paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde

olarak verildi. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare ve Fisher Exact test analizi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alındı.

### Bulgular

Çalışmaya katılan 104 kişinin yaş ortalaması  $56,65 \pm 6,42$  ve %70,2'si (n=71) kadındı.

Katılımcıların demografik özellikleri Tablo 1'de, kolon kanseri belirtileri ve risk faktörlerine ilişkin bilgileri Tablo 2'de yer almaktadır.

Kolon kanseri tarama testlerinden katılımcıların %54,8'i (n=57) hiçbir tarama testini bilemezken, %38,5'i (n=40) kolonoskopi, %27,9'u (n=29) GGK testini, %19,2'si (n=20) Bilgisayarlı tomografi ve %9,6'sı (n=10)

**Tablo 1.** Katılımcıların demografik özellikleri

	n	%
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	73	70,2
Erkek	31	29,8
<b>BMI</b>		
18,5-24,99	18	17,3
25,00-29,99	53	51,0
$\geq 30,00$	33	31,7
<b>Medeni durum</b>		
Evli	93	89,4
Bekar	11	10,6
<b>Eğitim durumu</b>		
İlkokul ve altı	48	46,1
Ortaokul	14	13,5
Lise	18	17,3
Üniversite	24	23,1
<b>Gelir durumu</b>		
Asgari ücret ve altı	54	51,9
Asgari ücret üzeri	50	48,0
<b>Yaşadığı yer</b>		
Kırsal bölge	40	38,4
Kentsel bölge	64	61,5
<b>Kronik hastalık</b>		
Evet	52	50,0
Hayır	52	50,0
<b>Sigara içme</b>		
Evet	26	25,0
Hayır	78	75,0
<b>Ailede kanser öyküsü</b>		
Evet	32	30,8
Hayır	72	69,2
<b>Egzersiz yapma durumu</b>		
Evet	58	55,8
Hayır	46	44,2
<b>Sağlık kuruluşuna başvuru sıklığı</b>		
$\leq$ Yılda bir	36	34,6
Yılda 3-4 kez	45	43,3
Ayda 1 ve daha sık	23	22,1
<b>Tarama testi bilgi kaynakları</b>		
Televizyon/radyo	28	26,9
Kitap/dergi	7	6,7
Sağlık personeli	39	37,5
Aile/akraba	9	8,7
İnternet	26	25,0

**Tablo 2.** Katılımcıların Kolon kanseri belirtileri ve risk faktörlerine ilişkin bilgileri

Belirtiler*	n	%	Risk faktörleri*	n	%
Bilmiyorum	58	55,8	Bilmiyorum	52	50,0
Rektal kanama	31	29,8	Ailede kanser öyküsü	38	36,5
Kabızlık	28	26,9	İleri yaş	22	21,2
Kilo kaybı	19	18,3	Bağırsakta polip	20	19,2
Anemi	18	17,3	Kronik barsak hastalığı	20	19,2
Dışkılama alışkanlıklarında değişiklik	14	13,5	Obezite	14	13,5
İshal	8	7,7	Fiziksel aktivite azlığı	9	8,7
			Kişide kanser öyküsü	7	6,7

\*Birden fazla şık işaretlenmiştir

sigmoidoskopiye bildiği saptandı. Kolon kanseri tarama testleri bilme oranı; eğitim seviyesi yükseldikçe artıyordu ve kentsel bölgede yaşayanlarda kırsal bölgede yaşayanlara göre, asgari ücret üzerinde geliri olanlarda asgari ücret ve altında gelir sahibi olanlara göre ve düzenli fiziksel aktivite yapanlarda yapmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ( $p=0,000$ ,  $p=0,040$ ,  $p=0,004$ ,  $p=0,022$ ).

Kolon kanseri tarama testlerinin hangi yaş aralığında olduğu sorulduğunda; katılımcıların sadece %24,0'ü ( $n=25$ ) 50-70 yaş arasında olduğunu belirtti. Tarama testlerinin yaş aralığını doğru bilme durumu, kentsel bölgede yaşayanlarda kırsal bölgede yaşayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ( $p=0,008$ ).

Kolon kanseri tarama testlerinden GGK testinin nerede ve ne sıklıkla yapıldığı sorulduğunda; %46,2 ( $n=48$ ) kişi testin hangi merkezlerde yapıldığını biliyor, %7,7 ( $n=8$ ) kişide yaptıma sıklığını doğru olarak biliyordu. Katılımcıların GGK testinin yapıldığı yeri bilme durumu ile demografik özellikler arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak GGK testi yaptıma sıklığını bilme oranı; eğitim seviyesi artışı ile, kentsel bölgede yaşayanlarda kırsal bölgede yaşayanlara göre, düzenli fiziksel aktivite yapanlarda yapmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla bulundu ( $p=0,018$ ,  $p=0,022$ ,  $p=0,008$ ).

Kolonoskopi tarama sıklığını ise %12,5 ( $n=13$ ) kişi doğru biliyordu. Kolonoskopi sıklığını bilme oranı eğitim düzeyi arttıkça artıyor ve gelir düzeyi asgari ücret üzerinde olanlarda asgari ücret ve altında olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla bulundu ( $p=0,032$ ,  $p=0,037$ ).

“Kolon kanseri kişinin beslenme tarzı ile ilişkili midir?” sorusuna katılımcıların %57,7'si ( $n=60$ ) evet, %6,7'si ( $n=7$ ) hayır ve %35,7'si de ( $n=37$ ) bilmiyorum olarak cevaplamaktadır. Katılımcılardan üniversite mezunu olan, asgari ücret üzerinde geliri olan ve kentsel bölgede yaşayanlar istatistiksel olarak daha yüksek oranda beslenme tarzının kolon kanseri üzerine etkisi olduğunu belirtmekteydi ( $p=0,000$ ,  $p=0,019$ ,  $p=0,003$ ). Ayrıca kolon kanseri tarama testlerini, GGK tarama yaş aralığını ve GGK tarama sıklığını bilenlerin bilmeyenlere göre kolon kanserinin beslenme ile ilişkili olduğunu belirtmeleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ( $p=0,000$ ,  $p=0,046$ ,  $p=0,042$ ). Yine tarama testlerinin erken tanı sağladığını belirtenler beslenme tarzı ile de ilişkili olduğunu daha yüksek oranda belirtmekteydi ( $p=0,000$ ).

Katılımcıların %19,2'sinin ( $n=20$ ) GGK testini, %8,7'sinin ( $n=9$ ) kolonoskopi yaptırdığı tespit edildi Tablo 3'te GGK testi yaptırmama nedenleri yer almaktadır. Demografik özelliklerden sadece düzenli fiziksel aktivite yapanların yapmayanlara göre GGK testini yaptıma oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ( $p=0,023$ ). Yine kolon kanseri tarama testlerini, GGK testi sıklık ve nerede yapıldığını bilenlerde GGK testini yaptıma durumunu istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksekti ( $p=0,000$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,000$ ).

Katılımcılara kolon kanseri ve tarama testleri hakkında eğitim almayı isteme durumları sorulduğunda; %55,8 ( $n=58$ ) kişi eğitim almak istediklerini belirtirken, %44,2 ( $n=46$ ) kişi herhangi bir eğitim almak istemediğini belirtti. Kişilerin eğitim düzeyi yüksekliği ile ve düzenli fiziksel aktivite yapma durumu ile kolon kanseri ve tarama testleri hakkında eğitim almayı isteme anlamlı farklılık göstermekteydi ( $p=0,016$ ,  $p=0,001$ ).

**Tablo 3.** Katılımcıların GGK yaptırmama nedenleri

	n	%
GGk testi yaptırmakla ilgili bilgisi yok	40	38,5
Hekim tarafından önerilmediği için	16	15,4
Herhangi bir şikayeti olmadığından	11	10,6
Olumsuz sonuçtan korktuğu için	8	7,7
Rahatsız olacağını düşünme	6	5,8
Yaptırmak istememe	3	2,9
Kanser riski olmadığı için	2	1,9

\*Birden fazla şık işaretlenmiştir

### Tartışma

Kolorektal kanser tanısı ve KRK'e bağlı ölüm oranları son yıllarda giderek artış göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde bu artışın sebebi yaşlı nüfusun artması, diyet alışkanlıklarında batılılaşma ve hazır gıda kullanımının artışı, sigara içme, fiziksel aktivitede azalma ve obezite gibi risk faktörlerine bağlanmaktadır [14]. Yeni tedavi modaliteleri ve agresif tedavi yaklaşımlarının kür oranları ve uzun süreli sağkalım üzerine etkisi sınırlıdır. KRK'in uzun süreden beri polipoid bir öncüden geliştiği kabul edildiği için tarama programları bu anlamda çok önemlidir [14]. Etkin tarama yöntemlerinin uygulanması ile KRK sıklığı ve ölüm oranlarının azalacağı yapılan çalışmalarda bildirilmektedir [15]. Bizim çalışmamızda kişilerin kolorektal kanser risk faktörleri ve erken tanısına yönelik bilgi tutum ve davranışları değerlendirilmiş ve KRK bilgi durumlarının yetersiz olduğu ve tarama programlarına düşük oranda katıldıkları saptanmıştır.

Çalışmamızda hastalarımızın %57'sinin beslenme tarzının KRK için bir risk faktörü olduğunu bildikleri görülmektedir, bu durum özellikle şehirde yaşayan, eğitim seviyesi ve gelir durumu yüksek olan hastalar arasında daha fazla saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada katılımcıların %35,9'unun beslenme alışkanlıklarının KRK için bir risk faktörü olduğunu bildiğini göstermektedir [16]. Asya-Pasifik ülkelerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada ise katılımcıların en fazla bildikleri risk faktörlerinin kızartılmış besin tüketmek, sebze ve meyveden fakir beslenmek ve aile öyküsü olduğu görülmektedir [17].

Çalışmamızda katılımcıların yarısının KRK risk faktörlerini bilmediklerini, bilenler arasında ise en fazla bilinen risk faktörünün KRK'li aile

öyküsünün olduğu görüldü. Literatürde yapılan çalışmalarda da aile öyküsünün en fazla bilinen risk faktörü olduğu görülmektedir [16, 18].

Çalışmamızda katılımcıların yarıdan fazlasını KRK belirtilerini bilmedikleri ve bilenler arasında dışkıda kan saptanması %29,8 ve kabızlık %28 ile en fazla bilinen belirtiler olduğu görüldü. Yapılan bir çalışmada KRK için önemli bir belirti olan dışkılama alışkanlıklarındaki değişiklikler katılımcıların hiçbir tarafından bilinmemiş [19], bir başka çalışmada ise katılımcıların %48'i dışkılama alışkanlıklarında değişikli ve %55'i dışkıda kan saptanmasının en sık görülen belirtiler olduğunu belirtmişlerdir [17].

Çalışmamıza katılanların %54,8'inin KRK tarama testlerinden hiçbir tarama testini bilmediği ve bilenler arasında kolonoskopinin %38 ile en sık bilinen tarama testi olduğu görülmüştür. Çalışmamızda KRK tarama testlerini bilme oranının eğitim ve gelir seviyesi ile arttığı, kentsel bölgelerde yaşayanlarda ve düzenli fiziksel aktivitede bulunanlarda daha fazla bilindiği görülmüştür. Ülkemizden yapılan bir çalışmada Katılımcıların %56,2'sinin KRK tarama testleri hakkında bilgi sahibi oldukları görülürken [20], başka bir çalışmada ise bu oranın %6,2 ile oldukça düşük olduğu görülmektedir [19].

Avustralya'dan bildirilen bir çalışmada bireylerin %78'inin KRK tarama testlerini duyduğu ama sadece %15'inin doğru bir şekilde tanımladığı bildirilmektedir [18]. İngiltereden bildirilen bir çalışmada ise KRK tarama testlerini katılımcıların %93,9'unun duyduğu bildirilmektedir [21].

Çalışmamızda katılımcıların %24'ünün KRK tarama testlerinin yapıldığı yaş aralığını doğru bildikleri görülmüş ve tarama testlerinin yaş

aralığını doğru bilme durumunun kentsel bölgede yaşayanlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum kentsel bölgelerde yaşayanlarda medya ve duyurular ile bilgilendirmelerin daha fazla olması neticesinde olmuş olabilir. Nitekim çalışmamızda katılımcıların KRK taramaları ile ilgili bilgi edinme kaynaklarının büyük oranda medya ve internet üzerinden olması bu bulguyu desteklemektedir. Ülkemizde Aydın bölgesinde yapılan bir çalışmada katılımcıların %17,2'sinin 50 yaş üstü kişilere KRK taraması yapılması gerektiğini bildirdikleri görülmektedir. Bu çalışmada katılımcıların %28,3'ünün sağlık çalışanlarından bilgi edindiği, %70 oranında medya ve arkadaş çevresinden bilgi edindikleri görülmektedir [19].

Çalışmamızda katılımcıların %46,2'sinin GGK testinin hangi merkezde yapıldığını ve sadece %7,7'sinin ne sıklıkta yapıldığını doğru bildikleri görülmüştür. GGK testi yaptırmayı sıklığını bilme durumlarının eğitim seviyesi yüksek, kentsel bölgelerde yaşayan ve düzenli fiziksel aktivite yapanlar arasında daha fazla olduğu görülmektedir. Ülkemizde 3. Basamak bir sağlık merkezine başvuranlar arasında yapılan bir çalışmada katılımcıların %14,8'inin GGK testini, %56,5'inin rektosigmoidoskopi ve kolonoskopi tetkikini, %15,2'sinin tomografiyi duyduğu, ancak %13,5'inin bu yöntemleri duymasına rağmen yöntemler hakkında bir fikrinin olmadığı görülmüştür [20]. Ankarada yapılan bir çalışmada ise katılımcıların %80,6'sının GGK testini duyduğunu göstermektedir [16]. 50-74 yaş grubu 1013 katılımcının değerlendirildiği bir çalışmada ise katılımcıların GGK testini duyma oranları %48, kolonoskopi tetkikini duyma oranları ise 35,3 saptanmıştır [22]. Bizim çalışmamızda katılımcıların %12,5'inin kolonoskopi tetkikini doğru bildikleri ve %8,7'sinin kolonoskopi yaptırdığı saptanmıştır. Çalışmamızda kolonoskopi bilme durumlarının eğitim düzeyi ve gelir düzeyi yüksek olanlar arasında daha fazla olduğu görülmektedir.

Çalışmamıza katılanların sadece %19,2'sinin GGK testi yaptırdığı ve yaptırmayanların %38,5'inin GGK testi ile ilgili bilgisi olmadığı için yaptırmadıklarını göstermektedir. Kanadanın tüm eyaletlerinde yapılan geniş volümlü bir çalışmada kolorektal kanser tarama oranı %55,2, GGK testi yaptırmama oranı %30, kolonoskopi ve/veya sigmoidoskopi yaptırmama oranı ise %37

saptanmıştır [23]. Amerika'da 50-74 yaş grubu kişilerde yapılan bir çalışmada GGK testi oranı %38, herhangi bir KRK tarama testi yaptırmama oranı %66 saptanmıştır [22]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda bizim çalışmamızla benzer şekilde KRK tarama testi yaptırmama oranları oldukça düşüktür. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi refakatçileri arasında yapılan bir çalışmada katılımcıların %94'ünün son 10 yıl içinde bir tarama testi yaptırmadıkları bildirilmiştir [24]. 3. Basamak bir sağlık merkezine başvuran 50-70 yaş grubu kişilerde katılımcıların sadece %18,3'üne herhangi bir KRK tarama testi yapıldığı, yapılanlar arasında ise %77 ile GGK testinin en fazla yapılan yöntem olduğu görülmüştür [20].

Çalışmamızda katılımcıların %55,8'inin KRK ve tarama testleri hakkında eğitim almak istedikleri görülmektedir. Özellikle eğitim düzeyi yüksek ve düzenli fiziksel aktivite yapanlar arasında bu durumun daha fazla olduğu görülmektedir. Çalışmamızda tarama testlerini yaptırmamama nedenlerinin başında kişilerin testlerle ilgili bilgisinin olmaması ve doktor tarafından önerilmediği için yapılmadığı görülmektedir. Aydın bölgesinde yapılan bir çalışmada da çalışmamızla benzer şekilde kişilerin bilgi eksikliği ve doktor tavsiyesi olmadığı için tarama yaptırmadıkları görülmüş ve tarama yaptırmamanın önündeki en büyük engelin bilgi eksikliği ve bu nedenle kişinin kendini risk altında görmemesi olarak saptanmıştır [19].

Araştırmamızın tek bir şehirde, 3. Basamak bir hastanede ve sınırlı sayıda bireyle yapılması ve bu nedenle topluma genellenememesi kısıtlılıkları arasındadır. Ancak çalışmamız yüz yüze görüşme şeklinde yapılarak kişilerin kolon kanseri ve tarama testleri hakkındaki farkındalıklarını da artırır niteliktedir.

Sonuç olarak, çalışmamıza katılanlar arasında KRK ve KRK tarama yöntemleri ile ilgili bilgi düzeylerinin ve yaptırmama oranlarının yetersiz olduğu ve bilgisi olanların da daha çok sağlık çalışanları, internet ve medya üzerinden bilgi edindikleri görülmüştür. Bu nedenle sağlık çalışanları olarak KRK tarama programları hakkında bilgilendirmeler yaparak ve medyayı etkin ve doğru kullanarak kişilerin bilgi düzeylerinin artırılabilceği görüşündeyiz.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

## Kaynaklar

1. El Kinany K, Huybrechts I, Kampman E, et al. Concordance with the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations for cancer prevention and colorectal cancer risk in Morocco: a large, population-based case-control study. *Int J Cancer* 2019;145:1829-1837. <https://doi.org/10.1002/ijc.32263>
2. Colorectal cancer statistics. World Cancer Research Fund 2018. Available at: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/colorectal-cancer-statistics>. Accessed April 13, 2021
3. Özdoğan M. Türkiye Kanser İstatistikleri 2020. Erişim adresi: <https://www.drozdogan.com/turkiye-kanser-istatistikleri-2020/>. Erişim tarihi 13 Nisan 2021
4. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-1456. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70510-x](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70510-x)
5. Colorectal cancer causes, risk factors, and prevention. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8605.00.pdf>. Accessed April 13, 2021
6. Robbins Temel Patoloji Kumar Abbas Fausto Mitchell 8. Basım, Bölüm 15, Kolorektal Karsinomlar, 2008:623-624.
7. Değerli Ü, Erbil Y. Kolon kanseri. *Cerrahi Gastroenteroloji. Nobel Tıp Kitabevleri*, 2005:191-198.
8. Kolorektal kanser tarama programı ulusal standartları. Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/kolorektal-kanser-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html>. Erişim tarihi 23 Nisan 2021
9. Issa IA, Noureddine M. Colorectal cancer screening: an updated review of the available options. *World J Gastroenterol* 2017;23:5086-5096. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i28.5086>
10. Nadel MR, Shapiro JA, Klabunde CN, et al. A national survey of primary care physicians' methods for screening for fecal occult blood. *Ann Intern Med* 2005;142:86-94. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-2-200501180-00007>
11. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM, American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009;104:739-750. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.104>
12. Sonnenberg A, Delcò F, Inadomi JM. Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2000;133:573-584. Available at: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00007>. Accessed May 08, 2021
13. Genç Z, Yalçınöz Baysal H. Birinci basamağa başvuran bireylerin kolorektal kansere yönelik sağlık inançlarının gaitada gizli kan testi yaptırma durumlarına etkisi. *Sağlık ve Toplum*. 2020;30:90-97. Erişim adresi: <https://app.trdizin.gov.tr/makale/TXpnM05qTXhNUT09/birinci-basamağa-basvuran-bireylerin-kolorektal-kansere-yonelik-saglik-inanclarinin-gaitada-gizli-kan-testi-yaptirma-durumlarına-etkisi>. Erişim tarihi 09 Mayıs 2021
14. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primer* 2015;1:15065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.65>
15. Lieberman D. Kolon kanseri tarama ve izleme tartışmaları. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;2:265-272. Erişim adresi: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-kolon-kanseri-tarama-ve-izleme-tartismalari-56581.html>. Erişim tarihi 23 Nisan 2021
16. Vaizöğlü Acar S, Turhan T, Temel F, et al. Birinci basamakta 50 yaş ve üzeri bireylerde kolorektal kanser ile ilişkili olabilecek bazı faktörlerin ve gaitada gizli kan tetkikine uyumun değerlendirilmesi. *Türk Geriatri Derg* 2010;13:79-86. Erişim adresi: <https://app.trdizin.gov.tr/makale/TVRFNE9ERXINZz09/birinci-basamakta-50-yas-ve-uzeri-bireylerde-kolorektal-kanser-ile-iliskili-olabilecek-bazi-faktorlerin-ve>. Erişim tarihi 18 Mayıs 2009
17. Koo JH, Arasaratnam MM, Liu K, et al. Knowledge, perception and practices of colorectal cancer screening in an ethnically diverse population. *Cancer Epidemiol* 2010;34:604-610. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2010.05.013>
18. Christou A, Thompson SC. Colorectal cancer screening knowledge, attitudes and behavioural intention among Indigenous Western Australians. *BMC Public Health* 2012;12:528. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-528>
19. Şahin NŞ, Üner BA, Aydın M, ve ark. Aydın merkez ilçede kolorektal kanser taramasına ilişkin bilgi, tutum ve engeller. *Türkiye Aile Hekim Derg* 2015;19:37-48.
20. Pirincci S, Benli C, Okyay P. Patients admitted to tertiary health care center colorectal cancer screening program awareness study. *TAF Prev Med Bull* 2015;14:209-214. <https://doi.org/10.5455/pmb.1-1398327138>
21. Ritvo P, Myers RE, Paszat L, Serenity M, Perez DF, Rabeneck L. Gender differences in attitudes impeding colorectal cancer screening. *BMC Public Health* 2013;13:500. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-500>
22. Walsh JME, Salazar R, Kaplan C, Nguyen L, Hwang J, Pasick RJ. Healthy colon, healthy life (colon sano, vida sana): colorectal cancer screening among Latinos in Santa Clara, California. *J Cancer Educ* 2010;25:36-42. <https://doi.org/10.1007/s13187-009-0007-z>

23. Singh H, Bernstein CN, Samadder JN, Ahmed R. Screening rates for colorectal cancer in Canada: a cross-sectional study. CMAJ Open 2015;3:149-157. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20140073>
24. Eşer İ, Khorshid L, Güneş ÜY, Zaybak A. Sağlıklı bireylerde kanser risk faktörleri. E.Ü. Hemşirelik Yüksek Okulu Derg 2007;23:13-22.

**Teşekkür:** Katkılarından dolayı Aslı Sıla Aydınlık, İlknur Kocaman, Havva Şevval Şenol ve Rabia Ay'a teşekkür ederiz.

**Etik onayı:** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22/12/2020 tarih ve 01 sayılı kurul kararıyla onay alınmıştır.

#### **Yazarların makaleye olan katkıları**

S.Y. ve N.E. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. Teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü S.Y. ve N.E. tarafından yazılmış, S.Y. ve N.Y. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.



## Psychometric properties of the revised Turkish version of the cancer patients needs questionnaire for parents of children with cancer

*Kanserli çocukların ebeveynleri için kanserli hasta gereksinimleri soru formunun Türkçe revize versiyonunun psikometrik özellikleri*

Elif Bilsin Kocamaz, Gülçin Özalp Gerçeker, Kamile Akça, Murat Bektaş

Gönderilme tarihi:20.04.2021

Kabul tarihi:26.05.2021

### Abstract

**Purpose:** This study aimed to evaluate the Turkish validity and reliability of the revised version of the Cancer Patients Needs Questionnaire (rCPNQ-T) for parents whose children with cancer.

**Materials and methods:** This methodological study conducted on 142 parents of children with cancer in Turkey's southeast region. Data were collected with sociodemographic form and the rCPNQ-T.

**Results:** The parents' average age was 33.2±6.9 and most of them were a mother. Their children's average age was 6.1±3.6, 72.5% diagnosed with acute lymphocytic leukemia (ALL). According to expert opinions, the content validity index was found to be 0.87, the total Cronbach's  $\alpha$  coefficient of the questionnaire was 0.94, and the Cronbach's  $\alpha$  coefficient of the sub-dimensions was ranged from 0.77 to 0.92.

**Conclusion:** The validity and reliability analyses showed that the rCPNQ-T is a valid and reliable measurement questionnaire, accepted as 4 dimensions (informational, emotional, psychosocial, and practical needs) and 26 items. This scale can be used to determine the parents' needs of children with cancer.

**Key words:** Validity, reliability, cancer, need, parent.

Bilsin Kocamaz E, Özalp Gerçeker G, Akça K, Bektaş M. Psychometric properties of the revised turkish version of the cancer patients needs questionnaire for parents of children with cancer. Pam Med J 2021;14:734-741.

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı kanserli çocukların ebeveynleri için kanserli hasta gereksinimleri soru formu revize versiyonunun (rKHGSF-T) Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmasını yapmaktır.

**Gereç ve yöntem:** Metodolojik çalışma, Türkiye'nin güneydoğu bölgesinde kanserli çocuğa sahip 142 ebeveyn ile yapıldı. Veriler sosyodemografik form ve rCPNQ-T ile toplandı.

**Bulgular:** Ebeveynlerin yaş ortalamasının 33,2±6,9 ve çoğunun anne olduğu belirlendi. Çocukların yaş ortalamasının 6,1±3,6 ve %72,5'inin akut lenfositik lösemili (ALL) olduğu saptandı. Uzman görüşlerine göre soru formunun kapsam geçerlilik indeksinin 0,87, anketin toplam Cronbach's  $\alpha$  katsayısının 0,94, alt boyutlarının Cronbach's  $\alpha$  katsayısının ise 0,77-0,92 arasında olduğu saptandı.

**Sonuç:** Geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasına göre rCPNQ-T'nin, 4 alt boyut (bilgi, duygusal, psikososyal ve uygulama gereksinimi) ve 26 madde olarak geçerli ve güvenilir bir soru formu olduğu belirlenmiştir. Bu ölçme anketi kanserli çocukların ebeveynlerinin gereksinimlerini belirlemek için kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Geçerlilik, güvenilirlik, kanser, gereksinim, ebeveyn.

Bilsin Kocamaz E, Özalp Gerçeker G, Akça K, Bektaş M. Kanserli hasta gereksinimleri soru formu revize versiyonunun Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Pam Tıp Derg 2021;14:734-741.

Elif Bilsin Kocamaz, Ass. Prof. Pediatric Nursing Department, Gaziantep University Health Science Faculty, Gaziantep, Turkey, e-mail: elifbilsin-86@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-3507-0266) (Corresponding Author)

Gülçin Özalp Gerçeker, Assoc. Prof. Pediatric Nursing Department, Dokuz Eylül University Nursing Faculty, İzmir, Turkey, e-mail: gulcinozalp@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-2229-616X)

Kamile Akça, Research Ass. Pediatric Nursing Department, Gaziantep University Health Science Faculty, Gaziantep, Turkey, e-mail: kamileakca@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-2833-8754)

Murat Bektaş, Assoc. Prof. Pediatric Nursing Department, Dokuz Eylül University Nursing Faculty, İzmir, Turkey, e-mail: muratbektas35@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-3327-8204)

## Introduction

Having a child with cancer can lead to negative consequences for family structure, mother, father, and siblings. Families who care for cancer patients face many difficulties in the cancer diagnosis and treatment process [1, 2]. Parents experience distress and increase their care burden as they care for sick children and maintain family balance [1]. Parents need information, emotional, practical, physical, and psychosocial support during this crisis. In the studies conducted, it was determined that the parent's information and emotional needs were higher [3]. In a study, the needs of parents were cost difficulties (23%), psychosocial adjustment (18%), psychological distress (14%), and impact in family dynamics (12%) [4]. Parents mostly need information about the child's disease, prognosis, treatment, side effects of treatment, and caregiving problems. Parents need information during the diagnosis and treatment of childhood cancers [5], and also worry about mental and physical problems caused by cancer treatment in their children treated for cancer [6].

Cancer can negatively affect the quality of life of family members who care for cancer patients in many ways, especially psychologically. Parents of children with cancer experience more anxiety and depression [7]. Stress and side effects of treatment caused by cancer in children cause emotional and social problems in children and family members. In general, parents adapt to their child's cancer, but some families experience posttraumatic stress disorder [8]. If the stress levels of individuals who care for cancer patients are not controlled, they may be at risk for physical and mental health problems [9]. Family needs should be assessed to help the emotional difficulties of family members who care for cancer patients [10]. These requirements should be evaluated regularly throughout the process [5]. Assessment of parent's supportive care needs is very important in planning interventions that best meet these needs. Caregivers who care for cancer patients have an important role at every stage of the disease. They should be included in treatment and the assessment of the needs of patients with cancer [9]. This study aimed to evaluate the Turkish validity and reliability of the revised version of the Cancer Patients Needs

Questionnaire (rCPNQ-T) for parents whose children with cancer.

## Materials and methods

### Study design and participants

This methodological study conducted between January 2019 and January 2020 on parents of children with cancer at a large, tertiary care center in Turkey's southeast region. There are two clinics in this hospital, adult and pediatric oncology units. These clinics have 72 beds. Parents who wanted to participate in the study and had children with cancer were included in the study. One hundred and forty-two parents of children with cancer who met the study criteria constituted the sample. At least 5 or 10 individuals are recommended per measurement tool item in the measurement tool development studies [11]. For this reason, the sample size of the study was determined as five times each item in the questionnaire. Study participants recruited using convenience sampling; the researchers gave information about the study and reviewed the written informed consent from parents. If the parent agreed to participate, he/she filled the rCPNQ-T. The rCPNQ-T administered to 10 parents for the face validity, these parents excluded from the sampling.

### Data collection tools

**The sociodemographic form:** It consisted of questions about the parent and his/her children with cancer such as age, education, gender, children's diagnosis, and hospital stay time.

**Revised Version of the Cancer Patients Needs Questionnaire (rCPNQ):** Ji et al. [3] conducted the reliability of the rCPNQ at Chinese parents of children with cancer. It resulted in a 6-dimension, 8-factor, 29-items. They excluded some items and dimensions. As a result, the tool had four dimensions; emotional needs (EN), practical needs (PrN), informational needs (IN) and psychosocial needs (PyN), and 26 items. There are five items in the IN dimension, ten items in the EN dimension, three items in the PrN dimension, and eight items in the PyN dimension. The measurement was the questionnaire for each item ranging from 1 to 5

(1=no need/not applicable or already satisfied; 5=extremely high need for help). Cronbach's  $\alpha$  was  $\geq 0.74$  for each factors; IN ( $\alpha=0.88$ ,  $\lambda=3.48$ ), EN ( $\lambda=7.31$ ) factor 1 ( $\alpha=0.93$ ), factor 1 ( $\alpha=0.85$ ), PrN ( $\alpha=0.90$ ,  $\lambda=2.48$ ), PyN ( $\lambda=5.22$ ) factor 2 ( $\alpha=0.88$ ) and factor 2 ( $\alpha=0.74$ ) [3].

The rCPNQ obtained from Ji who permitted Turkish validity and reliability. Two language experts translated the revised version of the rCPNQ into Turkish. The researchers reviewed the two translations and obtained a single Turkish version. Other language expert back translated the rCPNQ-T into English. The researchers reviewed and compared it with the English version to verify the content of the items.

The Turkish and English versions of the rCPNQ were sent to the ten experts including a pediatric oncologist (n=2), pediatric hematologist (n=2), pediatric oncology nurse specialist (n=3), PhD in Pediatric Nursing (n=3). They reviewed items as follows; 1=needs many changes/inappropriate, 2=needs a few changes, 3=appropriate, 4=highly appropriate). Their opinions measured with the content validity index (CVI) for each item and the overall scale. After giving the scale the final state, the rCPNQ-T administered to 10 parents for the face validity. All items were understandable by parents.

### Data analysis

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 24.0 software used to evaluate the data. The CVI used to analyze the experts' opinions and determined by Lawshe Method. The descriptive statistics (percentage and mean) also used. The normality of the questionnaire scores tested with the Shapiro-Wilk normality test. Whether data and sample size are suitable for factor analysis evaluated by Kaiser-Meyer Olkin's coefficient (KMO) and the Bartlett test. Confirmatory factor analysis (CFA) used for if the items and dimensions explain the structure of the questionnaire. The fit of the model was evaluated with fit indices, Pearson's chi-square ( $X^2$ ), root-mean-square error of approximation (RMSEA), degree of freedom (df), goodness of fit index (GFI), normal fit index (NFI), Incremental Fit Index (IFI), Relative Fit Index (RFI), comparative fit index (CFI), and Tucker-Lewis Index (TLI) were investigated as the fit

indices. The reliability coefficients calculated to determine the reliability of the questionnaire and dimensions. Cronbach  $\alpha$  was accepted as  $\geq 0.70$ . Both halves of Cronbach's alpha values with the split-half method, the Guttman's split-half and the Spearman-Brown coefficients and the correlation between two halves evaluated. The item-total score correlation coefficient was evaluated; bivariate correlation analysis was conducted between factors. The significance level accepted as  $p < 0.05$  for this study.

Approval was obtained from Gaziantep University Clinical Research Ethics Committee and Gaziantep University where this study was conducted before the study commenced. Consent was obtained from the children who participated in the study and their parents.

## Results

### Sample characteristics

The parents' average age was  $33.2 \pm 6.9$ , 81% (n=115) were mother, 82.4% (n=117) had a high school degree or lower, 67.6% (n=96) had lower income, and 90.8% (n=129) had another child. The children's average age was  $6.1 \pm 3.6$ , 72.5% (n=103) diagnosed with Acute lymphocytic leukemia (ALL), 69% (n=98) stayed hospital for 1-2 weeks, and all of them received chemotherapy treatment (Table 1).

### Content validity

Ten experts provided their opinions about the questionnaire items. They rated each item ranging from 1 to 4. Based on the expert opinions, the CVI was 0.87 (ranged from 0.70 to 1.00 for items).

### Construct validity

#### CFA

To perform factor analysis, the KMO test performed if the sample size should be sufficient and distributed normally. In this study, KMO's coefficient was 0.881, the Bartlett test  $X^2$  value was 2313.242, these results were found to be significantly at an advanced level ( $p=0.001$ ), showed that the sample size was good and the data was normally distributed.

According to the CFA results, the fit indices were  $X^2=531.067$ ,  $df=287$ ,  $X^2/df=1.850$ ,

**Table 1.** Sample characteristics

<b>Descriptive characteristics</b>	<b>X±SD (min-max)</b>	
<b>Parents' age</b>	33.2±6.9 (18-54)	
<b>Child's age (year)</b>	6.1±3.6 (0.4-15)	
<b>Parents' gender</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Mother	115	81
Father	27	19
<b>Parents' education</b>		
≤ high school degree	117	82.4
> high school degree	25	17.6
<b>Income status</b>		
Lower	96	67.6
Moderate-High	46	32.4
<b>Have another child</b>		
Yes	129	90.8
No	13	9.2
<b>Child's gender</b>		
Girl	58	40.8
Boy	84	59.2
<b>Child's diagnosis</b>		
Acute lymphocytic leukemia (ALL)	103	72.5
Acute myelocytic leukemia (AML)	11	7.7
Solid tumor	28	19.7
<b>Elapsed time after diagnosis</b>		
1-6 week	30	21.1
7-12 week	20	14.1
>13 week	92	64.8
<b>Hospital stay time</b>		
1-2 week	98	69
3-4 week	14	9.9
>5 week	30	21.1
<b>Chemotherapy treatment time</b>		
1-4 week	30	21.1
5-8 week	14	9.9
9-12 week	10	7
>13 week	88	62
<b>Relapsed</b>		
Yes	5	3.5
No	137	96.5

RMSEA=0.078, GFI=0.79, NFI=0.78, RFI=0.75, IFI=0.88, TLI= 0.87, CFI=0.88. The RMSEA below 0.08, the division of the chi-square value by the df should be smaller than 5, and the other fit indices must be close or greater than 0.90 [12]. The factor loadings of the dimension of the informational needs ranged from 0.65

to 0.77, the dimension of the emotional needs ranged from 0.63 to 0.83, the dimension of the psychosocial needs ranged from 0.53 to 0.78, and the factor loadings of the dimension of the practical needs ranged from 0.66 to 0.84 (Figure 1).

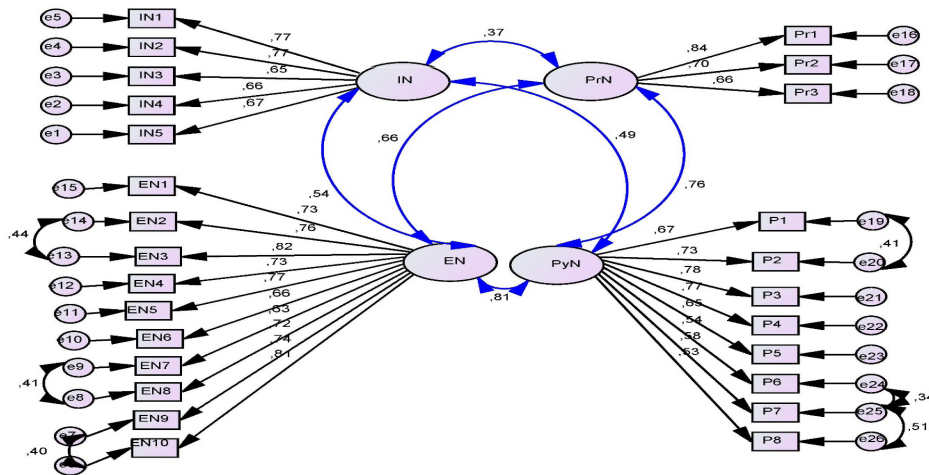


Figure 1. Factor loadings

**Reliability analyses**

Reliability coefficients calculated to determine the reliability of the resulting factors. Cronbach’s  $\alpha$  of the total questionnaire was 0.94, dimensions of the questionnaire ranged from 0.77 to 0.92. Both halves of Cronbach’s  $\alpha$  values with the split-half method, the Guttman’s split-half, and the Spearman-Brown coefficients, and the correlation between two halves were above 0.70 (Table 2). The item total score correlation coefficient ranged from 0.41 to 0.75.

**Correlations between the questionnaire and dimensions scores**

Correlations between the questionnaire and dimensions were determined between from 0.315 to 0.923 ( $p < 0.01$ ) (Table 3).

**Discussion**

Evaluation of the methods and techniques used in research with a measurement tool that thought to be precise and accurate called validity. There are many methods to measure the validity of a measuring tool. The content and construct validity used in this study. The CVI must be greater than 0.62 according to Lawshe table [13]. Based on the expert opinions, the content validity of the rCPNQ-T is statistically significant.

In the construct validity of the questionnaire CFA analysis performed. The KMO coefficient was perfect and acceptable (perfect=0.90, very good=0.80, moderate=0.60-0.70 and bad=0.50). The Bartlett test used for data normality, higher result indicated significant [14]. The CFA is a

method that tests the relationships between variables through a model [15]. The CFA results in this study determined that 26 items of the questionnaire represented at a significance level of  $p < 0.001$  in four dimensions. The items and four dimensions constituted the original structure of the questionnaire, the CFA loads were determined to be above 0.50. According to the fit indices, the 4-factor model was well fit, although the goodness-of-fit indexes was a slightly lower.

Reliability is the consistency between independent measurements of a quality that desired to measure. There are different methods of determining reliability. Cronbach’s alpha coefficient determines the internal consistency and homogeneity of the items. If the Cronbach alpha coefficient is  $> 0.90$ , the scale is perfectly reliable. The reliability coefficients calculated in this study. Cronbach’s  $\alpha$  of the total questionnaire was 0.94, dimensions of the questionnaire ranged from 0.77 to 0.92. Both halves of Cronbach’s alpha values with the split-half method, the Guttman’s split-half, and the Spearman-Brown coefficients, and the correlation between two halves were above 0.70 that showed a strong and significant relationship. According to these results, the questionnaire was determined to have high reliability.

In the Chinese version of the questionnaire resulted in a 6-dimension, 8-factor, 29-item survey. Each factors of the scale had Cronbach’s  $\alpha \geq 0.74$ ; informational needs ( $\alpha = 0.88$ ,  $\lambda = 3.48$ ), emotional needs ( $\lambda = 7.31$ ) factor 1 ( $\alpha = 0.93$ ), factor 2 ( $\alpha = 0.85$ ), practical

**Table 2.** Results of the reliability analyses of the questionnaire and dimensions

Total scale and dimensions	Cronbach $\alpha$	First half of cronbach $\alpha$	Second half of cronbach $\alpha$	Spearman brown	Guttman split-half	Correlation between two halves	M $\pm$ SD (min-max)
Total scale	0.94	0.89	0.90	0.87	0.87	0.78	84.5 $\pm$ 23.6 (26-130)
Informational needs	0.83						18.6 $\pm$ 24.1 (5-25)
Emotional needs	0.92						30.9 $\pm$ 11.2 (10-50)
Practical needs	0.77						9.5 $\pm$ 3.4 (3-15)
Psychological needs	0.87						25.4 $\pm$ 8.4 (8-40)

**Table 3.** Correlation matrix between factors

Factors	1	2	3	4	5
1. Total questionnaire	-				
2. Dimension of the informational needs		.642**			
3. Dimension of the emotional needs					
4. Dimension of the practical needs					
5. Dimension of the psychological needs					

\*\*p<0.001

needs ( $\alpha=0.90$ ,  $\lambda=2.48$ ), psychosocial needs ( $\lambda=5.22$ ) factor 1 ( $\alpha=0.88$ ) and factor 2 ( $\alpha=0.74$ ). They excluded some items. As a result, the tool had four dimensions; EN, PrN, IN and PyN and 26 items. There are 5 items in the IN dimension, 10 items in the EN dimension, 3 items in the PrN dimension, and 8 items in the PN dimension (3). In this study, it observed that the Cronbach alpha coefficient is higher than the Chinese version. As the result of the analyzes, the rCPNQ-T was accepted as 4 dimensions and 26 items (the IN dimension=5 items, the EN dimension=10 items, the PrN dimension=3 items, and the PN dimension=8 items).

The item-total score correlation coefficients ranged from 0.41 to 0.75 in this study, should be at least 0.30 and positive, showed that items in the scale are correlated with the scale and items effectively, and measures the fact to be measured adequately [16]. Correlations between the questionnaire and dimensions were determined between from 0.315 to 0.923 ( $p<0.01$ ). It indicated that the factors were able to discriminate the dimensions.

The parents of children with cancer expressed the strongest needs for emotional and psychological in Turkey. In China, they expressed the strongest needs for informational and emotional [3]. Parents need informational, emotional, practice, physical, and psychosocial support [17, 18]. Meeting these needs through this rCPNQ-T can help these families in better control and treatment of their children's condition. Assessment of parent's needs is very important in planning interventions that best meet these needs. Therefore, nurses should be sensitive to the unmet needs of caregivers and provide the support they need.

Consequently the rCPNQ-T was accepted as four dimensions and 26 items (the IN dimension=5 items, the EN dimension=10 items, the PrN dimension=3 items, and the PyN dimension=8 items). It was determined that the rCPNQ-T was valid and reliable to measure emotional, practical, informational, and psychosocial needs for help.

There are some difficulties and limitations in this study. These are that parents who have problems with cancer diagnosis and treatment do not want to participate in the

research, the questionnaire has no cut-off point, and the questionnaire is in a different culture and language. In addition, as in the Chinese version, the test-retest could not be done in this study because the children were discharged immediately. The comparison could not be made due to the lack of adaptation of rCPNQ-T by different cultures. For this reason, the discussion section was insufficient.

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

## References

1. Jones BL. The challenge of quality care for family caregivers in pediatric cancer care. *Semin Oncol Nurs* 2012;28:213-220. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2012.09.003>
2. Given BA, Given CW, Sherwood P. The challenge of quality cancer care for family caregivers. *Semin Oncol Nurs* 2012;28:205-212. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2012.09.002>
3. Ji Q, Currin McCulloch JA, Zhang A, Streeter CL, Jones BL, Chen Y. Assessing the needs of parents of children diagnosed with cancer in China: a psychometric study developing a needs assessment tool. *J Pediatr Oncol Nurs* 2018;35:6-15. <https://doi.org/10.1177/1043454217723862>
4. Kohlsdorf M, Costa Junior ÁL. Psychosocial impact of pediatric cancer on parents: a literature review. *Paideia* 2012;22:119-129. <https://doi.org/10.1590/S0103-863X2012000100014>
5. Kilicarslan Toruner E, Akgun Citak E. Information-seeking behaviours and decision-making process of parents of children with cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2013;17:176-183. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2012.03.001>
6. Carlsson T, Kukkola L, Ljungman L, Hovén E, von Essen L. Psychological distress in parents of children treated for cancer: an explorative study. *PLoS One* 2019;14:e0218860. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218860>
7. Wikman A, Mattsson E, von Essen L, Hovén E. Prevalence and predictors of symptoms of anxiety and depression, and comorbid symptoms of distress in parents of childhood cancer survivors and bereaved parents five years after end of treatment or a child's death. *Acta Oncol* 2018;57:950-957. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1445286>
8. Kearney JA, Salley CG, Muriel AC. Standards of psychosocial care for parents of children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:632-683. <https://doi.org/10.1002/pbc.25761>

9. Glajchen M. Physical well-being of oncology caregivers: an important quality-of-life domain. *Semin Oncol Nurs* 2012;28:226-235. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2012.09.005>
10. Northouse LL, Katapodi MC, Schafenacker AM, Weiss D. The impact of caregiving on the psychological well-being of family caregivers and cancer patients. *Semin Oncol Nurs* 2012;28:236-245. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2012.09.006>
11. Boateng GO, Neilands TB, Frongillo EA, Melgar Quiñonez HR, Young SL. Best practices for developing and validating scales for health, social, and behavioral research: a primer. *Front Public Heal* 2018;6:149. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00149>
12. Schreiber JB, Nora A, Stage FK, Barlow EA, King J. Reporting structural equation modeling and confirmatory factor analysis results: a review. *J Educ Res* 2006;99:323-338. <https://doi.org/10.3200/JOER.99.6.323-338>
13. Gilbert GE, Prion S. Making sense of methods and measurement: Lawshe's content validity index. *Clin Simul Nurs* 2016;12:530-531. <https://doi.org/10.1016/j.ecns.2016.08.002>
14. Johnson RB, Christensen L. Educational research: Quantitative, qualitative, and mixed approaches. 5th ed. SAGE Publications, 2014;485.
15. Salkind NJ, eds. Encyclopedia of research design. Thousand Oaks, CA: SAGE Publications, Inc.; 2010. <https://doi.org/10.4135/9781412961288>
16. Heale R, Twycross A. Validity and reliability in quantitative studies. *Evid Based Nurs* 2015;18:66-67. <https://doi.org/10.1136/eb-2015-102129>
17. Koohkan E, Yousofian S, Rajabi G, Zare Farashbandi F. Health information needs of families at childhood cancer: a qualitative study. *J Educ Health Promot* 2019;8:246. [https://doi.org/10.4103/jehp.jehp\\_300\\_19](https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_300_19)
18. Motlagh ME, Mirzaei Alavijeh M, Hosseini SN. Information needs assessment among parents of children with cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2019;20:1865-1870. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.6.1865>

### Author contributions

Concept, Design, Supervision, Resources and Materials-E.B.K.; Data Collection and/or Processing-E.B.K. and G.Ö.G.; Analysis and/or Interpretation-M.B.; Literature Search--E.B.K. and G.Ö.G.; Writing Manuscript--E.B.K. and G.Ö.G.; Critical Review-E.B.K. and G.Ö.G.

**Ethics committee approval:** Institutional review board approval was granted and the study was reviewed and approved by the Gaziantep University Clinical Research Ethics Committee at the study center (date:04.07.2018 and decision no:2018/164).



# Doku tiplendirme laboratuvarına gönderilmiş olan örneklerde HLA antijenlerinin dağılımının araştırılması

## Study of HLA antigen distributions in samples sent in a tissue typing laboratory

Ergun Mete

Gönderilme tarihi:27.05.2021

Kabul tarihi:01.06.2021

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Doku Tipleme Laboratuvarına başvuran kişilerde HLA sınıf I ve sınıf II allel sıklığının belirlenmesi ve HLA genotipleme sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamızda toplam 1903 kişinin verileri incelenmiş ve HLA sınıf I ve II allel sıklığı hesaplanmıştır. HLA A, B ve DRB1 allelleri tüm örneklerde, HLA C ve DQB1 allelleri 493 kişide çalışılmıştır. Değerlendirmeye alınmış olan kişilerin %57,4'ü erkek, %42,3'ü kadındır. Tam kan örneklerinden genomik DNA izolasyonu otomatize sistem (EZ1 Advanced, QIAGEN, Hilden, Almanya) kullanılarak yapılmıştır. HLA allellerinin belirlenmesi PCR-SSO (sequence specific oligonucleotide) yöntemi ile Luminex 200 sistemi (Luminex, Austin, ABD) kullanılarak yapılmıştır.

**Bulgular:** En sık tespit ettiğimiz HLA A allelleri HLA-A\*02 (%22,3), HLA-A\*24 (%17,1) ve HLA-A\*03 (%10,5) şeklinde sıralanmıştır. En sık görülen HLA-B allelleri; HLA-B\*35 (%16,3), HLA-B\*51 (%15,2) ve HLA-B\*44 (%8,3) olarak tespit edilmiştir. HLA-C allelleri; HLA-C\*04 (%19,1), HLA-C\*07 (%16,0) ve HLA-C\*12 (%15,0) olarak tespit edilmiştir. HLA-DRB1 allelleri; HL-DRB1\*11 (%19,9), HLA-DRB1\*04 (%17,7) ve HLA-DRB1\*15 (%10,5), HLA-DQB1 allelleri; HLA-DQB1\*03 (%40,9), HLA-DQB1\*05 (%25,7) ve HLA-DQB1\*06 (%18,3) olarak saptanmıştır.

**Sonuç:** Bulgularımız ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla tanımlanan HLA antijenleri ile karşılaştırıldığında bazı farklılıklarla beraber büyük ölçüde uyumludur. Bu çalışma bölgemizdeki HLA allel frekans verilerine ve HLA çeşitliliğinin belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Transplantasyon, HLA, sınıf I, sınıf II.

Mete E. Doku tiplendirme laboratuvarına gönderilmiş olan örneklerde HLA antijenlerinin dağılımının araştırılması. Pam Tıp Derg 2021;14:742-746.

### Abstract

**Purpose:** In this study, it was aimed to determine the frequency of HLA class I and class II alleles and to evaluate the results of HLA genotyping in people who applied to the Health Research and Application Center Tissue Typing Laboratory.

**Material and method:** In our study, the data of 1903 patients were examined and the HLA class I and II allele frequencies were calculated. HLA A, B and DRB1 alleles were studied in 1903 individuals, HLA C and DQB1 alleles were studied in 493 individuals. 57.4% of the subjects were male and 42.3% were female. Genomic DNA isolation from whole blood samples was performed using an automated system (EZ1 Advanced, QIAGEN, Hilden, Germany). For the determination of HLA alleles, PCR-SSO (sequence specific oligonucleotide) method and Luminex 200 system (Luminex, Austin, USA) were used. PCR-SSO (sequence specific oligonucleotide) method was used to identify HLA alleles.

**Results:** The most common HLA-A alleles were HLA-A\*02 (22.3%), HLA-A\*24 (17.1%), and HLA-A\*03 (10.5%). The most common HLA-B alleles were HLA-B\*35 (16.3%), B\*51 (15.2%), and B\*44 (8.3%). HLA-C alleles; HLA-C\*04 (19.1%), HLA-C\*07 (16.0%), and HLA-C\*12 (15.0%). HLA-DRB1 alleles; HLA-DRB1\*11 (19.9%), HLA-DRB1\*04 (17.7%), and HLA-DRB1\*15 (10.5%). HLA-DQB1 alleles; HLA-DQB1\*03 (40.9%), HLA-DQB1\*05 (25.7%), and HLA-DQB1\*06 (18.3%).

**Conclusion:** Our findings are mostly consistent with some differences when compared with HLA antigens identified in other studies conducted in our country. This study will contribute to the HLA allele frequency data and the determination of HLA diversity in our region.

**Key words:** Transplantation, HLA, class I, class II.

Mete E. Study of HLA antigen distributions in samples sent in a tissue typing laboratory. Pam Med J 2021;14:742-746.

## Giriş

Günümüzde transplantasyonların artan bir sıklıkta yapılması nedeniyle doku grubu tayinlerinin önemi artmaktadır. İnsan majör doku uyumu kompleksi (MHC)'ne insan lökosit antijeni (HLA) genleri denir. HLA'yı kodlayan gen bölgesi, insanda 6. Kromozomun kısa kolu üzerinde bulunur [1].

MHC (majör doku uyumu kompleksi), bağışıklık ile ilgili fonksiyonları olan ve olmayan molekülleri kodlayan çeşitli bir gen grubudur. HLA'lar, insan MHC bölgesi tarafından ifade edilen glikoproteinlerdir [2].

Majör doku uygunluk kompleksi (MHC) molekülleri ya da diğer adıyla insan lökosit antijenleri (HLA) T hücrelerine antijen sunup onları aktive eden ve T hücre aracılı immün yanıtın yönünü belirleyen hücre yüzey molekülleridir. Bu moleküller özgünlüğü yüksek olmayan ve self antijen yabancı antijen ayrımı yapamayan moleküllerdir. Antijene özgün immün yanıt oluşmasında özgünlüğü oluşturan faktör HLA molekülü değil T hücrelerinin kendisidir [3].

HLA, kodlanan proteinlerin özelliklerine göre Sınıf I, II, III olarak alt bölgelere ayrılır. Doku uygunluk antijenleri olarak adlandırılan Sınıf I ve II proteinleri T hücrelerine antijen sunumundan sorumludurlar. Doku atılımını belirleyenler Sınıf I (HLA- A, B, C) ve sınıf II (HLA-DP, DR, DQ) molekülleri olarak tanımlanmıştır [4, 5].

HLA allellerinin frekansları, farklı popülasyonlar arasında önemli farklılıklar gösterir. HLA çeşitliliği, bireyler arasında önemli immünolojik farklılıklara neden olur. HLA gen bölgesi yüksek oranda polimorfik bir bölge olup, bugüne kadar sınıf I HLA alleleri 21903 ve sınıf II alleleri 8136 olmak üzere toplam 30,522 HLA alleli bildirilmiştir ve bu sayı artmaya devam etmektedir [6].

HLA sınıf I moleküllerinin görevi virüsler, tümör antijenleri gibi intrasitoplazmik antijenleri CD8+ sitotoksik T hücrelerine sunmaktır. Sınıf II molekülleri ise endositozla alınan bakterileri CD4+ yardımcı T hücrelerine sunar [3].

HLA molekülleri organizmanın en polimorfik genlerinin yer aldığı dev bir kompleks olan HLA(MHC) gen bölgesinde kodlanır. Yüksek polimorfizm özeliğine ek olarak, kodominant kalıtım göstermesi ve bu genlerdeki

mutasyonların devam ediyor olması toplumdaki bireyler arasında immünolojik olarak yüksek düzeyde çeşitlilik oluşmasına neden olmaktadır. Bunun evrimsel olarak önemi dünya üzerindeki yaşamın kesintisiz olarak devam etmesini sağlamaktır. Ancak diğer taraftan yaratılan bu immünolojik çeşitlilik bireyler arasında enfeksiyonlarla mücadelede ve otoimmün-alerjik hastalıklara yakınlıkta önemli farklar oluşmasına neden olmaktadır [7, 8].

Ek olarak, belirli HLA allellerine sahip bireyler arasında bazı hastalıkların daha yüksek prevalansa sahip olduğu tespit edilmiştir. HLA-B27 Ankilozan spondilit ile HLA-B51 Behçet hastalığı ile ve HLA-DQ2/DQ8 çölyak hastalığı ile ilişkilidir [9-11]. HLA molekülleri ayrıca aşılarda geliştirilmesi ve etkinliğini etkiler ve transplantasyonun sonuçlarında belirleyici bir rol oynar. Organ/doku nakli planlanan alıcı-vericiler için HLA-A,B ve DR lokus allellerinin tiplendirilmesi gerekir. Hemopoetik kök hücre naklinde bu lokus sayısının arttığı (HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ gibi) görülür [12].

Bu çalışmada 2013-2018 yılları arasında Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Doku Tipleme Laboratuvarı tarafından test edilen bireylerde HLA allel sıklığının belirlenmesi ve HLA genotipleme sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve yöntem

Bu çalışma retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmamızda toplam 1903 kişinin sonuçları incelenmiş ve HLA sınıf I ve II allel sıklığı hesaplanmıştır. HLA A, B ve DRB1 alleleri tüm örneklerde, HLA C ve DQB1 alleleri 493 kişide çalışılmıştır. Değerlendirmeye alınmış olan kişilerin %57,4'ü erkek, %42,3'ü kadındır. Tam kan örneklerinden genomik DNA izolasyonu otomatize sistem (EZ1 Advanced, QIAGEN, Hilden, Almanya) kullanılarak yapılmıştır. HLA allellerinin belirlenmesi PCR-SSO (sequence specific oligonucleotide) yöntemi ile Luminex 200 sistemi kullanılarak yapılmıştır. (Luminex, Austin, ABD). SSO yöntemi ile genellikle bir HLA lokusunun PCR ile çoğaltılmasını takiben alellere özgün olan oligonukleotidler kullanılarak bu çoğalmış DNA segmenti ile özgün oligonukleotidlerin katı bir ortam üzerinde hibridizasyon sonucunda bireyin hangi HLA allelini taşıdığı gösterilmiş olur.

Çalışma için, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onayı alınmıştır.

### Bulgular

En sık tespit ettiğimiz HLA-A allelleri HLA-A\*02 (%22,3), HLA-A\*24 (%17,1) ve HLA-A\*03 (%10,5) şeklinde sıralanmıştır. En sık görülen HLA-B allelleri; HLA-B\*35 (%16,3), B\*51 (%15,2) ve B\*44 (%8,3) olarak, HLA-C

allelleri; HLA C\*04 (%19,1), C\*07 (%16,0) ve C\*12 (%15,0) olarak tespit edilmiştir. HLA sınıf-I allellerinin dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

HLA-DRB1 allelleri; HLA-DRB1\*11 (%19,9), HLA-DRB1\*04 (%17,7) ve HLA-DRB1\*15 (%10,5), HLA-DQB1 allelleri; DQB1\*03 (%40,9), DQB1\*05 (%25,7) ve DQB1\*06 (%18,3) olarak saptanmıştır. HLA sınıf-II allellerinin dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** HLA sınıf-I allellerinin dağılımı

HLA-A	%	HLA-B	%	HLA-C	%
A*01	8,6	B*04	0,03	C*01	4,4
A*02	22,3	B*07	4,8	C*02	2,9
A*03	10,5	B*08	3,0	C*03	6,8
A*11	8,8	B*12	0,09	C*04	19,1
A*13	0,03	B*13	4,4	C*05	3,5
A*14	0,03	B*14	1,9	C*06	8,3
A*23	2,9	B*15	4,3	C*07	16,0
A*24	17,1	B*18	5,9	C*08	2,5
A*25	0,6	B*22	0,03	C*11	0,7
A*26	6,4	B*24	0,03	C*12	15,0
A*29	2,4	B*27	2,1	C*13	0,3
A*30	4,6	B*32	0,03	C*14	4,3
A*31	2,2	B*33	0,03	C*15	9,3
A*32	4,8	B*34	0,03	C*16	4,4
A*33	2,4	B*35	16,3	C*17	1,7
A*34	0,1	B*37	0,9	C*18	0,4
A*37	0,03	B*38	5,6	C*43	0,1
A*51	0,03	B*39	1,8	C*52	0,2
A*60	0,03	B*40	4,0		
A*62	0,03	B*41	1,8		
A*66	0,4	B*42	0,03		
A*68	5,0	B*44	8,3		
A*69	0,7	B*45	0,3		
A*74	0,06	B*46	0,4		
		B*47	0,09		
		B*48	0,8		
		B*49	3,4		
		B*50	2,6		
		B*51	15,2		
		B*52	3,7		
		B*53	0,6		
		B*54	0,3		
		B*55	3,2		
		B*56	0,7		
		B*57	1,3		
		B*58	1,8		
		B*73	0,2		

**Tablo 2.** HLA sınıf II allellerinin dağılımı

DRB1	%	DQB1	%
DRB1*01	6,6	DQB1*02	12,2
DRB1*02	0,09	DQB1*03	40,9
DRB1*03	7,1	DQB1*04	2,6
DRB1*04	17,7	DQB1*05	25,7
DRB1*05	0,2	DQB1*06	18,3
DRB1*06	0,09	DQB1*10	0,1
DRB1*07	7,5	DQB1*15	0,1
DRB1*08	1,7	DQB1*16	0,1
DRB1*09	1,1		
DRB1*10	2,0		
DRB1*11	19,9		
DRB1*12	1,6		
DRB1*13	9,6		
DRB1*14	7,6		
DRB1*15	10,5		
DRB1*16	6,7		
DRB1*17	0,03		
DRB1*26	0,03		
DRB1*78	0,03		

## Tartışma

Bu çalışmada en sık tespit ettiğimiz HLA-A allelleri HLA-A\*02 (%22,3), HLA-A\*24 (%17,1) ve HLA-A\*03 (%10,5) şeklinde sıralanmıştır.

Pala ve ark. [13] Trakya bölgesinde yaptıkları çalışmalarında bizim çalışmamızdakine benzer şekilde en sık rastlanan alleli A\*02 (%20,5) olarak bulmuşlardır. Bununla birlikte 2. sıklıkla buldukları A\*11 (%13,3) alleli bizim çalışmamızda çok daha düşük oranda (%8,8) bulunmuştur. Adana'da yapılan bir diğer çalışmada ise; en sık tespit edilen HLA-A allelleri HLA-A2 (%29,5), HLA-A1 (%21,8) ve HLA-A3 (%17,7) şeklinde sıralanmıştır [14]. Bu grubun 2.sıklıkla buldukları HLA-A1 (%21,8) bizim çalışmamıza göre (%8,6) oldukça yüksek orandadır.

Kayhan ve ark.'nın [15] yaptığı çalışmada ise HLA-A gruplarında en sık görülen allellerin HLA-A\* 02, 24, 11 olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın HLA-A\*11 allelinin görülme sıklığının bizim HLA11 sonucuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Ayrıca çalışmamızda ki A\*02, A\*24, A\*03 sıralamasının, A lokus antijenleri için daha önce toplumumuzla ilgili yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmektedir [16-20].

Bu çalışmada en sık görülen HLA-B allelleri; HLA-B\*35 (%16,3), B\*51 (%15,2) ve B\*44 (%8,3) diğer çalışmaların çoğu ile uyumlu olmasına karşın Pala ve ark. [13] yaptıkları çalışmada B\*07 (%8,1) allelinin daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Bizim çalışmamızda ise B\*07 allelinin görülme sıklığı %4,8'dir.

Çalışmamızda HLA-DRB1 allelleri; HLA-DRB1\*11 (%19,9), HLA-DRB1\*04 (%17,7) ve HLA-DRB1\*15 (%10,5) olarak bulunmuştur. HLA-DRB1 sonuçları diğer çalışmalarla genel olarak uyumlu olmasına karşın yine Pala ve ark.'nın [13] sonuçlarının farklı olduğu görülmektedir. Pala ve ark. [13] HLA-DRB1\*13 (%13,3) allelini 2. sıklıkla bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda bu allel daha düşük orandadır (%9,6). Bu farklılıkların genetik nedenlerle olabileceğini düşünmekteyiz.

HLA-C ve HLA-DQ sonuçlarımız diğer çalışmalarla uyumludur.

Sonuçlarımız ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda tanımlanan HLA antijenleri ile karşılaştırıldığında bazı farklılıklar göstermesine karşın büyük ölçüde uyumluydu. Çalışmamızın sonuçlarının bölgemizdeki HLA allel frekans verilerine ve HLA çeşitliliğinin belirlenmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bizim verilerimizin ve diğer ulusal verilerin birlikte değerlendirilmesi doku uyumluluğunun çok önemli olduğu kemik iliği donör seçiminin kolaylaştırması açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca daha ileri HLA polimorfizmleri ve antropolojik çalışmalara katkıda bulunabilir. HLA allel frekanslarını daha iyi anlamının ulusal transplantasyon stratejilerinin oluşturulmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

#### Kaynaklar

1. Yılmaz M. Histocompatibility antigens. Archives Medical Review Journal 2014;23:8-13. <https://doi.org/10.17827/aktd.79536>
2. Abbas KA, Andrew HL, Pillai S. Cellular and molecular immunology. Philadelphia: Saunders Elsevier: 2007.
3. Wiecek M, Abualrous ET, Sticht J, et al. Major Histocompatibility Complex (MHC) class I and MHC class II proteins: conformational plasticity in antigen presentation. Front Immunol 2017;8:292. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00292>
4. Shiina T, Hosomichi K, Inoko H, Kulski JK. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. J Hum Genet 2009;54:15-39. <https://doi.org/10.1038/jhg.2008.5>
5. Montgomery RA, Tatapudi VS, Leffell MS, Zachary AA. HLA in transplantation. Nat Rev Nephrol 2018;14:558-570. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0039-x>
6. Nomenclature for factors of the HLA system. Available at: <http://hla.alleles.org/nomenclature/index.html>. [Date last updated: March 2021] Accessed April 15, 2021
7. Özbolat G, Dündar Yenilmez E, Tuli A. İnsan lökosit antijenleri, yapı ve işlevleri. Archives Medical Review Journal 2014;23:387-397. <https://doi.org/10.17827/aktd.97054>
8. Goldberg AC, Rizzo LV(2015). MHC structure and function – antigen presentation. Part 1. Einstein (Sao Paulo) 2015;13:153-156. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082015RB3122>
9. Xi Y. HLA and associated important diseases. IntechOpen: 2014. <https://doi.org/10.5772/57022>
10. Yalçın B. Major doku uygunluk kompleksi (MHC) molekülleri: genel özellikleri ve hastalıklarla ilişkisi. Türkderm 2013;47:12-17. <https://doi.org/10.4274/turkderm.47.s2>
11. Tye Din JA, Galipeau HJ, Agardh D. Celiac disease: a review of current concepts in pathogenesis, prevention, and novel therapies. Front Pediatr 2018;6:350. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00350>
12. Bodis G, Toth V, Schwarting A. role of Human Leukocyte Antigens (HLA) in autoimmune diseases. Rheumatol Ther 2018;5:5-20. <https://doi.org/10.1007/s40744-018-0100-z>
13. Pala FS, Tabakçioğlu K, Algüneş Ç, Kurt Ömürlü İ. Trakya'da yaşayan popülasyonun HLA-A, B ve DR sıklığı yönünden değerlendirilmesi ve balkan popülasyonları ile akrabalığının gösterilmesi. Trakya Üniv Tıp Fak Derg 2008;25:189-195.
14. Etiz P. Bölgemizdeki HLA (Human Lökosit Antijenleri) dağılımı. Yüksek Lisans Tezi. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, 2009.
15. Kayhan B, Kurtoglu EL, Taskapan H, et al. HLA-A, -B, -DRB1 allele and haplotype frequencies and comparison with blood group antigens in dialysis patients in the East Anatolia region of Turkey. Transplant Proc 2013;45:2123-2128. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.03.034>
16. Patiroğlu T, Işık N, Öter H. Kayseri yöresinde doku antijenleri (HLA). Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 1993;3:137-138.
17. Balkan E, Yaşar E, Doğan H. The diagnosis of human leukocyte antigen class I and class II allele in Eastern Anatolia Region. Van Tıp Derg 2019;26:162-166. 2019. <https://doi.org/10.5505/vtd.2019.42042>
18. Yeğin O. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ve kontrollarda HLA antijenleri. Akdeniz Üniv Tıp Fak Dergisi 1988;2:131-137.
19. Ersoy Ş. Türk popülasyonunda doku grupları (HLA). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1980;23:79-83.
20. Akman B. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi doku tiplene laboratuvarına başvuran bireylerin insan lökosit antijen (HLA) allellerinin ve haplotiplerinin frekansları. Yüksek Lisans Tezi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, İzmir, 2016.

**Etik kurul onayı:** Çalışma için, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 27 Mayıs 2021 tarih ve 55651 sayılı kararı ile etik onayı alınmıştır.

Bu makale 2018 yılında Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi'nde düzenlenen "I. Uluslararası Sağlık ve Yaşam Bilimleri Kongresi (IHSLC 2018)"nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.



# İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) uygulanan infertil kadınlarda gebelik başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi

*Evaluation of factors influencing pregnancy success rate in infertile women who underwent intracytoplasmic sperm injection (ICSI)*

Ümit Çabuş, Nazlı Çil, Cihan Kabukçu

Gönderilme tarihi:19.03.2021

Kabul tarihi:22.06.2021

## Öz

**Amaç:** Çalışmamızın amacı, yardımcı üreme tekniği olarak intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu uygulanan infertil kadınlarda gebelik başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesidir.

**Gereç ve yöntem:** Ocak 2018 ve Aralık 2020 tarihleri arasında, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu uygulanan, tek ve taze embriyo transferinin yapıldığı toplam 283 infertil hastaya ait 325 siklus çalışmaya dâhil edildi. Hastaların yaşı, vücut kitle indeksleri, infertilite nedenleri, kaç adet oosit toplandığı ve maturasyon oranı, embriyo transfer günü endometriyal kalınlık, embriyonun kalitesi ve kaçınıcı gün transfer edildiği belirlendi. Ayrıca hastaların Anti-Müllerian Hormon (AMH), bazal FSH, LH, estradiol (E2) düzeyleri, Human Chorionic Gonadotropin (hCG) uygulandığı gün E2 ile progesteron (P) düzeyleri ve gebelik sonuçları değerlendirildi.

**Bulgular:** Gebelik oluşan sikluslarda (n:141), oluşmayan sikluslara (n:184) kıyasla kadın yaşı ( $31,57\pm 4,33$  vs.  $32,95\pm 5,55$ ,  $p=0,015$ ), bazal FSH seviyesi ( $7,51\pm 4,30$  vs.  $8,23\pm 3,64$ ,  $p=0,005$ ), AMH ( $2,99\pm 2,39$  vs.  $2,70\pm 3,19$ ,  $p=0,002$ ), elde edilen oosit sayısı ( $11,54\pm 6,87$  vs.  $9,81\pm 7,61$ ,  $p=0,003$ ), MII oosit sayısı ( $9,55\pm 6,2$  vs.  $7,57\pm 5,91$ ,  $p=0,001$ ), embriyo kalitesi ( $\chi^2=13,46$ ,  $p<0,001$ ) ve 5. gün embriyo transfer oranı ( $\chi^2=15,40$ ,  $p<0,0001$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. VKİ, bazal E2 seviyesi, hCG günü E2 ve p seviyesi, ET günü EMK, oosit maturasyon indeksi ve total pgressif motil sperm sayısı açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ). İnfertilite nedenlerinin gebelik oluşumuna etkisi değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark olmadığı izlendi.

**Sonuç:** ICSI uygulanan infertil kadınlarda gebelik başarısını öngörmeye en önemli prognostik faktörler maternal yaş, embriyo kalitesi ve transfer günüdür.

**Anahtar kelimeler:** İnfertilite, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu, embriyo kalitesi, gebelik.

Çabuş Ü, Çil N, Kabukçu C. İnterasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) uygulanan infertil kadınlarda gebelik başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2021;14:748-759.

## Abstract

**Purpose:** The aim of our study is to evaluate the factors affecting pregnancy success rate in infertile women who underwent intracytoplasmic sperm injection as an assisted reproductive technique.

**Materials and methods:** Between January 2018 and December 2020, 325 cycles of 283 infertile patients who underwent intracytoplasmic sperm injection and a single fresh embryo transfer were included in the study. Age of patients, BMI, causes of infertility, number of collected oocytes and maturation rate, endometrial thickness on embryo transfer day, quality of embryo and transfer day were determined. In addition, anti-Müllerian Hormone, basal FSH, LH, estradiol (E2) levels and E2 and progesterone (P) levels on the day of Human Chorionic Gonadotropin (hCG) administration and pregnancy outcomes were evaluated.

**Results:** Age of women ( $31.57\pm 4.33$  vs.  $32.95\pm 5.55$ ,  $p=0.015$ ), basal FSH level ( $7.51\pm 4.30$  vs.  $8.23\pm 3.64$ ,  $p=0.005$ ), AMH ( $2.99\pm 2.39$  vs.  $2.70\pm 3.19$ ,  $p=0.002$ ), number of oocytes obtained ( $11.54\pm 6.87$  vs.  $9.81\pm 7.61$ ,  $p=0.003$ ), number of MII oocytes ( $9.55\pm 6.2$  vs.  $7.57\pm 5.91$ ,  $p=0.001$ ), embryo quality ( $\chi^2=13.46$ ,  $p<0.001$ ) and embryo transfer rate on fifth day ( $\chi^2=15.40$ ,  $p<0.0001$ ) were found to be statistically significant in cycles resulting in a pregnancy (n:141) compared to nonsuccesful cycles (n:184). BMI, basal E2 level, E2 and p levels on hCG day, EMT on ET day, oocyte maturation index and total progressive motile sperm count were not significantly different between the groups ( $p>0.05$ ). When the effects of infertility causes on pregnancy succes rate were evaluated, there was no significant differences between the groups.

**Conclusion:** The most important prognostic factors in predicting pregnancy success rate in infertile women who underwent ICSI are maternal age, embryo quality and transfer day.

Ümit Çabuş, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: [umitcabus@gmail.com](mailto:umitcabus@gmail.com) (<https://orcid.org/0000-0001-5478-5673>) (Sorumlu Yazar)

Nazlı Çil, Dr Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Denizli, Türkiye, e-posta: [ncil@pau.edu.tr](mailto:ncil@pau.edu.tr) (<https://orcid.org/0000-0002-2164-8688>)

Cihan Kabukçu, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: [cihankabukcu@yahoo.com](mailto:cihankabukcu@yahoo.com) (<https://orcid.org/0000-0003-3331-5714>)

**Key words:** Infertility, intracytoplasmic sperm injection, embryo quality, pregnancy.

Cabus U, Cil N, Kabukcu C. Evaluation of factors influencing pregnancy success rate in infertile women who underwent intracytoplasmic sperm injection (ICSI). Pam Med J 2021;14:748-759.

## Giriş

İlk kez 1978 yılında Roberts Edwards ve Patrick Steptoe tarafından uygulanan in vitro fertilizasyon (IVF) yöntemi ile elde edilen gebeliğin canlı doğum ile sonuçlanması, infertilite tedavisinde bir çığır açmıştır [1]. Bu tarihten itibaren yardımcı üreme teknikleri (YÜT) hızla gelişmiş ve bu yöntemler kullanılarak dünya genelinde 8 milyondan fazla bebek doğmuştur [2]. Günümüzde ise ABD ve Avrupa'daki doğumların %1-4,5'i YÜT ile oluşan gebeliklerden oluşmaktadır [3, 4].

Yıllar içinde YÜT olarak tubaya oosit ve sperm transferi (GIFT), zigot transferi (ZIFT) ve embriyo transferi (TET) gibi teknikler denenmiş olsa da günümüzde en sık IVF ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yöntemleri kullanılmaktadır [5]. Bu iki yöntem gonadotropinlerle overyan stimülasyon uygulanması, overyan yanıt ve endometriyal kalınlığın takibi sonrası ovulasyonun tetiklenmesi, transvajinal ultrasonografi eşliğinde oositlerin toplanması, laboratuvar ortamında fertilizasyon ve embriyo kültür işleminin yapılması ve hazırlanan embriyonun transservikal yolla endometriyuma transfer edilmesi gibi bir dizi basamaklar içerir.

Nihai hedefi gebelik elde edilmesi olan bu süreçteki asıl belirleyici nokta ise embriyonun implantasyon aşamasıdır. Embriyo implantasyonu, hem embriyo hem de maternal endometriyumu ilgilendiren karmaşık bir süreçtir ve başlangıç adımları midluteal faz sırasında yaklaşık 4-6 günlük bir aralıkta gerçekleşir. Bu aralık blastokist trofektoderminin endometriyal epitel hücrelerine bağlanabileceği ve sonrasında endometriyal stroma ve vasküler alanları istila etmeye devam edebileceği, endometriyal reseptivitenin en yüksek olduğu olgunlaşma dönemidir [6].

YÜT kullanılarak uygulanan tedavilerle gebelik elde edilmesi ve bu gebeliğin canlı doğumla sonuçlanması birçok değişkene bağlıdır. Bu çalışmanın amacı, tüp bebek ünitemizde, ICSI yöntemi uygulanan infertil hastalarda klinik gebelik başarısına etkisi olabileceği düşünülen

yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), infertilite nedeni, toplanan oosit sayısı ve maturasyon oranı, transfer edilen embriyonun kalitesi, transfer günü endometriyum kalınlığı, antimüllerian hormon (AMH) ve diğer hormon değerleri gibi parametrelerin değerlendirilmesidir.

## Gereç ve yöntem

Ocak 2018 ve Aralık 2020 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezinde, kontrollü overyan stimülasyonu takiben ICSI (Resim 1) uygulanan toplam 283 infertil hastaya ait 325 siklus çalışmaya dâhil edildi. Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onayı alındı. Ayrıca tüm prosedürler Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olacak şekilde uygulandı. Hasta bilgileri, hasta dosyalarından ve hastane kayıt sisteminden elde edildi.



**Resim 1.** İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI). Inverted mikroskop, 20X, Pamukkale Üniversitesi Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezi Arşivi

Hastaların yaşı, vücut kitle indeksleri (VKİ), infertilite nedenleri, toplam oosit, oositlerin maturasyon oranı, transfer edilen embriyonun kalitesi ve transfer günü endometriyal kalınlık (EMK) belirlendi. Ayrıca hastaların Anti-Müllerian Hormon (AMH), bazal folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), estradiol (E2) düzeyleri, Human Chorionic Gonadotropin (hCG) uygulandığı gün estradiol ile progesteron (P) düzeyleri ve gebelik sonuçları değerlendirildi.

Oosit toplama işleminde elde edilen oosit sayılarına göre 1-5 arası oosit grup I, 6-10



arası oosit grup II, 11-15 arası oosit grup III ve  $\geq 16$  oosit ise grup IV olarak gruplandırıldı. ICSI tedavi sikluslarının sonucuna göre hastalar gebelik var ve gebelik yok olarak iki gruba ayrıldı. Transvajinal ultrasonografide bir veya daha fazla gebelik kesesinin varlığı klinik gebelik olarak tanımlandı. Klinik gebelikte kendi içinde üçe ayrıldı. 20. gebelik haftasından önce gebelik kayıpları "abort grubu", gebelik haftası 20 haftayı aşan ve henüz doğum yapmamış olanlar "devam eden gebelik grubu" ve doğumu gerçekleşmiş hastalar ise "doğum grubu" olarak gruplandırıldı. Gebelik testi pozitif olan ancak biyokimyasal gebelik veya ektopik gebelik ile sonuçlanan sikluslar çalışmaya dâhil edilmedi.

### Hastaların infertilite nedenlerine gruplandırılmaları

İnfertilite nedenleri zayıf over yanıtı (ZOY), erkek faktör (EF), tubal faktör (TF), açıklanamayan infertilite (Aİ), anovulatuvar siklus (AOS) ve ZOY+EF olarak gruplandırıldı.

Zayıf over yanıtının tanısında 2010 yılı ESHRE konsensüsünde belirlenen Bologna Kriterleri [İleri anne yaşı ( $\geq 40$ ) veya düşük over rezervi (DOR) için herhangi bir risk faktörü olması, geçmişte DOR öyküsü (klasik bir stimülasyon protokolü ile  $\leq 3$  oosit elde edilmesi) ve anormal over rezervi testi bulunması (toplamda antral follikül sayısının  $< 5-7$  veya AMH değerinin  $< 0,5-1,1$  ng/ml olması] esas alındı. Bu konsensüste belirlenen üç kriterden ikisinin varlığı ile hastalara zayıf over yanıtı tanısı konuldu [7]. Çalışmamızda, toplam antral follikül sayısı ve AMH değeri için cut off değerleri sırasıyla  $\leq 6$  ve  $< 1,0$  ng/ml olarak belirlenmiştir.

Erkek faktör tanısı, 15 gün arayla ve 3 ile 5 günlük cinsel perhiz sonrası verilen 2 farklı spermiogram örneğinin, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2010 semen özellikleri için referans sınırlarına (volume  $\geq 1,5$  mL, konsantrasyon  $\geq 15$  milyon/mL, total sperm sayısı  $\geq 39$  milyon, progresif hareketli sperm sayısı  $\geq \%32$ , canlılık  $\geq \%58$ , ve Kruger'e göre normal morfoloji  $> \%4$ ) göre konuldu [8]. ICSI öncesi spermeler dansite gradient yöntemiyle hazırlandı.

Tubal faktör tanısı, tedavi öncesi histerosalpingografi veya aynı seansta yapılan histeroskopi + laparoskopi ile bilateral tuba anatomisinin bozulduğu ve tubal pasajın olmadığını görülmesi ile konuldu.

Açıklanamayan infertilite tanısı diğer infertilite nedenlerinin dışlanması ile konuldu. Keskin sınırları olmasa da literatürdeki en yaygın açıklanamayan infertilite tanımı olan "normal bir ovulasyon fonksiyonu, normal sperm parametreleri ve en az bir tane işlevsel tuba uterina olmasına rağmen infertilitenin varlığı" esas alındı. [9].

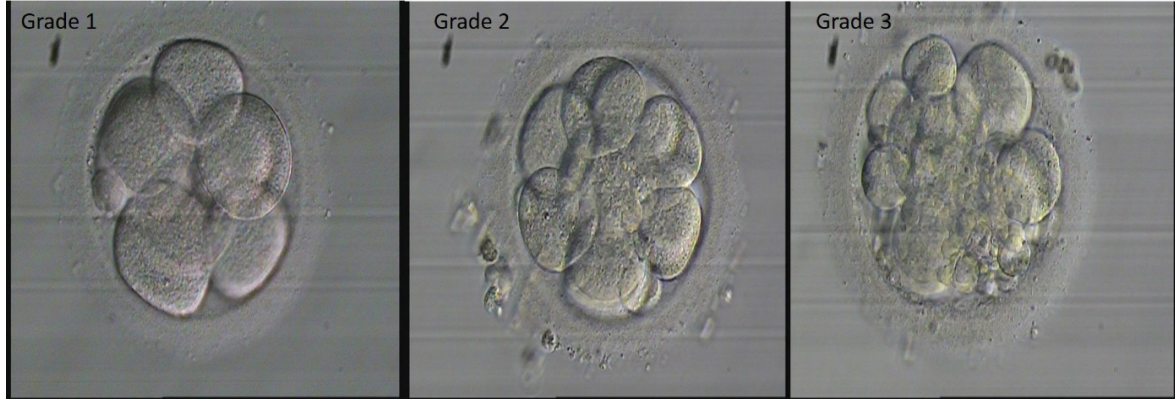
Anovulatuvar siklus tanısı, ultrasonografik bulgularla ovulasyonun olmadığını tespit edilmesi ve menstrüel döngünün midluteal fazında alınan progesteron değerlerinin  $< 3$  ng/ml'den az olması ile konuldu.

### Embriyo kalitesinin derecelendirilmesi

ICSI işlemi sonrası gelişen embriyoların transferi, bu embriyoların sayısı ve kalitesine bağlı olarak 3. veya 5. günde yapılmaktadır. Transfer edilecek embriyo kalitelerinin değerlendirilmesinde *Gardner ve Schoolcraft sınıflaması* kullanıldı [10]. 3. gün embriyoları blastomer sayısı, blastomerlerin simetrisi ve fragmentasyon oranlarına göre derecelendirildiğinde birinci kalite embriyolar; Grade 1, ikinci kalite embriyolar; Grade 2, üçüncü kalite embriyolar; Grade 3 olarak sınıflandırıldı. Beşinci gün embriyoları ise blastosel büyüklüğü, iç hücre kitlesi ve trofoektoderm yapılarına göre derecelendirilerek 4AA, 4AB, 5AA birinci kalite embriyolar, 3AA, 3BB, 3BC ikinci kalite embriyolar ve erken blast (EB) üçüncü kalite embriyolar olarak kabul edildi (Resim 2 ve 3). Transfer edilen tüm embriyolar taze embriyolardı.

### Embriyo transfer tekniği

Serum fizyolojik ve besi yeri ile vajen temizliği yapıldı. Servikal kanal mukusu kanül ile aspire edilerek temizlendi. Seçilen embriyo ya da embriyolar önceki gün hazırlanmış ve gazlanmış bikarbonat tamponlu mediumun içine konularak, yine aynı medium ile yıkanmış Hamilton enjektör yardımıyla yumuşak transfer kateterine steril bir şekilde yerleştirildi. Transfer kateterine yüklenen embriyolar mesane dolu iken transabdominal ultrasonografi eşliğinde, uterin fundusa dokunulmadan, fundusa en az 1 cm uzaklıktaki uterusun üst veya orta kısmındaki alana bırakıldı. Embriyo transfer tekniği olarak 2017 yılında yayınlanan ASRM klavuzu esas alındı [11].



**Resim 2.** Üçüncü gün embriyoların derecelendirilmesi. Inverted mikroskop, 20X, Pamukkale Üniversitesi Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezi Arşivi



**Resim 3.** Beşinci gün embriyoların derecelendirilmesi. Inverted mikroskop, 20X, Pamukkale Üniversitesi Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezi Arşivi

### Endometriyal kalınlık değerlendirmesi

Endometrium görüntülemesi, embriyo transfer günü transvajinal ultrasonografiyle 2 boyutlu olarak, endometriyal kavitenin bütün aksı görünecek şekilde yapıldı. Endometriyal kalınlık ölçümü sagittal planda, kavitenin ön ve arka duvarları arası mesafenin kaviteye dik olacak şekilde 2 kez ölçülmesiyle yapıldı. Ölçümlerin ortalaması kayıt altına alındı. Bütün endometriyal kalınlık ölçümleri aynı cihaz ve aynı hekim tarafından yapıldı.

### Hasta dışlama kriterleri

Dondurulmuş veya birden fazla sayıda taze embriyo transferi yapılan tedavi siklusları çalışma dışı bırakıldı. Servikal kanalı stenotik olan ve zor transfer olarak kabul edilen uygulamalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Ultrasonografi (USG), salin infüzyon sonografi (SİS), histerosalpingografi (HSG) veya histeroskopi (H/S) yöntemleriyle tespit edilen endometrial polip, uterin anomali, uterin fibroid

ve adenomyozis gibi anormal uterin kaviteye neden olan patolojiye sahip hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Ayrıca uterus enstrümantasyonu (dilatasyon ve küretaj (D&C), histeroskopik cerrahi, vb) veya uterin cerrahi (örneğin endometrial kaviteyle ilişkili myomektomi) öyküsü olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Böylece yetersiz uterin kavitenin olduğu, endometriyal kavitenin bütünlüğünün bozulduğu, endometriumun hasarlandığı, reseptivite ve/veya implantasyonu olumsuz etkileyebilecek nedenler dışlandı.

### İstatiksel analiz

Araştırma sonuçlarından elde edilen veriler SPSS 21 (Statistical Package for the Social Sciences versiyon 21, Chicago, IL, USA) paket programı ile değerlendirilmiştir. Analizlerde verilerin tanımlayıcı özellikleri; kategorik veriler için sayı (n) ve yüzde (%), sayısal değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca (minimum ve maksimum değerler) değeri olarak

sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram ve Kolmogorov-Smirnoff Testi ile incelendi. Normal dağılım özelliği göstermeyen iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında non-parametrik yöntem olarak Mann Whitney U testi kullanıldı. İki bağımsız örneklemden elde edilen ortalamalar arasındaki farkın anlamlılığını test etmek için parametrik bir test olan Bağımsız Örneklem T testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Gebeliğe etki eden faktörler çoklu lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmaya tek embriyo transferinin yapıldığı, 283 infertil hastaya ait 325 siklus dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması  $32,33 \pm 5,23$  yıl olarak bulundu. İnfertilite nedeni olarak 92 (%32,5) hastada açıklanamayan infertilite, 41 (%14,5) hastada anovulatuvar siklus, 70 (%24,7) hastada erkek faktör, 61 (%21,6) hastada

zayıf over yanıtı, 11 (%3,9) hastada tubal faktör ve 8 hastada (%2,8) EF+ZOY tanıları mevcuttu. Hastaların ortalama VKİ  $24,96 \pm 4,88$  bulunurken, diğer demografik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Uygulanan toplam 325 ICSI siklusundan 141 siklus sonucunda klinik gebelik (%43,4) elde edilirken, 184 siklus sonucunda ise gebelik elde edilememiştir (%56,6). Ultrasonografik değerlendirme sonucuna göre oluşan gebeliklerden 18 (%12,76) tanesi çoğul gebelikti. Geri kalan 123 (%87,23) gebelikte ise tek fetüs izlendi. Elde edilen gebeliklerden 35'i (%24,82) gebeliğin ilk 20 haftası içinde abortus ile sonuçlanırken, 80 (%56,8) tanesi canlı doğum ile sonuçlanmıştır. 26 (%18,44) gebelik ise hâlen intrauterin devam etmektedir.

Tablo 2'de gebeliğe etkisi olduğu düşünülen prognostik faktörler değerlendirilmiştir. Buna göre gebelik oluşan sikluslarda (n:141), oluşmayan sikluslara (n:184) kıyasla kadın yaşı ( $31,57 \pm 4,33$  vs.  $32,95 \pm 5,55$ ,  $p=0,015$ ), bazal FSH seviyesi ( $7,51 \pm 4,30$  vs.  $8,23 \pm 3,64$ ,

**Tablo 1.** Hastaların demografik verileri ve özellikleri

Hasta sayısı	283
Siklus sayısı	325
Yaş (yıl) (mean $\pm$ SD)	$32,33 \pm 5,23$
Grup I (20-29 yaş)	105 (%32,3)
Grup II (30-39 yaş)	198 (%60,9)
Grup III ( $\geq 40$ yaş)	22 (%6,8)
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	$24,96 (16,16 - 41,02)^a$
<b>İnfertilite nedeni</b>	<b>n (%)</b>
Açıklanamayan	92 (32,5)
Anovulatuvar	41 (14,5)
Erkek faktör	70 (24,7)
Zayıf Over Yanıtı	61 (21,6)
Tubal Faktör	11 (3,9)
ZOY+EF	8 (2,8)
	283
<b>Overyan rezerv değerleri</b>	
AMH ( $\mu$ g/L)	$1,98 (0,01-16,17)^a$
Bazal FSH (IU/L)	$7,08 (1,56-33,97)^a$
Bazal LH (IU/L)	$5,98 (0,83-31,65)^a$
Bazal E2 (IU/L)	$39,6 (5,00-325,0)^a$
TPMSS	$36 (3-103,05)^a$

VKİ: vücut kitle indeksi, AMH: antimüllerian hormon, FSH: folikül stimulan hormon

LH: lütenizan hormon, E2: estradiol, P: progesteron

TPMSS: total progressif motil sperm sayısı

<sup>a</sup> (ortanca / min.-maks.)

**Tablo 2.** Prognostik faktörlerin gebelik başarısına göre analizi

	Gebelik VAR (n=141)		Gebelik YOK (n=184)	p
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
	Ortanca (min.-maks.)	Ortanca (min.-maks.)	Ortanca (min.-maks.)	
Hasta yaşı (yıl)	31,57±4,33	32,95±5,55		<b>0,015*</b>
	31,0 (20,0-45,0)	33,0 (20,0-49,0)		
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26,06±5,40	25,60±4,46		0,814**
	25,20(16,16-41,02)	25,12 (16,94- 40,23)		
Basal FSH (IU/L)	7,51±4,30	8,23±3,64		<b>0,005**</b>
	6,68 (1,56-40,69)	7,61 (2,82-33,04)		
Basal E2 (ng/L)	44,01±24,23	46,81±31,89		0,411**
	40,20 (6,42-189,00)	41,37 (5,50-325,00)		
AMH (µg/L)	2,99±2,39	2,70±3,19		<b>0,002**</b>
	2,40 (0,01-13,85)	1,44 (0,05-16,17)		
hCG günü E2 (ng/L)	1713±889	1529± 892		0,056**
	1656 (145-3000)	1272 (83-3000)		
hCG günü P (µg/L)	0,56±0,42	0,67±0,62		0,119**
	0,46 (0,07-3,06)	0,50 (0,05-5,9)		
ET günü EMK(mm)	11,46±2,59	11,12±2,56		0,146**
	11,46 (6,00-20,00)	10,80 (6,00-19,40)		
Elde edilen oosit sayısı (n)	11,54±6,874	9,81±7,610		<b>0,003**</b>
	10 (2-36)	8 (1-45)		
Elde edilen metafaz II oosit sayısı (n)	9,55±6,20	7,57±5,91		<b>0,001**</b>
	8 (1-32)	6 (1-34)		
Maturasyon indeksi (%)	82,46±18,16	78,59±20,75		0,140**
	85,49 (20,00-100,00)	81,81 (18,18-100,00)		
Elde edilen oosit sayısı, n, (%)				
0-5	29 (%20,6)	59 (%32,1)		
6-10	46 (%32,6)	58 (%31,5)		
11-15	33 (%23,4)	34 (%18,5)		χ <sup>2</sup> =6,04
≥16	33 (%23,4)	33 (%17,9)		0,110***
Embriyo transfer günü				
3. gün	62 (%44,0)	121 (%65,8)		χ <sup>2</sup> =15,40
5. gün	79 (%56,0)	63 (%34,2)		<b>&lt;0,0001***</b>
Embriyo kalitesi				
1. kalite	91 (%64,5)	82 (%44,6)		χ <sup>2</sup> =13,46
2. kalite	33 (%23,4)	60 (%32,6)		<b>0,001***</b>
3. kalite	17 (%12,1)	42 (%22,8)		
TPMSS (x10 <sup>6</sup> )	29,10±22,36	20,45±19,51		0,747**
	24,00 (14,00-41,00)	15,00 (6,00-29,00)		

SS: standard sapma, VKİ: vücut kitle indeksi, AMH: antimüllerian hormon, E2: estradiol, P: progesteron, hCG: human chorionic gonadotropin, ET: embriyo transferi, EMK: endometriyal kalınlık, TPMSC: total progressif motil sperm sayısı,

\* Bağımsız Örneklem T testi

\*\* Mann Whitney U test

\*\*\* Ki-kare test

p değerinin 0,05'ten küçük olması (p<0,05) istatistiksel olarak anlamlıdır. Kalın ve koyu yazılmış değerler istatistiksel olarak anlamlı sonuçları göstermektedir.

$p=0,005$ ), AMH ( $2,99\pm 2,39$  vs.  $2,70\pm 3,19$ ,  $p=0,002$ ), elde edilen oosit sayısı ( $11,54\pm 6,87$  vs.  $9,81\pm 7,61$ ,  $p=0,003$ ), elde edilen MII oosit sayısı ( $9,55\pm 6,2$  vs.  $7,57\pm 5,91$ ,  $p=0,001$ ), embriyo kalitesi ( $\chi^2=13,46$ ,  $p<0,001$ ) ve 5. gün embriyo transfer oranı ( $\chi^2=15,40$ ,  $p<0,0001$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. VKİ ( $p=0,814$ ), bazal E2 seviyesi ( $p=0,411$ ), hCG günü E2 seviyesi ( $p=0,056$ ), hCG günü P seviyesi ( $p=0,119$ ), ET günü EMK ( $p=0,146$ ), maturasyon indeksi ( $p=0,140$ ) ve TPMSS'da ( $p=0,747$ ) her iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Kadın yaşı, VKİ, embriyo transfer günü EMK ve elde edilen oosit sayısı kendi içinde gruplandırılarak değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. İnfertilite nedenlerinin gebelik oluşumuna etkisi değerlendirildiğinde de gruplar arasında anlamlı fark olmadığı ( $p=0,070$ ) görüldü.

Tablo 3'te gösterilen parametrelerin çoklu regresyon analizine göre, sadece kadın yaşı [OR:0,946 (0,901-0,995),  $p=0,03$ ] ve transfer edilen embriyonun kalitesinin gebelik başarısı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olduğu izlendi. Ayrıca 1. kalite embriyo transferi yapılan sikluslarda, 2. kalite embriyo [OR:0,532 (0,312-0,908),  $p=0,021$ ] ve 3. kalite embriyo [OR:0,347 (0,178-0,674),  $p=0,002$ ] transferi edilen sikluslara kıyasla sırasıyla 2 ve 3 kat daha yüksek gebelik oranları elde edildi. VKİ ( $p=0,418$ ), AMH ( $p=0,543$ ), bazal FSH ( $p=0,429$ ), endometriyal kalınlık ( $p=0,751$ ) ve alınan metafaz II oosit sayısı ( $p=0,078$ )'da dâhil olmak üzere diğer düzeltilmiş kovaryantlar, ICSI döngülerinde göreceli gebelik başarısında anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. Klinik gebeliğin elde edildiği ve abort veya canlı doğum ile sonuçlanan sikluslar EMK açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir fark izlenmemiştir ( $p=0,540$ ).

**Tablo 3.** ICSI sonrası gebelik varlığı açısından çoklu lojistik regresyon analizinin sonuçları

	Düzeltilmiş OR (%95 CI)	$p$
Yaş	0,946 (0,901-0,995)	<b>0,030</b>
VKİ	1,021 (0,971-1,073)	0,418
AMH	0,973 (0,889-1,084)	0,543
Basal FSH	0,973 (0,909-1,041)	0,429
Endometriyal kalınlık (mm)	1,015 (0,926-1,112)	0,751
Elde edilen MII oosit	1,040 (0,996-1,086)	0,078
Transfer edilen embriyo kalitesi * (İkinci kalite embriyo)	0,532 (0,312-0,908)	<b>0,021</b>
(Üçüncü kalite embriyo)	0,347 (0,178-0,674)	<b>0,002</b>

VKİ: vücut kitle indeksi, AMH: antimüllerian hormon, FSH: folikül stimulan hormon, OR: odds ratio (tahmini rölatif risk)

\*birinci kalite embriyo (kategorik değişkenlerde) referans alınmıştır.

$p$  değerinin 0,05'ten küçük olması ( $p<0,05$ ) istatistiksel olarak anlamlıdır. Kalın ve koyu yazılmış değerler istatistiksel olarak anlamlı sonuçları göstermektedir.

## Tartışma

Bu çalışmada ICSI uygulanan infertil kadınlarda çeşitli prognostik faktörlerin klinik gebelik başarısına etkilerini değerlendirdik. Çalışmamızın sonuçlarına göre gebelik başarısını öngörmeye en önemli prognostik faktörler maternal yaş, embriyo kalitesi ve transfer günü olarak bulunurken, endometriyal kalınlık ile klinik gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Erken foliküler fazdaki antral folikül sayısı (AFS), FSH, LH, E2 ve İnhibin B değerleri over rezervinin göstergeleridir [12]. AMH, over rezervini gösteren diğer bir güvenilir parametredir

ve YÜT'de kullanışlı araçlardan biridir. AMH değerinin düşük olması stimülasyona yanıtın kötü olmasını öngörmeye, %40-97 sensitivite, %78-92 spesifite, %22-88 pozitif prediktif değere ve %97-100 negatif prediktif değere sahiptir. Ancak gebeliği öngörmeye ne sensitif ne de spesifik olduğu kanıtlanmıştır [13, 14]. Genel olarak kadınlarda, fertilité oranlarındaki düşüş 25-29 yaş arasında %4-8, 30-34 yaş arasında %15-19, 35-39 yaş arası %26-46 ve 40-45 yaş arasında ise %95 kadardır [12]. İnfertilite tedavilerinde de artan yaş ile birlikte overyan stimülasyona alınan yanıt progresif olarak azalır. Bunun yanında oosit kalitesi de azalır. IVF döngülerinde transfer için seçilen

morfolojik olarak normal embriyolar için bile ileri yaş kadınlarda anöploidi prevalansı yüksektir. Bunlara bağlı olarak embriyo implantasyon oranları azalır [15-17]. Farr ve ark. [18] embriyo implantasyonu oluşsa ve ultrasonografik fetal kalp atımları izlense dahi artan yaşla birlikte gebelik kayıplarında artışın olduğunu gösterilmiştir. Yine ABD’de yapılan bir çalışmada canlı doğumla sonuçlanan IVF döngülerinin oranı 35 yaşın altındaki kadınlarda %41,5, 35-37 yaş arası kadınlarda %31,9, 38-40 yaş arası kadınlarda %22,1, 41-42 yaş arası kadınlarda %12,4, 43-44 yaş arası kadınlarda %5 ve 44 yaş üstü kadınlarda %1 olarak tespit edilmiştir [19]. Çalışmamızda gebelik oluşan sikluslarda, oluşmayan sikluslara kıyasla FSH değeri daha düşük, AMH değerleri anlamlı olarak değeri ise daha yüksek bulundu. Ancak bunun ICSI döngülerinde göreceli gebelik başarısında anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını gördük. Ayrıca maternal yaş arttıkça tedavi sikluslarındaki gebelik başarısının anlamlı olarak azaldığını izledik ve maternal yaşın yardımcı üreme tekniklerinde gebelik başarısını öngörmeye önemli bir prognostik faktör olduğu sonucuna ulaştık.

3. gün embriyosunun kalitesini embriyonun blastomer sayısı, blastomerlerin simetrisi ve fragmentasyon oranları belirlerken [20, 21], 5. gün embriyosunda ise kaliteyi blastosel büyüklüğü, iç hücre kitlesi ve trofoektoderm yapıları belirler [10]. Racowsky ve ark. [22] 3. gün embriyolarını morfolojik olarak değerlendirmişler ve sonuç olarak hücre sayısının, fragmentasyon ve asimetri oranının viabiliteyi etkilediğini göstermişlerdir. Embriyo kalitesi, implantasyon başarısında önemli bir rol oynar. Irani ve ark. [23] öploid blastokistlerin seçiminde morfolojik değerlendirmenin kullanılması gerektiğini ve her embriyo için morfolojik ve iç hücre kitle derecelendirmesinin devam eden klinik gebelik oranları için kullanışlı bir prediktör olduğunu belirtmiştir. Yine Bakkensen ve ark. [24] 2019 yılı çalışmalarında blastosel büyüklüğü ve trofoektoderm kalitesinin klinik gebelik ve canlı doğum ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda da yüksek kalitedeki embriyoların transfer edildiği sikluslarda klinik gebelik oranları anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Gebelik oluşan sikluslar kendi içinde değerlendirildiğinde ise 1. kalite embriyo transfer edilen sikluslarda, 2. ve 3. kalite embriyo transfer edilen sikluslara

kıyasla sırasıyla 2 ve 3 kat daha yüksek gebelik oranları elde edildiği izlendi.

Çalışmamızda 5. günde embriyo transferi yapılan tedavi sikluslarında, 3. gün transferi yapılanlara kıyasla daha yüksek klinik gebelik oranları bulundu. Doğal yolla oluşan gebeliklerde embriyo uterotubal bileşkeden 3. günün geç, 4. günün de erken safhalarında geçer. Teorik olarak embriyonun daha geç transferi embriyonun doğal döngüdekine daha yakın bir uterus ortamıyla karşılaşmasına neden olabilir. Ayrıca kültür süresi 2-3 gün daha uzatılırsa embriyonun kendi kendine seçimi, 3. günde embriyonik genomun aktivasyonundan sonra gerçekleşecektir. Böylece embriyolar in vitro blastokist haline gelerek daha yüksek implantasyon potansiyeline sahip olabilirler. Bunu destekler şekilde Milki ve ark. [25] 5. gün embriyosu transferi yapılan sikluslarda, 3. gün embriyosu transferi yapılanlara kıyasla daha yüksek implantasyon ve gebelik oranları bulunmuştur. Bunun 5. günde embriyo seçiminin daha iyi olmasına, gelişmiş embriyo-uterin senkronizasyonuna ve azalmış servikal mukus miktarına bağlı olduğunu belirtmişlerdir. 2016’da yayınlanan Cochrane meta-analizinde de blastokist evresindeki taze embriyo transferinin klivaj safhasındaki embriyo transferine göre daha yüksek canlı doğum (düşük kalitede kanıt) ve klinik gebelik (orta kalitede kanıt) oranlarına sahip olduğunu bildirilmiştir [26]. Ancak 2017 yılında yapılan bir başka sistematik derleme ve meta-analizde ise klivaj safhasındaki embriyo ile blastokist transferinin klinik gebelik oranları açısından birbirlerine üstünlükleri olmadığı gösterilmiştir [27].

Endometriyal reseptivitenin irdelenmesinde ultrasonografik [28-31] ve histeroskopik [32-35] değerlendirmenin yapıldığı klinik yöntemlerin yanı sıra endometriyal sıvı aspiratının [36-40] ve endometriyal doku biopsisinin [41-44] değerlendirildiği histolojik, serolojik ve moleküler birçok çalışma mevcuttur. EMK ölçümü, endometriyal reseptivitenin ultrasonografik göstergelerinden en çok araştırılan parametre olmuştur. Bazı araştırma makalelerinde hCG günü ölçülen endometriyal kalınlık ve total gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiş olsa da [45-47] aksini belirten yayınlar da mevcuttur [48-51]. Örneğin, Holden ve ark.’nın [52], 6331 hastayla yaptıkları çalışmada endometriyal kalınlık artışı

ile gebelik ve canlı doğum oranları arasında olumlu bir ilişki olduğu izlenirken, Zhao ve ark. [53], 3317 siklus ile yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında EMK ile gebelik başarısı arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır. EMK ve gebelik başarısı arasında anlamlı ilişki bulunan bazı çalışmalarda ayrıca endometrium kalınlığı için optimal bir eşik değer belirlenmeye çalışılmıştır. Örneğin Gallos ve ark.'nın [54] 25767 taze embriyo transferini değerlendirerek yaptıkları çalışmada, optimal endometriyal kalınlık eşik değerinin 10 mm ve üzeri olduğunda canlı doğum sayılarının artarken gebelik kayıplarının ise azaldığını göstermiştir. Ancak bu eşik değer çalışmaları arasında farklılıklar göstermektedir ve bir standardizasyonu yoktur [55-57]. Literatürde yapılmış çalışmalarda genellikle EMK, hCG trigger günü ölçülmüş ve gebelik başarısı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Ancak bu dönemdeki endometriyum henüz progesteron etkisine maruz kalmamış ve sekretuar faza girmemiştir. Yani endometriyum embriyo implantasyonuna hazır bir dönemde değildir. Ölçümün endometriyum-embriyo senkronizasyonunun daha yüksek olacağı ET günü yapılmasının EMK ve implantasyon ilişkisini değerlendirmek için daha uygun olacağını düşünmekteyiz. Bu yüzden çalışmamızda EMK, ET günü ölçülmüştür. Yapılan değerlendirme sonucunda ise EMK ile gebelik başarısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ayrıca EMK ile abort veya canlı doğum ile sonuçlanan sikluslar arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Çalışmamıza ait bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Birincisi, bu çalışmanın retrospektif gözlemsel bir çalışma olmasıdır. İkinci kısıtlılık ise çalışmamızda değerlendirilebilen E2 laboratuvar üst değeri 3000 ng/L olması nedeniyle bu değer üstündeki seviyeler belirlenememiştir. Buna bağlı olarak gebelik oluşan sikluslarla, oluşmayan sikluslar arasındaki hCG günü E2 seviyesinde istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmediği düşünüldü. Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri tek merkezde yapılmış olması, uygulanan sikluslar arasında standart değerlendirme ve tedavi yaklaşımının kullanılmasıdır. Diğer güçlü yönleri ise geniş bir zaman dilimi içerisinde, keskin hasta dışlama kriterleriyle ve nispeten fazla siklus sayısı ile yapılmış olmasıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler ışığında ICSI yöntemi uygulanan infertil hastalarda gebelik başarısını öngörmeye en önemli prognostik faktörler maternal yaş, embriyo kalitesi ve transfer günüdür. Ancak embriyo implantasyon basamağı hala çözülememiş bir gizemdir. Bu gizemi aydınlatmak ve başarılı gebelik oranları elde etmek için daha geniş ölçekli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978;312:366. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)92957-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)92957-4)
2. Niederberger C, Pellicer A, Cohen J, et al. Forty years of IVF. *Fertil Steril* 2018;110:185-324.e5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.06.005>
3. Sunderam S, Kissin DM, Zhang Y, et al. Assisted reproductive technology surveillance-United States, 2016. *MMWR Surveill Summ* 2019;68:1-23 <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6804a1>
4. Pinter B, da Silav MO, Bloemenkamp K, Fronteira I, Karro H. Assisted reproductive technologies in european union: findings of the reproductive health report, 2018. Available at: [https://webgate.ec.europa.eu/chafea\\_pdb/assets/files/pdb/2007110/2007110\\_d12-01\\_en\\_ps.pdf](https://webgate.ec.europa.eu/chafea_pdb/assets/files/pdb/2007110/2007110_d12-01_en_ps.pdf). Accepted Feb 24, 2021
5. Pasqualini RS, Quintans CJ. Clinical practice of embryo transfer. *Reprod Biomed Online* 2002;4:83-92. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61920-7](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61920-7)
6. Lessey BA, Young SL. What exactly is endometrial receptivity? *Fertil Steril* 2019;111:611-617. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.009>
7. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011;26:1616-1624. <https://doi.org/10.1093/humrep/der092>
8. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010;16:231-245. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp048>
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril* 2020;113:305-322. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.10.014>
10. Gardner DK, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999;11:307-311. <https://doi.org/10.1097/00001703-199906000-00013>

11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Performing the embryo transfer: a guideline. *Fertil Steril* 2017;107:882-896. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.025>
12. Erden M. Kadınlarda infertilite. In: Günalp GS, ed. *Speroff klinik jinekolojik endokrinoloji ve infertilite*, 9.baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri 2020;973-1027.
13. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, anti-müllerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG* 2005;112:1384-1390. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00670.x>
14. Gnath C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E. Relevance of anti-müllerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod* 2008;23:1359-1365. <https://doi.org/10.1093/humrep/den108>
15. van Rooij IA, Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003;79:482-488. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)04839-2](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)04839-2)
16. Ziebe S, Loft A, Petersen JH, et al. Embryo quality and developmental potential is compromised by age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:169-174. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0412.2001.080002169.x>
17. Hull MG, Fleming CF, Hughes AO, McDermott A. The age-related decline in female fecundity: a quantitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996;65:783-790. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)58214-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)58214-4)
18. Farr SL, Schieve LA, Jamieson DJ. Pregnancy loss among pregnancies conceived through assisted reproductive technology, United States, 1999-2002. *Am J Epidemiol*. 2007;165:1380-1388. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm035>
19. Centers for disease control and prevention, American society for reproductive medicine society for assisted reproductive technology. 2010 assisted reproductive technology: fertility clinic success rates report. Atlanta (GA): CDC; 2012. Available at: [http://www.cdc.gov/art/ART2010/PDFs/ART\\_2010\\_Clinic\\_Report-full.pdf](http://www.cdc.gov/art/ART2010/PDFs/ART_2010_Clinic_Report-full.pdf). Accessed Feb 28, 2012
20. Scott L. Analysis of fertilization. *Textbook of assisted reproductive techniques*. Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z, ed. London, United Kingdom: Martin Dunitz Ltd 2001;281-296.
21. Gardner DK, Sakkas D. Assessment of embryo viability: the ability to select a single embryo for transfer-a review. *Placenta* 2003;24:5-12. [https://doi.org/10.1016/s0143-4004\(03\)00136-x](https://doi.org/10.1016/s0143-4004(03)00136-x)
22. Racowsky C, Combelles CM, Nureddin A, et al. Day 3 and day 5 morphological predictors of embryo viability. *Reprod Biomed Online* 2003;6:323-331. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61852-4](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61852-4)
23. Irani M, Reichman D, Robles A, et al. Morphologic grading of euploid blastocysts influences implantation and ongoing pregnancy rates. *Fertil Steril* 2017;107:664-670. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.11.012>
24. Bakkensen JB, Brady P, Carusi D, Romanski P, Thomas AM, Racowsky C. Association between blastocyst morphology and pregnancy and perinatal outcomes following fresh and cryopreserved embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 2019;36:2315-2324. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01580-0>
25. Milki AA, Hinckley MD, Fisch JD, Dasig D, Behr B. Comparison of blastocyst transfer with day 3 embryo transfer in similar patient populations. *Fertil Steril* 2000;73:126-129. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(99\)00485-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00485-9)
26. Glujovsky D, Farquhar C, Quinteiro Retamar AM, Alvarez Sedo CR, Blake D. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;6:CD002118. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002118.pub5>
27. Martins WP, Nastri CO, Rienzi L, van der Poel SZ, Gracia C, Racowsky C. Blastocyst vs cleavage-stage embryo transfer: systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:583-591. <https://doi.org/10.1002/uog.17327>
28. Ahmadi F, Akhbari F, Zamani M, Ramezani F, Cheraghi R. Value of endometrial echopattern at HCG administration day in predicting IVF outcome. *Arch Iran Med* 2017;20:101-104.
29. Ghamdi A, Coskun S, Al Hassan S, Al Rejjal R, Awartani K. The correlation between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome. *Reprod Biol Endocrinol* 2008;6:37. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-6-37>
30. Aydin T, Kara M, Nurettin T. Relationship between endometrial thickness and in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcome. *Int J Fertil Steril* 2013;7:29-34.
31. Dechaud H, Bessueille E, Bousquet PJ, Reyftmann L, Hamamah S, Hedon B. Optimal timing of ultrasonographic and doppler evaluation of uterine receptivity to implantation. *Reprod Biomed Online* 2008;16:368-375. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60598-6](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60598-6)
32. Inafuku K. Hysteroscopy in midluteal phase of human endometrium evaluation of functional aspect of the endometrium. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1992;44:79-83.



33. Li S, Pan P, Yao S, et al. Hysteroscopic appearance of midsecretory endometrium in relation to pinopodes expression and the reproductive outcome in infertile women. *J Reprod Contracept* 2010;21:17-26.
34. Santi A, Felser R, Bersinger NA, Wunder DM, McKinnon B, Mueller DM. The hysteroscopic view of infertility: the mid-secretory endometrium and treatment success towards pregnancy. *Gynecol Surg* 2012;9:147-150. <https://doi.org/10.1007/s10397-011-0687-3>
35. Masamoto H, Nakama K, Kanazawa K. Hysteroscopic appearance of the mid-secretory endometrium: relationship to early phase pregnancy outcome after implantation. *Hum Reprod* 2000;15:2112-2118. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.10.2112>
36. Halperin R, Ron El R, Golan A, et al. Implantation: uterine fluid human decidua-associated protein 200 and implantation after embryo transfer. *Hum Reprod* 1995;10:907-910. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a136059>
37. Florio P, Bruni L, De Falco C, et al. Evaluation of endometrial urocortin secretion for prediction of pregnancy after intrauterine insemination. *Clin Chem* 2008;54:350-355. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.094987>
38. Florio P, Bruni L, Galleri L, et al. Evaluation of endometrial activin A secretion for prediction of pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2010;93:2316-2320. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.125>
39. Rahiminejad ME, Moaddab A, Ebrahimi M, et al. The relationship between some endometrial secretion cytokines and in vitro fertilization. *Iran J Reprod Med* 2015;13:557-562. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4637123/pdf/ijrm-13-557.pdf>. Accepted June 21, 2015
40. Rahiminejad ME, Moaddab A, Ganji M, et al. Oxidative stress biomarkers in endometrial secretions: a comparison between successful and unsuccessful in vitro fertilization cycles. *J Reprod Immunol* 2016;116:70-75. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.05.003>
41. Jin XY, Zhao LJ, Luo DH, et al. Pinopode score around the time of implantation is predictive of successful implantation following frozen embryo transfer in hormone replacement cycles. *Hum Reprod* 2017;32:2394-2403. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex312>
42. Mahajan N. Endometrial receptivity array: clinical application. *J Hum Reprod Sci* 2015;8:121-129. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.165153>
43. Michimata T, Ogasawara MS, Tsuda H, et al. Distributions of endometrial NK cells, B cells, T cells, and Th2/Tc2 cells fail to predict pregnancy outcome following recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol* 2002;47:196-202. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0897.2002.01048.x>
44. Ruiz Alonso M, Blesa D, Díaz Gimeno P, et al. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril* 2013;100:818-824. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.004>
45. Al Ghamdi A, Coskun S, Al Hassan S, Al Rejjal R, Awartani K. The correlation between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome. *Reprod Biol Endocrinol* 2008;6:37. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-6-37>
46. Chen SL, Wu FR, Luo C, et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8:30. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-8-30>
47. Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, Levy MJ. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril* 2007;87:53-59. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.05.064>
48. Laasch C, Puscheck E. Cumulative embryo score, not endometrial thickness, is best for pregnancy prediction in IVF. *J Assist Reprod Genet* 2004;21:47-50. <https://doi.org/10.1023/b:jarg.0000025937.43936.73>
49. Yoeli R, Ashkenazi J, Orvieto R, Shelef M, Kaplan B, Bar Hava I. Significance of increased endometrial thickness in assisted reproduction technology treatments. *J Assist Reprod Genet* 2004;21:285-289. <https://doi.org/10.1023/b:jarg.0000043701.22835.56>
50. Rashidi BH, Sadeghi M, Jafarabadi M, Tehrani Nejad ES. Relationships between pregnancy rates following in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection and endometrial thickness and pattern. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;120:179-184. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.08.016>
51. Corbacioğlu A, Baysal B. Effects of endometrial thickness and echogenic pattern on assisted reproductive treatment outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2009;36:145-147.
52. Holden EC, Dodge LE, Sneeringer R, Moragianni VA, Penzias AS, Hacker MR. Thicker endometrial linings are associated with better IVF outcomes: a cohort of 6331 women. *Hum Fertil (Camb)* 2018;21:288-293. <https://doi.org/10.1080/14647273.2017.1334130>
53. Zhao J, Zhang Q, Wang Y, Li Y. Endometrial pattern, thickness and growth in predicting pregnancy outcome following 3319 IVF cycle. *Reprod Biomed Online*. 2014;29:291-298. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.05.011>

54. Gallos ID, Khairy M, Chu J, et al. Optimal endometrial thickness to maximize live births and minimize pregnancy losses: analysis of 25,767 fresh embryo transfers. *Reprod Biomed Online* 2018;37:542-548. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.08.025>
55. Chan JM, Sukumar AI, Ramalingam M, Ranbir Singh SS, Abdullah MF. The impact of endometrial thickness (EMT) on the day of human chorionic gonadotropin (hCG) administration on pregnancy outcomes: a 5-year retrospective cohort analysis in Malaysia. *Fertil Res Pract* 2018;4:5. <https://doi.org/10.1186/s40738-018-0050-8>
56. Tomic V, Kasum M, Vucic K. Impact of embryo quality and endometrial thickness on implantation in natural cycle IVF. *Arch Gynecol Obstet* 2020;301:1325-1330. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05507-4>
57. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20:530-541. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu011>

**Etik kurul onayı:** Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18.02.2021 tarih ve 20632 sayılı kararı ile etik onayı alındı.

**Teşekkür:** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., Histoloji ve Embriyoloji A.D. ve Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezi'nde çalışan başta Prof. Dr. Babür Kaleli, Prof. Dr. S. Erkan Alataş, Prof. Dr. İ. Veysel Fenkçi ve Prof. Dr. Gülçin Mete hocalarımız olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarımıza teşekkür ederiz.

#### **Yazarların makaleye olan katkıları**

Ü.Ç. ve C.K. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. Ü.Ç., C.K. ve N.Ç. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini Ü.Ç. ve C.K. yapmıştır. Makalenin tartışma bölümü Ü.Ç tarafından yazılmıştır. Ü.Ç., C.K. ve N.Ç. makaleyi gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Her üç yazar da çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

## Morel-Lavallee sendromu: cilt nekrozu ile seyreden Morel Lavallee lezyonu

### *Morel-Lavallee syndrome: morel-Lavallee lesion with skin necrosis*

Özgen Kıvanç, Erkan Kural, Barış Altaylı, İnci Gökalan Kara

Gönderilme tarihi:17.06.2020

Kabul tarihi:19.04.2021

#### Öz

Morel-Lavallee Sendromu (MLS), subkutan dokunun altına yatan fasyadan künt bir travmayla ayrıldığı (kapalı degloving), oldukça nadir görülen yumuşak bir doku travmasıdır. Nadir görülen bir durumdur ve genellikle büyük trokanter, kanat, kalça ve lumbodorsal bölgelerde görülür. Erken tanı durumunda konservatif tedavi yöntemleri yoluyla iyileşme sağlanırken, tanı koymada gecikme durumunda, efüzyon enfekte olmakta, geniş bir cilt nekrozuna yol açarak morbiditeyi artırmaktadır. Bu çalışmada, sağ uyluk lateral, trokanterik, ve lumbosakral bölgelerde geniş ve cilt nekrozu ile seyreden MLS Lezyonu olgusu ortaya konulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Morel-Lavallee sendromu, künt travma, kapalı yaralanma.

Kıvanç Ö, Kural E, Altaylı B, Gökalan Kara İ. Morel-Lavallee sendromu: cilt nekrozu ile seyreden Morel Lavallee lezyonu. Pam Tıp Derg 2021;14:760-763.

#### Abstract

Morel-Lavallee Syndrome (MLS) is a rare soft tissue trauma in which the subcutaneous tissue is separated from the underlying fascia (closed degloving) due to a blunt trauma. It is a rare condition and usually seen in large trochanter, flank, hip and lumbodorsal regions. Early diagnosis achieves the treatment by conservative methods, if the diagnosis delayed, the effusion becomes infected and increases the morbidity by causing wide skin necrosis. In this article, we present a case of Morel-Lavallee lesion in the right thigh lateral, trochanteric, and lumbosacral region with a wide and skin necrosis.

**Key words:** Morel-Lavallee sendromu, blunt trauma, closed injury.

Kıvanç O, Kural E, Altaylı B, Gökalan Kara İ. Morel-Lavallee syndrome: Morel-Lavallee lesion with skin necrosis. Pam Med J 2021;14:760-763.

#### Giriş

MLS, deri ve deri altı dokunun altına yatan fasyadan künt bir travma ile ayrılarak, kapalı eldiven parmağı şeklinde (degloving) soyulan bölgenin hematoma ve sıvılaşmış yağ dolu bir boşlukla seyreden yumuşak doku yaralanmasıdır. Bu durum ilk olarak 1853 yılında Fransız Doktor Maurice Morel-Lavallée tarafından tanımlanmıştır. MLS tanısı için netleşmiş kriterler bulunmamaktadır ancak literatürde travma bölgesinde hislerde azalma, yumuşaklık, morarma ve şişlik (hematom formasyonu) alanı MLS tanısı için öne çıkmaktadır [1]. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), MLS'nin araştırılması için tercih edilen bir yöntem şeklindedir. Enfeksiyon veya yoğun cilt

nekrozu gibi komplikasyonların önlenmesinde lezyonun erken teşhisi ve tedavisi önemlidir.

#### Olgu sunumu

Çalıştığı fabrikada makineye kapılarak yaralanan kırk dört yaşlarında, erkek hasta sol kalça ve sağ bacak ağrısı ile Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'ne başvurmuştur. Hastanın rutin tetkikleri ve görüntülemeleri yapılmıştır. Yapılan genel muayenede hastanın bilincinin açık ve oryente-koopere olduğu gözlenmiştir. Fiziksel muayene sonuçlarına göre, hastanın sağ diz altında 6x4 cm ve sol ayak dorsalde 2x1 cm boyutlarında kesiler vardır. Sağ ayak bileği hareketlerinin ağırlı ve kısıtlı olduğu, sol kalçada palpasyonla hassasiyet izlenmiştir. Acil serviste

Özgen Kıvanç, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahisi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: drozgenkivanc@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-2515-6186) (Sorumlu Yazar)

Erkan Kural, Arş. Gör. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahisi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: eku-ral88@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-0376-6023)

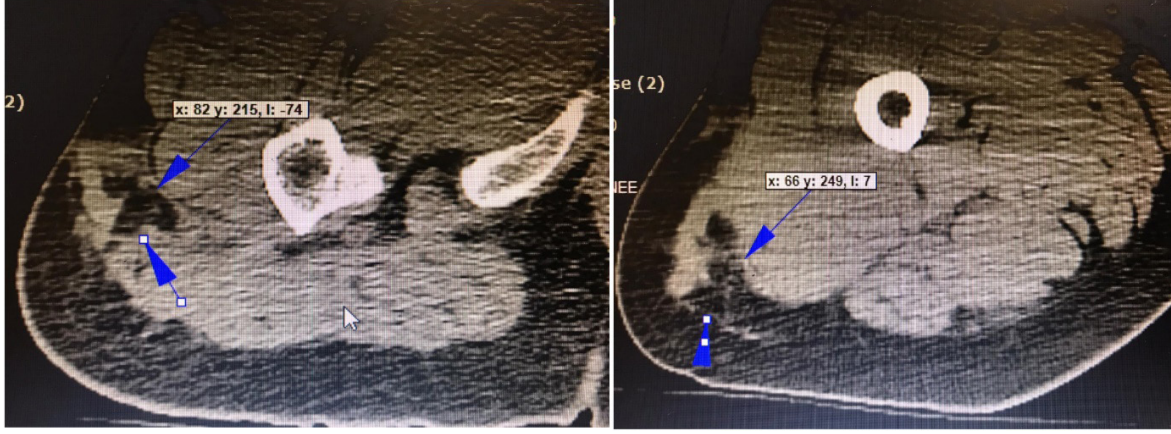
Barış Altaylı, Arş. Gör. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahisi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: barisal-tayli7@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-7080-8222)

İnci Gökalan Kara, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahisi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: incigk@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-4701-638X)

çekilen bilgisayarlı tomografide, hastanın sağ superior pubik ramusta hafif deplase fraktür, sağ fibula baş kesiminde deplase parçalı kırık hatları ile sol kalça eklemine oluşturan femur shaft proksimalinde intertrokanterik uzanımı olan kırık hatlar tespit edilmiştir. Ayrıca, sağ uyluk lateral ve posterolateralde 55x29 cm boyutunda

hematoma uyumlu olabilecek koleksiyon görülmüştür (Resim 1).

Hasta acil olarak ortopedi bölümü tarafından ameliyata alınarak, sol femur sağ tibia, fibula distal ve sağ ayak tarsal kemikte bulunan kırık hatların redüksiyonu ve fiksasyonu yapılmıştır.



**Resim 1.** Hastanın travma günü çekilen tomografide hematoma düşündüren koleksiyon görülmektedir

Sekiz gün sonra yapılan ikinci operasyonda, sağ tibia ve fibula eksternal fiksatörler çıkarılarak, plak ve vida ile fiksasyon sağlanmıştır. Bu süreçte, hasta sağ uyluk, lumbal bölgeden popliteaya uzanan cilt altı yoğun sıvı koleksiyonu ve cilt nekrozu karşısında acil servise 10 gün sonra plastik cerrahi bölümüne yönlendirilmiştir (Resim 2).



**Resim 2.** Sağ uyluk lateralinde 20x15 cm cilt nekrozu ve altında yaygın sıvı koleksiyonu (8. gün)

Hasta plastik cerrahi servisine yatırılarak, ameliyata alınmıştır. Operasyonda hastaya nekrotik doku debridmanı uygulanmıştır (Resim 3). Hastanın cilt altında yaygın doku nekrozu ve enfeksiyonu taşıdığı gözlenmiştir. Kültür örneği gönderilerek, gerekli antibiyotik tedavisine başlanmıştır. Tedavi süresince hastaya günlük olarak anestezi altında yara yeri debridmanı ve pansumanı yapılmıştır. Ameliyattan beş gün sonra yara yerinde enfeksiyonun gerilediği izlenmiştir. İyileşme hızını artırmak ve granülasyon oluşumunu artırmak için vakum yardımcı kapama seti ile pansuman yapılmıştır. Toplamda 2 gün, 3 seanslık, vakum yardımcı kapama terapisi ardından, yara bölgesinin kapanmaya hazır olduğu görülmüştür. Hasta ameliyata alınarak, yara primer olarak onarılarak, cilt altına 2 adet drenaj tüpü yerleştirilmiştir (Resim 4). Operasyonu izleyen üçüncü günde drenaj tüpleri çıkartılmıştır. Operasyonu izleyen beşinci günde yara bölgesinde hiçbir komplikasyona rastlanmadığı için, hasta uygun bir reçeteyle taburcu edilmiştir.



**Resim 3.** Debridman yapıldıktan sonra retansiyon suturleri atıldı (9. gün)



**Resim 4.** Yara yeri primer onarıldı (21.gün)

### Tartışma

Morel-Lavallee Sendromu (MLS) tanısı, ilk olarak 1863 yılında Victor Morel Lavallée tarafından konmuştur [2]. Diğer yandan, MLS, Morel-Lavallee Lezyonu, Morel-Lavallee Seroması, travma sonrası yumuşak doku kisti, travma sonrası ekstremitasyon veya Morel-Lavallee Efüzyonu olarak da adlandırılmaktadır [3]. MLS'nin en yaygın görüldüğü bölge trokanterdedir. İkinci sıklıkta görülen bölge pelvis veya uyluk çevresidir [4]. Buna ek olarak, gluteal, lumbosakral bölgeler ile alt bacak daha az görülen bölgelerdir [5].

Morel-Lavallee lezyonları (MLL), cilt yüzeyinde etki eden travmatik makaslama veya ezilme tarzı yaralanma nedeniyle cildin ve subkutan dokunun altta yatan fasyadan

ayrılması sonucu oluşur [6]. Genellikle, perifasyal plan, bozulan kılcal damarlar nedeniyle kan, lenf ve debrisle dolar. Lezyonun yavaş ve sürekli büyüme seyrine bağlı olarak, enflamatuvar reaksiyon, periferik bir kapsül oluşumuyla sonuçlanır [4]. Akut bir travmada MRS enfeksiyonu önlemek için cerrahi müdahale şarttır [2]. Bununla birlikte, klinik tanıyı zorlaştıran, efüzyonların başlangıçta gözden kaçırılması ya da zamanla ortaya çıkması söz konusudur [7].

MLS genellikle birkaç saat içinde ya da aylar hatta yıllar sonra görülebilmektedir. Genellikle sorunun kaynağı altta yatan kırıklardır, ancak kırık dışında farklı nedenlerle benzer tabloya rastlanmaktadır. Bu lezyonlar çoğunlukla tek taraftır. Hastalar genellikle ağrı, şişlik ve sertlik şikayetinden yakınır. Klinik muayenede, hastada cilt altında dalgalanma hissedilebilen kontur deformitesi gözlenmektedir. Ciltte renk değişikliği şart değildir. Genellikle his kaybı mevcuttur ve cilt nekrozu gelişmektedir [8].

Günümüzde MLS tedavisinde etkin bir tedavi şeması olmamakla birlikte, etkinlik gösteren yöntemler, konservatif yaklaşım, perkütan aspirasyon, sklerodesis ve açık cerrahi tedavi den oluşan yöntemlere yer veren geniş bir literatür bulunmaktadır [9].

Sonuç olarak MLS, travma sonrası kılcal damarların bozulması nedeniyle hemolenf ve nekrotik yağ içeren efüzyonla seyreden, bir kapalı degloving yaralanma türüdür. Erken dönemde MLS semptomları gösteren hastalara, ileri görüntüleme tetkikleriyle tanı koyma, aspirasyon, dren uygulaması ve baskılı pansuman yapılmalıdır. MLS tanının atlandığı durumlarda, sürece seroma enfeksiyonu, kapsül oluşumu ve cilt nekrozu eşlik ettiği gözlenmektedir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

### Kaynaklar

1. Muneer M, El Menyar A, Abdelrahman H, et al. Clinical presentation and management of pelvic Morel-Lavallee injury in obese patients. J Emerg Trauma Shock 2019;12:40-47. [https://doi.org/10.4103/JETS.JETS\\_37\\_18](https://doi.org/10.4103/JETS.JETS_37_18)
2. Mellado JM, Bencardino JT. Morel-Lavallée lesion: review with emphasis on MR imaging. Magnetic resonance imaging Clin N Am 2005;13:775-782.

3. Mellado JM, Pérez del Palomar L, Díaz L, Ramos A, Saurí A. Long-standing Morel-Lavallée lesions of the trochanteric region and proximal thigh: MRI features in five patients. *AJR. American journal of roentgenology* 2004;182:1289-1294. <https://doi.org/10.2214/ajr.182.5.1821289>
4. HakDJ, OlsonSA, MattaJM. Diagnosis and management of closed internal degloving injuries associated with pelvic and acetabular fractures: the Morel-Lavallée lesion. *The Journal of Trauma* 1997;42:1046-1051. <https://doi.org/10.1097/00005373-199706000-00010>
5. Moran DE, Napier NA, Kavanagh EC. Lumbar Morel-Lavallée effusion. *Spine J* 2012;12:1165-1166. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2012.11.019>
6. Weiss NA, Johnson JJ, Anderson SB. Morel-Lavallee lesion initially diagnosed as quadriceps contusion: ultrasound, MRI, and importance of early intervention. *West J Emerg Med* 2015;16:438-441. <https://doi.org/10.5811/westjem.2015.3.25148>
7. Parra JA, Fernandez MA, Encinas B, Rico M. Morel-Lavallée effusions in the thigh. *Skeletal Radiol* 1997;26:239-241.
8. Gummalla KM, George M, Dutta R. Morel-Lavallee lesion: case report of a rare extensive degloving soft tissue injury. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2014;20:63-65. <https://doi.org/10.5505/tjtes.2014.88403>
9. Singh R, Rymer B, Youssef B, Lim J. The Morel-Lavallée lesion and its management: a review of the literature. *J Orthop* 2018;15:917-921. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2018.08.032>

**Hasta onamı:** Hastadan yazılı hasta onamı alınmıştır.

#### **Yazarların makaleye katkıları**

Morel-Lavallee sendromu: cilt nekrozu ile seyreden Morel-Lavallee Lezyonu başlıklı olgu sunumuzda, hastanın operasyonları Ö.K., E.K. ve B.A. tarafından yapılmıştır. Literatür taraması ve yazının yazılması Ö.K., E.K. ve B.A. tarafından yapılmış, Makalenin bilimsel yönünün incelenmesi, gerekli olan bilgilerin eklenmesi ve değerlendirilmesi bahriye İ.G.K. tarafından yapılmıştır.

## Göçmen bir hastada nutrisyonel rikets ve nadir klinik yansıması: myelofibrozis

*Nutritional rickets in a refuge patient and its rare clinical reflection: myelofibrosis*

Doğan Köse, Seher Aydın

Gönderilme tarihi:13.10.2020

Kabul tarihi:23.11.2020

### Öz

Rikets; epifizyal büyüme plağının yetersiz mineralizasyonu sonucu oluşan ve nadiren miyelofibroze sebep olabilen bir hastalıktır. Sekiz aylık mülteci bir kız hasta, ateş ve solukluk şikâyeti ile başvurdu. Hastanın; bilateral kreptan ralleri vardı, karaciğeri 2-3 cm, dalağı 7 cm palpe ediliyordu. El bileği kemikleri geniş, kraniotabes ve raşitik rozaryeri mevcuttu. Lökosit sayısı: 36,000/mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 6 g/dl ve trombosit sayısı: 50,000/mm<sup>3</sup> idi. Periferik yaymasında; yaygın normoblastlar ve myeloid seri öncülleri görüldü. Kalsiyumu: 8,8 mg/dl, fosforu: 1,0 mg/dl, alkalin fosfatase: 4099 U/L, D vitamini düzeyi: 5,12 ng/ml ve paratiroid hormonu: 1364 pg/mL idi. Akciğer grafisinde; bilateral parakardiyak infiltrasyonları ve el bilek grafisinde; kadehleşme görüntüsü mevcuttu. Kemik iliği değerlendirmesi; bazı normoblast çekirdeklerinde görülen anormal lobülasyonlar dışında normaldi. Aile onam vermediği için kemik iliği biyopsisi yapılamadı. 4000 IU/gün oral D vitamini ile yaklaşık bir ay sonra hastanın tüm hemogram değerleri ve periferik yayması tamamen düzeldi. Son kalsiyumu: 9,6 mg/dl, fosforu: 4,6 mg/dl, alkalin fosfatase: 487 U/L, 25-hidroksi vitamin D düzeyi: 8,8 ng/ml ve parathormonu: 122 pg/mL idi. Son yıllarda yoğun göç alan ülkemizde rikets vakalarında artış muhtemeldir. Bu vakaların myelofibrozis gibi nadir, hayatı tehdit edebilen ve tedavi ile tamamen geri dönebilen klinik yansımaları ile karşımıza çıkabileceği unutulmamalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Çocuk, myelofibrozis, rikets.

Köse D, Aydın S. Göçmen bir hastada nutrisyonel rikets ve nadir klinik yansıması: myelofibrozis. Pam Tıp Derg 2021;14:764-767.

### Abstract

Rickets; it is a disease that occurs as a result of insufficient mineralization of the epiphyseal growth plate and can rarely cause myelofibrosis. An eight-month-old refugee girl presented with fever and paleness. She had bilateral crepitant rales, her liver was 2-3 cm and her spleen was 7 cm palpable. Craniotabes, widening of the wrists and rachitic rosaries were prominent. White blood cell was 36.000/mm<sup>3</sup>, hemoglobin was 6 g/dl and thrombocyte was 50.000/mm<sup>3</sup>. In peripheral smear; numerous normoblasts and myeloid series precursors were seen. Calcium: 8.8 mg/dl, phosphorus: 1.0 mg/dl, alkaline phosphatase: 4099 U/L, vitamin D level: 5.12 ng/ml and parathyroid hormone: 1364 pg/mL. In chest radiography; bilateral paracardiac infiltrations was noted and wrist radiography showed cupping and fraying of the distal Radius and ulna. Bone marrow assessment; it was normal except for abnormal lobulations seen in some normoblast nuclei. Bone marrow biopsy could not be performed because the family did not give consent. Approximately one month later, with 4000 IU/day oral vitamin D, all hemogram values and peripheral smear of the patient completely recovered. Final calcium: 9.6 mg/dl, phosphorus: 4.6 mg/dl, alkaline phosphatase: 487 U/L, 25-hydroxy vitamin D level: 8.8 ng/ml, and parathyroid hormone: 122 pg/mL. An increase in rickets cases is likely in our country, which has received intense immigration in recent years. It should be kept in mind that these cases may present with rare, life-threatening clinical manifestations such as myelofibrosis, which can be completely reversed with treatment.

**Key words:** Child, myelofibrosis, rickets.

Köse D, Aydın S. Nutritional rickets in a refuge patient and its rare clinical reflection: myelofibrosis. Pam Med J 2021;14:764-767.

## Giriş

Rikets; epifiz plakları kapanmadan önce gelişen, defektif kondrosit farklılaşması ve büyüme plağının ve osteoid dokunun yetersiz mineralizasyonu ile karakterize bir hastalıktır [1]. D vitamini, kalsiyum ve fosforun yetersiz alımları, metabolik hastalıklar, malabsorbsiyon, kronik hastalıklar, intoksikasyonlar ve ilaç kullanımları riketse yol açabilir [2]. Ülkemizde nutrisyonel rikets neredeyse tamamen D vitamini eksikliğine bağlıdır [3]. D vitamininin en önemli fonksiyonu; bağırsaktan kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak, en uygun kemik mineralizasyonunu sağlamaktır [4].

Riketsin çok nadir bir etkisi de miyelofibroze sebep olmasıdır [5]. Birincil (idiyopatik) miyelofibroze, çocuklarda çok nadir görülür. Sekonder formu ise; akut lösemi, non-hodgkin lenfoma, langerhans hücreli histiositoz, fanconi anemisi, tüberküloz, leşmanya, sistemik lupus eritematozus, juvenil romatoid artrit ve rikets gibi hastalıklara eşlik edebilir [6].

Biz bu yazıda riketsin nadir bir klinik yansıması olarak myelofibroze gelişen mülteci bir hastayı literatür bilgisi ile paylaşmayı amaçladık.

## Olgu sunumu

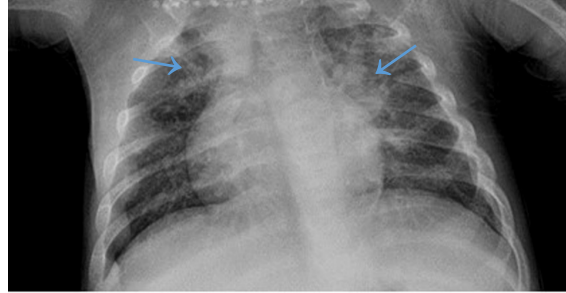
Sekiz aylık mülteci bir kız hasta, ateş, solukluk ve ciltte morarma şikâyeti ile kliniğimize getirildi. Öyküsünden; ateş ile beraber zaman zaman öksürük şikâyetinin olduğu ve verilen antibiyotik tedavilerine geçici cevaplar alındığı öğrenildi. Soy geçmişinde bir özelliği olmayan hastanın özgeçmişinde de yenidoğan döneminde geçirdiği hiperbilirubinemi dışında bir özellik yoktu.

Fizik muayenesinde; genel durumu orta ve cildi soluktu. Ön fontaneli bombe ve pulsatildi. Akciğerlerde bilateral krepitan ralleri mevcuttu. Karaciğeri 2-3 cm ve dalağı yaklaşık 7 cm ele geliyordu. El bileği kemikleri geniş, kraniotabes ve raşitik rozaryeleri mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri doğaldı.

Yapılan tetkiklerinden; lökosit sayısı: 36000/mm<sup>3</sup>, nötrofil: 13000/mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 6 g/dl, MCV: 87 fL ve trombosit sayısı: 50000/mm<sup>3</sup> idi. Periferik yaymasında; blast görülmedi ancak yaygın normoblastlar ve yaygın myeloid seri öncülleri dikkati çekiyordu. Direk Coombs: (-),

retikülosit: %11,8 idi. Kalsiyum: 8,8 mg/dl, fosfor: 1,0 mg/dl, LDH: 3223 U/L ve alkalen fozfataz: 4099 U/L olan hastanın diğer biyokimyasal tetkikleri ve tam idrar tahlili normaldi. PT: 14, aPTT: 24, TORCH ve EBV (-) idi. 25-hidroksi vitamin D düzeyi: 5,12 ng/ml, paratiroid hormon: 1364 pg/mL, B12: 309 pg/mL, folik asit: 12,5 ng/ml, ferritin: 29,9 ng/ml, C3: 84,7 mg/dL, C4: 23,8 mg/dL, IgG: 907 mg/dL, IgA: 105 mg/dL, IgM: 107 mg/dL, IgD: bakılmadı ve IgE:<5 IU/mL idi.

Arka ön akciğer grafisinde; bilateral parakardiyak infiltrasyonları (Resim 1) ve el bilek grafisinde ise; kadehleşme görüntüsü mevcuttu (Resim 2). Batın ultrasonografisinde; karaciğeri yaklaşık 99 mm (N: 68,7-75,4 mm), dalağı yaklaşık 95 mm (N: 59,6-66,5) olarak ölçüldü. Diğer yapıları normaldi. Ayırıcı tanı amacıyla yapılan kemik iliği değerlendirmesi şöyleydi: Normoselüler kemik iliği, tüm serilerden yeteri kadar hücre görüldü. %2 blast sayıldı. Bazı normoblast çekirdeklerinde anormal lobülasyonlar dikkati çekiyordu. Leishmania, depo hücresi ve hemofagosit görülmedi. Megakaryositler sayıca normaldi.



**Resim 1.** Ön arka akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon



**Resim 2.** El bilek grafisinde kadehleşme görüntüsü



Hastanın akciğer enfeksiyonuna yönelik uygun antibiyotik tedavisi başlandı. Eritrosit süspansiyonu verildi. Santral sinir sistemi enfeksiyonunu dışlamak için lomber ponksiyon yapıldı, sonuçları normal olarak değerlendirildi. Hastaya endokrinoloji bölümünün önerisi önerisi ile oral kalsiyum ve fosfor eşliğinde günlük ortalama 4000 IU oral D vitamini başlandı. Yaklaşık bir ay sonra hemogram değerleri düzelmeye başladı. Hastanın son bakılan hemogramında; beyaz küre: 13800/mm<sup>3</sup>, nötrofil: 6700/mm<sup>3</sup>, hemogloblin: 11,8 g/dl ve trombosit sayısı: 694,000/mm<sup>3</sup> idi. Periferik yayması tamamen normaldi. Son bakılan biyokimyasal parametrelerinden kalsiyum: 9,6 mg/dl, fosfor: 4,6 mg/dl, LDH: 272 U/L, alkalen fozfataz: 487 U/L, 25-hidroksi vitamin D düzeyi: 8,8 ng/ml ve parathormon: 122 pg/mL idi. Halen günlük 400 IU D vitaminini kullanmaya devam eden hasta yaklaşık bir yıldır sorunsuz bir şekilde ve herhangi bir akciğer enfeksiyonu atağı olmaksızın takip edilmektedir.

### Tartışma

Riketste olduğu gibi kusurlu osteoblastik aktivitenin hematopoezi engellediği bilinmektedir [7]. D vitamini eksikliğinde myelofibrozis oluşması ve rikets tedavisi ile düzelmesi D vitamini ile hematopoetik sistem arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu ilişkiden parathormonu sorumlu tutanlar da vardır [8, 9]. Raşitizmde oluşan myelofibrozisin; monositlerin ve megakaryositlerin olgunlaşmasını kolaylaştıran ve sitokin üretimi yoluyla kollajeni bozan aktif bir vitamin D3 metabolitinin yokluğu veya kemik iliğinde fibröz doku gelişimine sebep olan yüksek parathormon seviyelerinin varlığına bağlı olabileceği öne sürülmüştür [10].

2016 yılında yayınlanan sistemik bir derlemede; literatürde riketsebağlı miyelofibrozis sayısı yalnızca 13 adet vaka bildirim olarak gösterilmiştir. Cinsiyet olarak daha çok erkek olan bu vakaların yaş ortalamaları 6,5 ay olarak tespit edilmiştir [11]. Bizim vakamız kız hastaydı ve başvuru anında 8 aylıktı. Aynı çalışmada bütün vakalarda solukluk, hepatosplenomegali, değişik derecelerde iskelet sistemi bulguları, kalsiyum, fosfor ve D vitamini düzeyi düşüklüğü ve değişik derecelerde parathormon yüksekliği tespit edilmiştir [11]. Benzer şekilde bizim vakamızda da hepatosplenomegali, kalsiyum,

fosfor ve D vitamini düşüklüğü ile parathormon yüksekliği tespit edildi.

Miyelofibrozis; fizik muayenelerinde ekstramedüller hematopoeze bağlı hepatosplenomegali, laboratuvarlarında ise; normositer anemi, trombositopeni, lökositoz ve kemik iliğinde tipik olarak kollajen ve retikülin fiberlerin aşırı birikimi ile karakterize bir hastalıktır [6]. Periferik kan yaymalarında; "yağmur damlası" şeklinde eritrositler ve lökoeritroblastozis tablosu hakimdir [12]. Bizim hastamızın da anemisi, trombositopenisi, lökositozu ve periferik kan yaymasında belirgin bir lökoeritroblastik tablosu mevcuttu. Olası malign bir durumu ekarte etmek için kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Miyelofibrozis açısından biyopsi yapılması planlandı ancak aile biyopsiye onay vermediği için yapılamadı. Aspirat değerlendirmesi; bazı polikromatik normoblast çekirdeklerinde dikkati çeken hafif lobülasyon anomalileri dışında normaldi.

D vitamini eksikliğine ikincil gelişen kemik iliği fibrozuna bağlı şiddetli pansitopeni sonrası sepsis ve sepsise bağlı ölüm raporları bildirilmiştir [13]. Vitamin D eksikliğine bağlı oluşan myelofibrozis vitamin D tedavisi ile geriye dönebilmektedir [5]. Bizim hastamızda saptadığımız anormal laboratuvar bulguları oral D vitamini, kalsiyum ve fosfor desteği ile yaklaşık bir ay içerisinde düzelmeye başladı. Periferik kan yayması tamamen düzeldi. Takiplerinde karaciğer 1-2 cm palpe edilmekte, dalak ise palpe edilmemektedir. İskelet sistemi bulguları da hemen tamamen kayboldu. Takip süresi içerisinde hastamızda bir daha raşitik pnömopati atağı da gelişmedi.

Sonuç olarak; son yıllarda yoğun bir göç dalgasına maruz kalan ülkemizde göç ve zorlu yaşam koşulları nedeniyle yeterli gıdaya ulaşamayan çocuk sayısı artmıştır. Bu nedenle gelişebilecek rikets ve riketse bağlı komplikasyonlar açısından dikkatli olunması hayat kurtarıcı olacaktır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

### Kaynaklar

1. Özkan B. Nutritional rickets in Turkey. Eurasian J Med 2010;42:86-91. <https://doi.org/10.5152/eajm.2010.24>
2. Özkan B. Rickets. J Curr Pediatr 2007;5:34-41.

3. Özkan B. Nutritional rickets-review. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010;2:137-143. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.v2i4.137>
4. Gökçay G. Avitaminoz ve hipervitaminozlar. In: Neyzi O, ed. *Pediyatri*. 4rd ed. İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2010;265-276.
5. Yetgin S, Ozsoylu S, Ruacan S, Tekinalp G, Sarialioğlu F. Vitamin D-deficiency rickets and myelofibrosis. *J Pediatr* 1989;114:213-217. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(89\)80785-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(89)80785-1)
6. Naithani R, Tyagi S, Choudhry VP. Secondary myelofibrosis in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:196-198. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e318161a9b8>
7. Visnjic D, Kalajic Z, Rowe DW, Katavic V, Lorenzo J, Aguila HL. Hematopoiesis is severely altered in mice with an induced osteoblasts deficiency. *Blood* 2004;103:3258-3264. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-11-4011>
8. Burnand B, Sloutskis D, Gionali F, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in Swiss population. *Am J Clin Nutr* 1992;56:537-542. <https://doi.org/10.1093/ajcn/56.3.537>
9. Stéphan JL, Galambrun C, Dutour A, Freycon F. Myelofibrosis: an unusual presentation of vitamin D-deficient rickets. *Eur J Pediatr* 1999;158:828-829. <https://doi.org/10.1007/s004310051215>
10. Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 1993;328:171-175. <https://doi.org/10.1056/NEJM199301213280304>
11. Elidrissy ATH. Myelofibrosis associated with rickets, is it hyperparathyroidism, the triggering agent or vitamin D and hypocalcemia or hypophosphatemia. *Int J Clin Endocrinol Metab* 2016;2:19-23. <https://doi.org/10.17352/ijcem.000017>
12. Yönel I, Sargın FD. Primer miyelofibrozis: patogenezi, teşhis ve tedavide güncel bilgiler. *İst Tıp Fak Derg* 2014;77:67-77.
13. Balasubramanian S, Varadharajan R, Ganesh R, Shivbalan S. Myelofibrosis and vitamin D deficient rickets--a rare association. *Indian Pediatr* 2005;42:482-484.

**Bilgilendirilmiş onam:** Yazılı gönüllü onam aileden alınmıştır.

#### **Yazarların makaleye katkıları**

K.D. Çalışmanın ana fikrini ve hipotezini oluşturdu, tartışma bölümünü yazdı. A.S. Olgu sunumu kısmındaki verileri değerlendirip yazdı. Tüm yazarlar tüm çalışmayı tartıştı ve son halini onayladı.

## COVID-19 pnömonisi ile ilişkili bir uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu olgusu

*A case with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with COVID-19 pneumonia*

Fethiye Akgül, Pınar Atabey, Eren Zileligil

Gönderilme tarihi:27.10.2020

Kabul tarihi:11.02.2021

### Öz

Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (UADHSS), hastanede yatan hastalarda hiponatreminin en sık nedenlerinden biridir. Hiponatreminin etiolojisinde birçok neden olmasından dolayı sebebinin bulunup tedavi edilmesinde güçlük yaşanabilmektedir. UADHSS'ye neden olabilecek birçok infeksiyon hastalığı bildirilmiştir. Bununla birlikte Koronavirüs 2019 hastalığı (COVID-19) ile ilişkili hiponatremi ve UADHSS son zamanlarda birkaç olgu raporunda belirtilmiştir. Bizim olgumuzda ise ilk hastaneye başvuru sırasında COVID-19 pnömonisinin klasik semptomları olan öksürük, nefes darlığı ve ateş şikâyeti, ikinci başvurusunda ise hiponatreminin klinik semptomlarından olan halsizlik, genel durum bozukluğu görülmekteydi. COVID-19 olan bir hastada hiponatremi ve UADHSS'nin görülebileceğini vurgulamayı amaçladık.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, hiponatremi, UADHSS.

Akgül F, Atabey P, Zileligil E. Covid-19 pnömonisi ile ilişkili uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu olgusu. Pam Tıp Derg 2021;14:768-773.

### Abstract

Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) is one of the most common causes of hyponatremia in hospitalized patients. Since there are several etiologies of hyponatremia, it may be difficult to identify and treat the etiology. Several infectious diseases have been reported to cause SIADH. However, hyponatremia and SIADH induced by Coronavirus 2019 disease (COVID-19) have been reported in several recent case reports. However, our case admitted to hospital with the classic symptoms of COVID-19 pneumonia including cough, dyspnea and fever at his first admission, and with the clinical symptoms of hyponatremia, including weakness and general condition disorder at his second admission. Our aim is to emphasize that hyponatremia and SIADH may be observed in a COVID-19 patient.

**Key words:** COVID-19, hyponatremia, SIADH.

Akgül F, Atabey P, Zileligil E. A case with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with COVID-19 pneumonia. Pam Med J 2021;14:768-773.

### Giriş

COVID-19 hastalığı yeni bir koronavirüsün neden olduğu ve ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde tespit edilen bir solunum yolu hastalığıdır. Hastalık oldukça bulaşıcıdır ve ana klinik semptomları ateş, kuru öksürük, yorgunluk, kas ağrısı ve nefes darlığıdır. Çin'in Wuhan şehrinde 2019'un sonunda ilk bildirilen COVID-19 vakasından bu yana, COVID-19 hızla Çin'in her yerine ve ardından tüm dünyaya yayılmıştır. En yaygın karşılaşılan klinik semptomlar arasında ateş

(%88,7), öksürük (%57,7), nefes darlığı (%45,6) ve ishal (%3,8) bulunmaktadır [1]. COVID-19 olan hastalarda hipoalbuminemi, lenfopeni ve trombositopeni görülebilmekte ve aminotransferazlar, D-dimer, C-Reaktif Protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı, kardiyak troponinler, kreatinin, protrombin zamanı ve prokalsitonin değerlerindeki artışlar hem enfeksiyonun şiddeti hem de prognoz açısından takip edilmesi gereken parametreler olarak öne çıkmaktadırlar [2]. Son zamanlarda hiponatreminin de sık görülen laboratuvar

Fethiye Akgül, Uzm. Dr. Batman Bölge Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Batman, Türkiye, e-mail: dr.fethiyeakgul@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-8518-4598) (Sorumlu Yazar)

Pınar Atabey, Uzm. Dr. Batman Bölge Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği, Batman, Türkiye, e-mail: pinaratabey16@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-2055-8437)

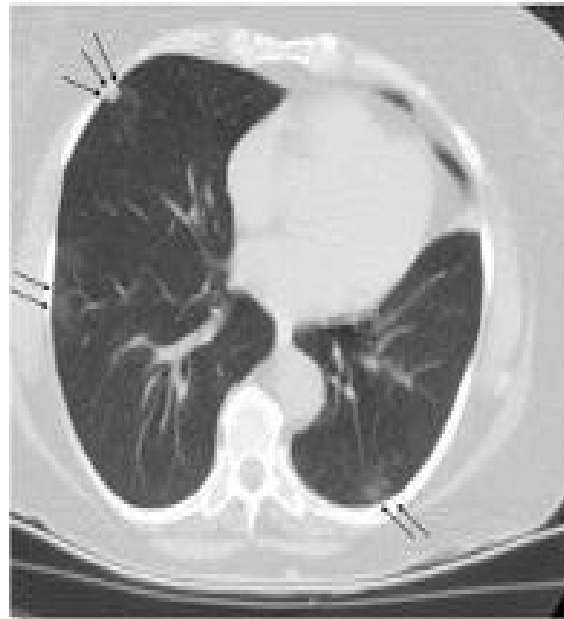
Eren Zileligil, Uzm. Dr. Batman Bölge Devlet Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Batman, Türkiye, e-mail: meramdahiliye2015@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-4641-7592)

bulgularından biri olduğu ortaya çıkmıştır [3, 4]. Genel olarak hiponatremi, hastanede yatan hastalarda en sık karşılaşılan elektrolit bozukluğu olup, mortalite ve morbiditede kullanılan belirteçlerden biridir. Hiponatreminin en sık sebeplerinden birinin UADHSS olduğu gözlenmiştir [5]. Küçük hücreli akciğer karsinomu gibi malignitelerde; viral, bakteriyel, fungal etkenlerine bağlı tüm pnömonilerde, ensefalit, menenjit, serobrovasküler olay gibi merkezi sinir sistem hastalıklarında; morfin, nikotin, karbamazepin, nonsteroid antiinflamatuar gibi ilaçlara bağlı olarak UADHSS'u geliştirebilir [6]. Hızlı gelişen ve şiddetli hiponatremide (<115 mEq/L) bulantı, kusma, baş ağrısı, iştahsızlık, letarji, yorgunluk, apati, disoryantasyon, bayılma hissi, ajitasyon, kas krampları ve konvülsiyonlar başlıca semptomlardır [7]. Vakamız COVID-19 pnömonisi tanısı aldığı günün beşinci gününde, semptomatik ortaya çıkan COVID-19 ile ilişkili hiponatremi ve UADHSS tanısı almıştır.

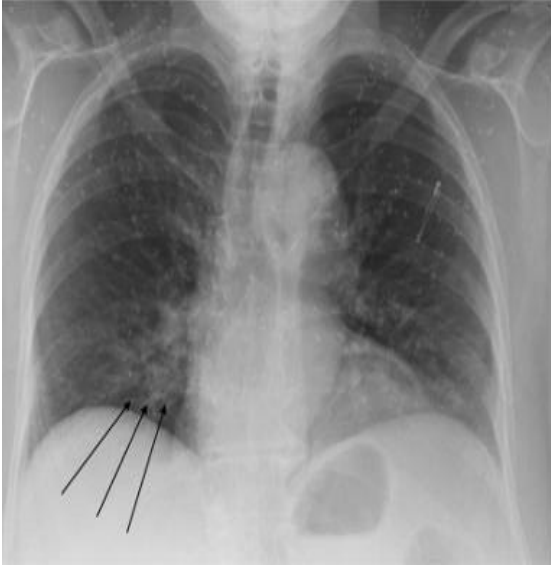
### Olgu

71 yaşında kadın hasta öksürük, kas eklem ağrısı ve nefes darlığı şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde hipertansiyon tanısı vardı. Hastanın başvuru sırasında yapılan fizik muayenesinde ateş 37,3°C, SPO2 %94, solunum sayısı 22/dk, nabız 90/dk ve arteriyel kan basıncı 100/60 mmHg olarak ölçüldü. Fizik muayenesinde bilateral ralleri mevcuttu. Hastanın ilk geliş laboratuvar bulgularında sadece sodyum değeri 132 mEq/L (normal aralığı 136-146 mEq/L) idi, diğer değerleri normal aralıktaydı. Bilgisayarlı toraks tomografisinde; her iki akciğerde özellikle periferik yerleşimli nodüller buzlu cam dansiteleri ve sağ akciğer orta lobta subplevral 7,5 mm çapında nodül izlendi (Resim 1). Nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü örneğinde COVID-19 real-time polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testi sonucu pozitif olarak sonuçlandı. Hastaya favipiravir 2x1600 mg yükleme dozu sonrasında 2x600 mg idame tedavisi verildi. Genel durumu iyi olan hasta taburcu edildi. Hasta favipiravir tedavisinin beşinci gününde bulantı, kusma, halsizlik nedeniyle acil servise yeniden başvurdu. Muayenesinde ateş 36,8°C, SPO2 %95, solunum sayısı 22/dk, nabız 90/dk ve arteriyel kan basıncı 90/60 mmHg olarak ölçüldü. PA Akciğer grafisinde progresyon olmadığı görüldü (Resim 2). Laboratuvar tetkiklerinde, sodyum 107 mEq/L, potasyum

3.7mEq/L, kan glukoz seviyesi 143 mg/dl, BUN 26 mg/dl, serum kreatinin 0,63 mg/dl, AST 67 U/L, ALT 59 U/L, LDH 429 U/L, CK 44 U/L mEq/L, magnezyum 1,4 mEq/L, CRP 37 mg/L, D-dimer 561 mg/L, lökosit sayısı 17230/mm<sup>3</sup> (nötrofil %86,6, lenfosit %7,8), hemoglobin 12,7 g/dL, trombosit 475000/mm<sup>3</sup>, prokalsitonin 0,04 ng/mL, troponin 0,025 ng/mL olarak sonuçlandı. Hastaya %3 lük sodyum klorür infüzyonu başlandı. 6 saatlik aralıklarla bakılan sodyum değerleri; 110 mEq/L, 114 mEq/L, 116 mEq/L, 118 mEq/L olarak sonuçlandı. 24 saatlik idrarda bakılan sodyum değeri 110 mEq/L, spot idrarda bakılan sodyum değeri 77 mEq/L olarak sonuçlandı. %3 lük sodyum klorür infüzyonu ile sodyum değeri 125 mEq/L'ye yükseldi. Daha sonrasında sıvı kısıtlamasına geçildi ve 48 saatin sonunda sodyum değeri 131 mEq/L'ye kadar yükseldi. Hiponatreminin diğer nedenlerini de araştırmak üzere bakılan sT4, TSH, FSH, kortizol değerleri normaldi, UADHSS'na neden olabilecek herhangi bir ilaç kullanmıyordu, toraks tomografisinde COVID-19 pnömonisini destekleyen bulgular dışında bir özellik yoktu. Hastanın ilk polikliniğe başvurduğu gün bakılan sodyum değeri de düşüktü, ancak kontrol değerine bakılmamıştı. Tüm bu sonuçlardan dolayı hastanın UADHSS nedeninin COVID-19 pnömonisi ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Hasta taburcu edildiğinde sodyum değeri 137 mEq/L idi.



**Resim 1.** Her iki akciğerde özellikle periferik yerleşimli nodüller buzlu cam dansiteleri



**Resim 2.** PAAC grafisinde sağ bazalde minimal infiltrasyon

### Tartışma

Klinikte normovolemik hiponatreminin en sık sebebi UADHSS'dur. Akciğer malignitesi, şiddetli obstrüktif akciğer hastalığı, akut respiratuar hastalık ve pnömoni gibi sık görülen akciğer hastalıkları UADHSS ile birliktelik gösterebilir [8]. Viral enfeksiyonlar arasında influenza da tanımlanmıştır [9]. Varicella zoster virüs (VZV), sitomegalovirüs (CMV), herpes simpleks virüs (HSV) gibi viral enfeksiyonlarda da UADHSS görülebilmektedir. Özellikle VZV'nin dorsal kök ganglionlarını tutması ve bununla ilişkili enfekte olmuş nöronlar, periferik osmoreseptörleri de içermesi durumunda, ADH sekresyonu bozabilmektedir [10, 11]. Şimdilerde ise COVID-19 pnömonisinin UADHSS'ye sebep olabileceği ortaya çıkmıştır. Literature bakıldığında bizim olgumuza benzer olgular bildirilmiştir. Bu olguların özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir ve olguların hepsinin COVID-19 PCR sonucu pozitifdir [12-15]. COVID-19 pnömonisinin yaptığı UADHSS'nin patofizyolojisinde belirgin proinflamatuvar sitokinlerin, özellikle IL-6 düzeyinin etkin olduğu rapor edilmiştir. Hastanemiz laboratuvarında IL-6 tetkiki yapılmadığı için hastamızda IL-6 düzeyine bakılamadı. Proinflamatuvar sitokinler iki mekanizma üzerinden ADH seviyesini yükseltmektedirler. Birincisi, ADH'nin direk olarak serum osmolalitesinden bağımsız salınımını stimüle etmesi, ikincisi, alveolar bazal membran üzerinden hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu uyarak ADH düzeyini

yükseltmesidir. Böylece endojen nonosmotik ADH salınımı artmaktadır [15-18]. Bunların yanında SARS-CoV2 virüsü de CMV, HSV, VZV gibi nöroinvaziv bir virüs olduğu için VZV'deki mekanizma ile de UADHSS'ye neden olabilir.

Duygusal, fiziksel veya psikolojik stresler ve enfeksiyonlarla ilişkili ağrı (COVID-19 gibi) hipotalamo-hipofizer eksenini uyarak ADH salınımına yol açar. Alternatif olarak stres, hipotalamusu ADH salgılaması için uyaran kortikal nöronları aktive eder [19]. Ek olarak, pnömoniyeye bağlı akciğer hasarı, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna neden olabilir. Bu uyumsuzluk, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyona neden olarak sol atriyumun yetersiz dolumuna yol açar. Bunun sonucunda sol atriyal gerginlikte azalma ve ADH sekresyonunda artış meydana gelir [20, 21]. Ancak bu mekanizmaları anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. UADHSS tanı kriterleri Tablo 2'de verilmiştir [22].

Hiponatremi etiyolojisini araştırdığımızda; hastamızın serum osmolalitesinin 275 mOsm/kg'in altında olduğu, idrar sodyum atılımının 30 mmol/L'nin üzerinde olduğu tespit edildi. Anamnezinde herhangi bir diüretik kullanımı hikayesi yoktu. Yapılan tetkikler sonucunda da herhangi bir adrenal, tiroid veya renal yetmezliği bulunmuyordu. Bir ay önce hipertansiyon tanısı nedeniyle kardiyoloji polikliniğinde yapılan rutin tetkiklerinde sodyum değeri normaldi. COVID-19 pnömonisi nedeniyle almış olduğu favipiravirin UADHSS'na neden olabileceğine dair herhangi bir kanıt olmaması, COVID-19 nedeniyle ilk başvurusunda sodyum değerinin 132 mEq/L olması ve öncesinde hiponatreminin olmaması, hiponatreminin COVID-19 ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Bu tür hastalarda tedavi öncesi psödohiponatremi yapabilecek durumlar gözden geçirilmelidir. Altta yatan patolojik durumlar varsa tespit edilip, tedavisi sağlanmalıdır. Hiponatremi tedavisi semptomların varlığına ve şiddetine (hafif, ılımlı ve şiddetli), akut (<48 saat) ya da kronik (≥48 saat) süreçte gelişmiş olmasına göre belirlenmektedir. Akut hiponatremi kronik hiponatremiden daha semptomatiktir. Hiponatremide ozmotik santral pontin miyelinolizisi indüklemeye riskinden dolayı sodyumun düzeltilmesi dikkatli yapılmalıdır. Şiddetli semptom varlığında akut ya da kronik olsun düzeltme hızlı olmalıdır. İlk bir saatte %3

Tablo 1. Benzer çalışmalar ve sonuçları

Çalışmanın adı	Yaş/cinsiyet	Geliş şikayeti	Komorbidite	Serum Na (mEq/L)	Plazma Osmolaritesi (mOsm/kg)	İdrar Na konsantrasyonu (mEq/L)	Tedavi
<b>E. Gemicioğlu ve ark.</b>	65/K	Nefes darlığı, ateş	Sarkoidoz KOAH HT KKY	118	243	68	Sıvı kısıtlaması
<b>R. U. Chowdhury ve ark.</b>	70/K	Nefes darlığı, ateş, bilinç değişikliği	HT	114	219	58	%3'lük hipertonic sodyum, sıvı kısıtlaması
<b>Z. Yousaf ve ark.</b>	58/E	Ateş, öksürük, boğaz ağrısı	HT HL Astım	116	243	51	Sıvı kısıtlaması
1. olgu	20/E	Ateş, öksürük, kusma, letarji, bilinç bulanıklığı	Yok	112	253	145	%3'lük hipertonic sodyum, sıvı kısıtlaması
2. olgu	47/E	Karın ağrısı, ateş	Yok	117	278	71	Sıvı kısıtlaması
3. olgu	57/E	Mide bulantısı, yorgunluk, baş ağrısı	HT Tip 2 DM	112	240	63	%3'lük hipertonic sodyum, sıvı kısıtlaması

E: Erkek, K: Kadın, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, HT: Hipertansiyon, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, HL: Hiperlipidemi, DM: Diabetes mellitus, Na: Sodyum

**Tablo 2.** Uygunsuz ADH salınım sendromu tanı kriterleri

Esas Kriterler:  
 Serum osmolalite<275mOsm/kg  
 İdrar osmolalite>100 mOsm/kg  
 Övolemide  
 İdrar sodyum konsantrasyonu>30 mmol/L  
 Diüretik kullanımı öyküsü olmaması,  
 Adrenal, tiroid, hipofiz veya renal yetmezlik bulunmaması

Tamamlayıcı kriterler:  
 Serum ürik asit<0,24mmol/l  
 Serum üre düzeyi<3,6 mmol/l  
 %0,9 salininfüzyonuyalahiponatreminin düzelmemesi  
 Fraksiyone sodyum ekskresyonu>%0,5  
 Fraksiyone üre ekskresyonu>%55  
 Fraksiyone ürik asit ekskresyonu>%12  
 Hiponatreminin sıvı kısıtlaması ile düzelmesi

hipertonik salin tedavisine başlanmalıdır ve ilk etapta serum sodyumundaki artış 5 mmol/L olarak hedeflenmelidir. Daha sonra ki dönemde 24 saatte düzeltme 10 mmol/L'yi geçmemelidir. UADHS'da ilk basamak tedavi sıvı alımının kısıtlanmasıdır. İkinci olarak önerilen ise su klirensini artırmak için solüt alımını artırmak veya düşük doz loop diüretik ve oral sodyum klorid kombinasyonudur [22]. Sıvı kısıtlaması 500–1000 ml/gün'den yapılabilir [6]. Bizim hastamızda hipertonik salin infüzyonu ve sıvı kısıtlama UADHSS'yi düzeltmek açısından yeterli oldu.

Sonuç olarak; vakamız hiponatremisi olan COVID-19 hastalarında UADHSS'yi aklı getirmeyi vurgulamaktadır. Hiponatremide altta yatan etyolojinin belirlenmesi, hastanede kalış süresinin kısalmasına ve mevcut pandemide morbiditeyi azaltmak açısından önemlidir. COVID-19 pnömonisi, UADHSS'nin bir sebebidir, ancak bu ilişkiyi anlamak için gelecekteki çalışmalar önemlidir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

### Kaynaklar

- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* 2020;395:507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Covid-19 (2019-N Cov Hastalığı) Rehberi, Bilim Kurulu Çalışması, 1 Haziran 2020. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/37702/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuartedavilerkoagulopatyonetimipdf.pdf>. Erişim tarihi 02 Ekim 2020
- Hong XW, Chi ZP, Liu GY, et al. Analysis of early renal injury in COVID-19 and diagnostic value of multi-index combined detection. *MedRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.20032599>
- Aggarwal S, Garcia Telles N, Aggarwal G, Lavie C, Lippi G, Henry BM. Clinical features laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): early report from the United States. *Diagnosis* 2020;7:91-96. <https://doi.org/10.1515/dx-2020-0046>
- Corona G, Giuliani C, Parenti G, et al. Moderate hyponatremia is associated with increased risk of mortality: evidence from a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e80451. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080451>
- Uslu N, Sinangil A, Çelik A, Ecdar T. Hiponatremiye güncel yaklaşım. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi* 2016;2:63-68.
- Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness and attention deficits. *Am J Med* 2006;119:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.026>
- Ellison DH, Berl T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007;356:2064-2072. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp066837>
- Gaglani B, Gupta S, Chavez O, Libardo R. Influenza as a cause of SIADH related hyponatremia: a case report. *J Clin Diagn Res* 2017;11:10-11. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/25785.9797>
- Bassi V, Fattoruso O, Santinelli C. Localized herpes zoster infection: a rare cause of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Oxf Med Case Reports* 2017;11:223-225. <https://doi.org/10.1093/omcr/omx065>
- Bourque, Charles W. Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:519-531. <https://doi.org/10.1038/nrn2400>

12. Gemcioglu E, Karabuga B, Ercan A, Erden A. A case of inappropriate antidiuretic hormone secretion syndrome associated with covid-19 pneumonia. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2020;16:110-111. <https://doi.org/10.4183/aeb.2020.110>
13. Habib MB, Sardar S, Sajid J. Acute symptomatic hyponatremia in setting of SIADH as an isolated presentation of COVID-19. *IDCases* 2020;21:e00859. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00859>
14. Chowdhury MRU, Akter KS, Moula MM, Kabir MA, Bhuiyan SI, Das BC. COVID-19 presented with syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH): a case report from Bangladesh. *Respiratory Medicine Case Reports* 2020;31:101290. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101290>
15. Yousaf Z, Al Shokri SD, Al Soub H, Mohamed MFH. COVID-19-associated SIADH: a clue in the times of pandemic! *Am J Physiol Endocrinol Metabol* 2020;318:882-885.
16. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* 2020;395:1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
17. Park SJ, Shin JI. Inflammation and hyponatremia: an underrecognized condition? *Korean J Pediatr* 2013;56:519-522. <https://doi.org/10.3345/kjp.2013.56.12.519>
18. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;71:762-768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
19. Jezova D, Skultetyova I, Tokarev D, Bakos P, Vigas M. Vasopressin and Oxytocin in Stress. *Annals New York Academy of Sciences* 1995;771:192-203. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb44681.x>
20. Dunham Snary K, Wu D, Sykes E, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Chest* 2017;151:181-192. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.09.001>
21. Koizumi K, Yamashita H. Influence of atrial stretch receptors on hypothalamic neurosecretory neurones. *J Physiol* 1978;285:341-358. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1978.sp012575>
22. Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1-39. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu040>

### Yazarların makaleye olan katkıları

F.A., P.A. ve E.Z. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. F.A. ve P.A. hastayı serviste takip etmiştir. E.Z. hastanın tedavisi konusunda yardımcı olmuştur. F.A. olguyu yazmıştır. Makalenin tartışma bölümünü F.A, P.A. ve E.Z. yazmıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

**Teşekkür:** Hastanın hastanede yattığı süre boyunca takip ve tedavi uygulamalarını başarı ile gerçekleştiren enfeksiyon hastalıkları servisinde çalışan tüm sağlık personeline teşekkür ederiz.

**Hasta onamı:** Hasta yakınından yazılı onam alınmıştır.



## Ketamin/ksilazin anestezi hemoreolojik bakış açısından güvenlidir: bir ilk rapor “hakkında (1)

Erkan Tomatır

Gönderilme tarihi:05.04.2021

Kabul tarihi:27.05.2021

Sayın Editör,

Akbudak ve ark.'nın “Ketamin/ksilazin anestezi hemoreolojik bakış açısından güvenlidir: bir ilk rapor” başlıklı araştırma makalesini ilgiyle okudum [1]. Makalenin giriş bölümünde “ketamin/ksilazin anestezi hemoreolojik parametreler üzerine etkilerinin bilinmediği”, tartışma bölümünde ise “bu çalışma ile ilk kez gösterildiği” ifadeleri kullanılarak, belirgin bir biçimde çalışmanın özgün olduğu vurgulanmıştır.

Ancak bu nitelenin doğru olarak kabul edilmesine olanak yoktur. Şöyle ki;

1. Makalenin başlığında yer alan “hemoreoloji” terimi nispeten yeni olup, “klinik hemoreoloji” terimi ilk kez 1979’da önerilmiş ve Avrupa Klinik Hemoreoloji ve Mikrosirkülasyon Derneği de 1990’da kurulmuştur [2]. Terimin konusu ise çok eski olup, tıp tarihi ile paralellik göstermektedir [3].

2. Sözlük anlamı “*kan damarlarındaki basınç, akım, hacim ve dirençler, özellikle de mikrodolaşımdaki kırmızı kan hücreleri deformasyonu ve kan viskozitesi ile ilişki temelinde “kan akımını inceleyen bilim” olarak tanımlanmaktadır* [4]. Terimin oldukça genel nitelikte olduğu ve geniş bir kapsama alanı içerdiği açıktır.

3. Hemoreolojinin ana unsuru olarak kabul edilen “viskozite” kelimesi ile tarama yapıldığında; ketaminin viskozite üzerine etkisi konusundaki ilk yayının 1974 yılında, yani henüz “klinik hemoreoloji” terimi ortada yokken yapıldığı görülmektedir [5]. Ayrıca ketaminin mikrodolaşıma [6], kan damarlarına [7] ve trombosit agregasyonuna etkileri [8] yanısıra ksilazin’in de viskozite [9] ve trombosit agregasyonu üzerine etkileri [10] üzerine çok sayıda yayına rastlanmıştır.

4. Yukarıda değinilen yayınlara makalenin tartışma bölümünde de değinilmemiş olması dikkat çekicidir. Makalenin mevcut haliyle, okurların ketamin ve ksilazin gibi iki eski ilacın kan akımına etkileri ve bu bağlamdaki güvenilirlikleri konusunda daha önce hiçbir bilgi bulunmadığını sanmaları kaçınılmazdır. Oysa; bunun doğru olmadığını, konuya ilişkin epeyce çalışma ve bilgi olduğunu kabul etmek gerekir.

Sonuç olarak; bir çalışmanın özgünlük değerini saptamaya yönelik güvenilir bir literatür taraması yapabilmek için anahtar kelimelerin doğru belirlenmesi kritik önem taşımaktadır. Hedef yayınları atlamamak için tek bir terim ile yetinilmemesi, konu ile yakın ilgili ya da benzer anlamda kullanılabilen alternatif kelimelerin de özenle taramaya dahil edilmesi gerekir.

### Kaynaklar

1. Akbudak İH, Kilic Erkek O, Tuzcu EB, Pakyurek H, Bor Kucukatay M. Ketamine/xylazine anesthesia is safe in hemorheological point of view: a preliminary report. Pam Med J 2021;14:444-450. <https://dx.doi.org/10.31362/patd.839939>
2. Stoltz JF. History and future of hemorheology: from Rejkjavik to Lisboa. Clin Hemorheol Microcirc 2016;64:525-539. <https://doi.org/10.3233/CH-168035>
3. Rampling MW. The history of the theory of the circulation of the blood. Clin Hemorheol Microcirc 2016;64:541-549. <https://doi.org/10.3233/CH-168031>
4. Hemorheology. Available at: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/hemorheology>. Accessed April 02, 2021
5. Magora F, London M, Eimerl D, Aronson HB. Blood viscosity during anaesthesia with halothane, cyclopropane, thiopentone and ketamine. Br J Anaesth 1974;46:343-347. <https://doi.org/10.1093/bja/46.5.343>
6. Lehmann Ch, Feyerherd F, Feyerherd T. Ketamine does not affect intestinal microcirculation in pentobarbital-anaesthetized rats during experimental endotoxaemia. Lab Anim 2007;4:55-62. <https://doi.org/10.1258/00236770779399491>

7. Kanmura Y, Missiaen L, Casteels R. The effects of ketamine on Ca<sup>2+</sup> movements in A7r5 vascular smooth muscle cells. *Anesth Analg* 1996;83:1105-1109. <https://doi.org/10.1097/00000539-199611000-00036>
8. Nakagawa T, Hirakata H, Sato M, et al. Ketamine suppresses platelet aggregation possibly by suppressed inositol triphosphate formation and subsequent suppression of cytosolic calcium increase. *Anesthesiology* 2002;96:1147-1152. <https://doi.org/10.1097/00000542-200205000-00018>
9. Cross JP, Mackintosh CG, Griffin JF. Effect of physical restraint and xylazine sedation on haematological values in red deer (*Cervus elaphus*). *Res Vet Sci* 1988;45:281-286.
10. Raptopoulos D, Weaver BM, Papanastassopoulou M, Staddon GE, Parkinson TJ. The effect of xylazine on plasma thromboxane B2 concentration in sheep. *J Vet Pharmacol Ther* 1995;18:438-441. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1995.tb00622.x>

**Ketamin/ksilazin anestezi hemoreolojik  
bakış açısından güvenlidir: bir ilk rapor  
“hakkında-2”**

Erkan Tomatır

Sayın Editör,

Akbudak ve ark.'nın “Ketamin/ksilazin anestezi hemoreolojik bakış açısından güvenlidir: bir ilk rapor” başlıklı çalışmanın 11 sığana ait ilk sonuçlarının bildiri olarak sunulduğu fark edilmiştir. Bildirideki bulgularla karşılaştırıldığında doğrulma, kornea ve çekme refleksleri kaybolma süreleri 18 deneğin sonuçlarına dayalı makalede yaklaşık 2 katına, standart sapmaları da 4 katına çıkmış görünümü vermektedir. Böylesi bir durumda bulguların güvenilirliğinden de kuşku duymak kaçınılmazdır; çünkü denek sayısı artınca standart sapmanın 4 kat artması şöyle dursun, düşmesi beklenir ve bu durum istatistikte yasa gibidir. Saygılarımla.

## Ketamin/ksilazin anestezi hemoreolojik bakış açısından güvenlidir: bir ilk rapor “yazarın yanıtı-1”

Ilknur Hatice Akbudak, Ozgen Kilic Erkek, Egem Burcu Tuzcu, Hilmiye Pakyurek, Melek Bor Kucukatay

Gönderilme tarihi:10.05.2021

Kabul tarihi:27.05.2021

Akbudak ve ark.'nın “Ketamin/ksilazin anestezi hemoreolojik bakış açısından güvenlidir: bir ilk rapor” başlıklı araştırma makalesi ile ilgili bir “Editöre Mektup” yazılarak çalışmayla ilgili bazı eleştirilerde bulunulmuş ve çalışmanın özgün olmadığı iddia edilmiştir. Bu yazı, iddialara cevap verilmesi ve çalışmanın “ÖZGÜN” olduğunun bilimsel kurallara uyularak, gerekli literatür bilgileri sunulularak net biçimde ortaya konması amacıyla kaleme alınmıştır. “Editöre Mektup”taki iddialara aşağıda teker teker cevap verilecektir;

1.maddede değinilen tarihçe konusu ile ilgili olarak;

Makale ve mevcut tartışma ile direkt ilgili olmamasına rağmen, hemoreoloji ve tarihçesi ile ilgili detaylı bilgiye “Handbook of Hemorheology and Hemodynamics” isimli kitabın incelenmesi ile ulaşılabilir [1]. Bu kitabın yazarları tüm dünyada “hemoreoloji” konusunda önde gelen araştırmacılar arasında sayılan bilim insanlarıdır. Bahsedilen kitabın ilgili bir bölümüne, yayında da 20 numara ile atıfta bulunulmuştur. Kitabın 1. bölümü hemoreolojinin tarihçesine ayrılmıştır [2]. Kitaptaki konuyla ilgili bilgilerin çok fazla oluşu buraya aktarılmasını olanaksız kılmaktadır.

2.maddede yer alan ifadelerle ilgili olarak;

Refere edilen web sayfası incelenmiştir. Bu web sayfasının yazarlarının konuya ne kadar hakim olduğu, buradaki bilgilerin hakem gözetiminden geçip geçmediği belli değildir. Sayfada geçen “deformasyon” teriminin hemoreoloji alanında çalışan araştırmacılar tarafından kullanımının önerilmemesi, yukarıdaki

düşünceyi desteklemektedir. “Deformasyon” kelimesi istenmeyen bir değişimi ifade etmektedir. Oysa eritrosit deformabilitesi (şekil değiştirme yeteneği), özellikle mikrodolaşımdaki kan akımının devamlılığının sağlanması ve eritrositlerin fonksiyonlarını yerine getirmeleri için istenen, olması gereken, geri dönüşümlü bir fizyolojik mekanizmadır. Konu ile ilgili bazı bilimsel kaynak ve yaklaşımlar aşağıda özetlenecektir. Öte yandan, -bahsedilen kullanım hatasına rağmen-, kaynakta geçen “...özellikle de mikrodolaşımdaki kırmızı kan hücreleri deformasyonu ve kan viskozitesi ile ilişki temelinde “kan akımını inceleyen bilim” kısmı doğru olup, bizim makalemizde de tam olarak eritrosit deformabilitesi ve tam kan ile plazma viskozitesindeki değişimler farklı kayma hızlarında detaylı ve ileri teknik/cihazlarla incelenmekte ve bu anlamıyla özellikle de tam olarak “hemoreoloji” teriminin içine girmektedir.

Bilgi, makalemizde de giriş bölümü 3. paragraf başında “*Main components of hemorheology are flow, erythrocyte deformability and aggregation [11] whereas hematocrit (Hct) and plasma viscosity (PV) are determinants of whole blood viscosity (WBV). Capillary diameter is smaller than that of the red blood cell (RBC) in many parts of the circulation. For this reason, erythrocytes need to change their shape in order to maintain tissue oxygenation [12].*” şeklinde referanslarıyla verilmiştir.

Ek olarak tartışmanın 3. paragrafında da, “*Effectual blood supply plays an important role in proper maintenance of tissue metabolism and thus, function. Blood supply*

Ilknur Hatice Akbudak, Ass. Prof. Pamukkale University Hospital, Department of Anesthesia and Reanimation, Kinikli, 20070 Denizli, Turkey, e-posta: ilhakbudak@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-9937-9169) (Corresponding Author)

Ozgen Kilic Erkek, PhD Student, Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Denizli, Turkey, e-posta: oerkek@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-8037-099X)

Egem Burcu Tuzcu, Research Ass. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Denizli, Turkey, e-posta: egemburcu.ebt@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-9499-2316)

Hilmiye Pakyurek, Research Ass. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Denizli, Turkey, e-posta: hpakyurek@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-7084-3770)

Melek Bor Kucukatay, Prof. MD. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Denizli, Turkey, e-posta: mbor@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-9366-0205)

and the metabolic tissues demand are kept in balance by vascular control mechanisms [32]. Much importance was not given to the hemorheological parameters as determinants of resistance to flow for many decades. On the other hand, vascular component has been studied extensively. Impaired hemorheological properties are known affect tissue perfusion negatively [33, 34]. The high deformability of the RBC facilitates blood flow even at high hematocrit, particularly in the microcirculation [35]. In addition, the ability of the entire RBC to deform is of crucial importance for performing its function in oxygen delivery. Deformability is also a determinant of the cell survival time in the circulation [11]. WBV is one of the components of the resistance to blood flow and perfusion of the microcirculation, although other factors such as pressure difference, sympathetic system activity, resistance of arterioles, local metabolic demand, local vasodilators such as nitric oxide and prostacyclin and other factors take place in the whole picture [36, 37]. The main determinants of WBV are PV, Hct, shear stress and shear rate, RBC deformability, RBC aggregation, fibrinogen concentration. and temperature [36]. This is why we measured WBV at otolog and standard Hct at different shear rates. Erythrocyte deformability is known as a major determinant at high shear stress whereas erythrocyte aggregation determines the WBV at low shear stress [38].” şeklinde bilgiler detaylandırılmıştır.

“Editöre Mektup”ta vurgulanmak istenen konunun şu şekilde olduğu anlaşılmaktadır; ketamin ve/veya ksilazinin “hemoreolojik parametre” olarak değerlendirilebilecek birtakım parametreler üzerindeki etkisi ile ilgili yayınlar mevcuttur (3. maddede bunların cevabı detaylı verilmiştir). Dolayısıyla mektubun yazarı makalenin girişinde geçen “*Although some anesthetic drugs were demonstrated to cause microcirculatory disorders through cardiovascular and hemorheological effects [13-16], the influence of ketamine/xylazine anesthesia, on hemorheological parameters remains unknown. “cümlesinin doğru olmadığını iddia etmektedir.*

Bu iddiaya şu cevaplar verilebilir;

i) Çalışmada yukarıda referanslarıyla verilen temel hemoreolojik parametreler incelenmiştir ve literatürde ketamin/ksilazin

kombinasyonunun (90 mg/kg-10 mg/kg) temel hemoreolojik parametreler olan eritrosit deformabilitesi, tam kan ve plazma viskozitesi üzerine etkilerini araştıran herhangi bir çalışma yoktur. Dolayısıyla makale özgündür. Nitekim makalenin giriş kısmında “*Although some anesthetic drugs were demonstrated to cause microcirculatory disorders through cardiovascular and hemorheological effects [13-16], the influence of ketamine/xylazine anesthesia, on hemorheological parameters remains unknown.*” cümlesinden sonra aşağı satırlarda “*Therefore, we aimed to investigate the effects of ketamine/xylazine (90 mg/kg ketamine-HCl/10 mg/kg xylazine-HCl) anesthesia, on RBC deformability, WBV and PV in rats*” cümlesi ile konu netleştirilerek literatürde eksik olan ve çalışma kapsamında incelenecek hemoreolojik parametreler detaylandırılmıştır. Metnin bu şekilde yazılmasının sebebi eritrosit deformabilitesi, tam kan ve plazma viskozitesi gibi parametrelerin tekrarından kaçınılmak istenmiş olmasıdır.

ii) Makale, dergi tarafından atanan hakemlerce okunmuş, incelenmiş, “Editöre Mektup”ta 4. maddede “Makalenin mevcut haliyle, okurların ketamin ve ksilazin gibi iki eski ilacın kan akımına etkileri ve bu bağlamdaki güvenilirlikleri konusunda daha önce hiçbir bilgi bulunmadığını sanmaları kaçınılmazdır.” şeklinde ifade edildiği gibi bir yanlış anlama olmamıştır. Hakemler metni bütün olarak okuduklarında hangi hemoreolojik parametrelerin eksik olduğunu ve çalışma kapsamında bakılacağını, zaten “hemoreolojik parametre” terimi -zaman zaman geniş anlamda kullanılsa da- temel hemoreolojik parametrelerin hangileri olduğunu anlamışlardır. Bu çalışmada da ilgili parametrelerin bakıldığını tespit etmişler ki bu konuda hiçbir eleştiri yazmamışlardır. Okuyucuların da makaleyi bütünüyle okuyup anlamaya çalıştıklarında böyle bir –yanlış sanı- içinde olacaklarına ait objektif bir veri yoktur. Hakemli dergilere gönderilen makalelerde eksik, hatalı görülen, gözden kaçan, yeterince anlaşılmayan noktalar olabilir. Hakemler bunları belirtir ve gerekirse yazarlar düzeltir. Bizim makalemiz için de bu durum söz konusudur. Yazarların literatürde bakılmış olan hiçbir parametreyi bakılmamış gibi göstermek ya da çalışmayı orijinal olmadığı halde orijinal göstermek gibi bir kaygı içine düşmeleri söz konusu olamaz, çünkü zaten konu orijinaldir.

Çalışma planlanmadan önce literatür taraması yapılmış, veriler elde edilip yazım aşamasına geçmeden önce yeni çıkan bir yayın olabileceği kaygısıyla tekrar tarama gerçekleştirilmiştir. Elde edilen literatür bilgilerinden konunun anlaşılması ve tartışılması amacıyla uygun görülenler makalede refere edilmiş, bu kaynaklar hakemlerce de uygun bulunmuştur. Makale yazımında uygulanması gereken bilimsel yol da budur. Makaledeki her cümle konuyu tam anlamıyla açıklayamaz; bu nedenle makalelerin tümünün dikkatlice okunması gerekir.

iii) Ek olarak yukarıda da belirtildiği gibi tartışma kısmında “.....*Much importance was not given to the hemorheological parameters as determinants of resistance to flow for many decades. On the other hand, vascular component has been studied extensively. Impaired hemorheological properties are known to affect tissue perfusion negatively [33, 34].*....” denerek konu açıklığa kavuşturulmuştur.

iv) Çalışmanın son yazarı yaklaşık 20 yıldır hemoreoloji konusunda çalışmalar yapmakta olup, bu konuda ileri düzey çalışmalar kabul eden uluslararası dergilerde yayınlar yapmış, konusunda bilgi ve tecrübe sahibi bir araştırmacıdır. Yazarın makalelerinde benzer cümle ve tanımlar kullanılmış, makaleler uluslararası hakemler tarafından incelenmiş, kabul edilmiştir. Okuyucular makaleleri okumuş, kendi yayınlarında refere etmişlerdir. Bugüne kadar hiçbir okuyucunun, “Editöre Mektup”ta madde 4’te belirtilen zanlara kapılması ile ilgili bir veri yoktur. Yazarın son 5 yılda basılan seçilmiş yayınlarından konuyla ilgili alıntılar aşağıdadır;

“Hemorheology and oxidative stress in patients with differentiated thyroid cancer following I-131 ablation/metastasis treatment.” [3] isimli 2020 yılında yayınlanan çalışmada;

.....“*In this study, we aimed to investigate the effect of RAIT on haemorheological parameters, TOS/TAS and OSI in patients with DTCs.*” şeklinde amaç cümlesi yazılmış, makalede hemoreolojik parametre olarak eritrosit deformabilitesi ve agregasyonu bakılmış, makale konunun uzmanı uluslararası hakemler tarafından incelenmiş ve yayınlanmıştır. Kimi zaman bazı araştırmacılar tarafından, fibrinojen, hematokrit vb. parametreler “hemoreolojik parametre” olarak ileri sürülmektedir. Ancak konu ile ilgili kapsamlı

yayınlar incelendiğinde bu parametrelerin esas olarak eritrosit deformabilitesi, eritrosit agregasyonu, tam kan ve plazma viskozitesi gibi temel hemoreolojik parametrelerin anlaşılması amacıyla, bu parametrelerdeki değişikliklerin mekanizmalarının ortaya konması için tartışıldıkları görülecektir. Eritrositler, lökosit ve trombositlere göre sayıca çok fazla olduklarından kanın reolojik davranışının belirlenmesinde öncelikli rolü oynarlar [1]. Tam kan ve plazma viskozitesi yukarıdaki yayında çalışılmamıştır. Demek ki uluslararası kabule göre hemoreolojik parametre dendiğinde hepsinin çalışılması şart değildir. Hemoreolojik parametre ifadesi altında eritrosit deformabilitesi, tam kan ve plazma viskozitesi, eritrosit agregasyonu ve bunlarla ilgili literatür bilgilerinden bahsetmek yeterlidir. Yukarıdaki makalenin yayınlandığı Clinical Hemorheology and Microcirculation dergisi hemoreoloji alanında dünyadaki en kabul gören dergilerden biri olup hemoreoloji konusunda çalışan araştırmacılar tarafından yaygın olarak okunmaktadır. Makalenin başlığında bile “hemoreoloji” geçtiği halde konu ile ilgili hakemler makaleyi incelemiş, hemoreolojik parametre olarak eritrosit deformabilitesi ve agregasyonunun bakılmasını yeterli bulmuşlardır. Bizim yayında yapıldığı gibi, takip eden cümlelerde hangi hemoreolojik parametrelerin çalışıldığı açıklanabilir. Makale yayınlanmış ve hiçbir okuyucu madde 4’te belirtilen herhangi bir zanla geri dönüş yapmamıştır.

Konumuzdan bağımsız olarak, herhangi bir araştırma konusunun tüm parametrelerini tek bir çalışmada ölçmek hem teknik hem de araştırma bütçesi açısından imkânsız olacağı gibi, aynı zamanda da gereksizdir. Bir makalenin konu ile ilgili tüm sorulara cevap vermesi beklenmez.

“Hemorheological alterations following an acute bout of nordic hamstring exercise in active male participants<sup>1</sup>” [4] isimli bir diğer çalışma da aynı dergide yayınlanmıştır

Yayında “*Hemorheology is a branch of biorheology that deals with blood flow properties as well as the relationship between the vessel and the flowing blood [10]. The flow properties of blood play significant roles in tissue perfusion by contributing to hydrodynamic resistance in blood vessels. Erythrocyte deformability and red blood cell (RBC) aggregation are main components of hemorheology which are closely related with*

alterations in oxidative stress [11]. Additionally, exercise has been reported to induce significant alterations in blood rheology and oxidative stress [12-16] dependent on the type, duration, and intensity. The athletic capacity of the individual also plays a significant role [16]. However, alterations in blood rheology and oxidative stress parameters, following the eccentric 'Nordic hamstring exercise', remain unknown." denmektedir. Makalede eritrosit deformabilitesi, agregasyonu, hematokrit ve oksidatif stres incelenmiştir. Temel bir hemoreolojik parametre olan viskozite çalışılmamıştır. Buna rağmen abstractta "Hemorheological parameters were measured by an ektacytometer". denmekte ve başlıkta da "hemorheological alterations" ifadesi yer almaktadır. Tüm bu sayılanlara rağmen hiçbir hakem ya da okuyucu hemoreolojik parametre yazılmış ama sadece şunlar çalışılmış ya da sadece şu parametrelere ait literatür tartışılmış gibi eleştiri/geri bildirimlerle dönüş yapmamıştır. Çünkü bahsedilen konu ile ilgili yeterli bilgiye sahip hakem ve okuyucular makalenin planlanması, çalışılması, yazılması sırasında doğru, uluslararası alanda kabul gören yaklaşımlar sergilendiğini anlamışlardır. Benzer durum mevcut makale için de geçerlidir.

"Impaired Blood Rheology in Pulmonary Arterial Hypertension." [5] isimli 2019 yılına ait yayında :

"In microcirculation, rheological characteristics of blood (i.e., erythrocyte deformability and aggregation, plasma viscosity) are the major determinants of resistance to flow and their alterations are known to impair microcirculatory blood flow [3-5]." denmektedir. Bu bilgi uluslararası hakemler tarafından okunmuş, doğru kabul edilip basılmasına onay verilmiştir. Yukarıdaki başlığa rağmen sadece eritrosit deformabilitesi ve agregasyonu çalışılmıştır. Hiçbir okuyucu hemoreolojik parametreler sadece bunları içermez diye bir geri dönüş yapmamıştır. Buradan çıkan sonuç; hemoreolojik parametre olarak eritrosit deformabilitesi, agregasyonu, tam kan ve plazma viskozitesinin uluslararası camiada yeterli ve geçerli kabul edildiğidir.

Uluslararası yayın örnekleri çoğaltılıp detaylandırılabilir; ancak konunun yeterince anlaşılması olduğu düşünüldüğünden daha fazla örneklenmeyecektir.

3.maddede bir takım kaynaklar verilerek makalede neden refere edilmedikleri sorulmuştur. Bu referanslar aşağıda teker teker incelenecektir;

"Magora F, London M, Eimerl D, Aronson HB. Blood viscosity during anaesthesia with halothane, cyclopropane, thiopentone and ketamine. Br J Anaesth 1974;46:343-347. <https://doi.org/10.1093/bja/46.5.343>" künyeli yayının özet ve tam metnine çalışmanın planlanması ve yazımı aşamasında "pubmed" den ulaşılamamıştır. Bununla beraber, eğer çok gerekli olduğu düşünülse ulaşma yolları bulunabilirdi. Araştırmacılar, 1974 yılına ait çok eski bir yayının refere edilmesine gerek duymamışlardır. Akademik makalelerde refere edilebilecek yayın sayısı sınırlıdır ve bunların makaleye en fazla katkı sağlayacaklar arasından seçilmesi doğaldır. Makaleyi değerlendiren hakemler de benzer görüşte olmuşlardır ki, böyle bir talepte bulunmamışlardır. Kaldı ki yayında ketaminin kan viskozitesi üzerine etkisi incelenmiş olsa bile bizim çalışmamızda ketamin/ksilazin kombinasyonunun 0,3 ve 30 Pa arası 9 farklı kayma hızında lazer difraksiyon analiziyle eritrosit deformabilitesi, 38, 76 ve 190 s<sup>-1</sup> kesme hızlarında standart (%40) ve otolog hematokritte tam kan ve 190 s<sup>-1</sup> kesme hızında plazma viskozitesine etkisi incelenmiştir. Sayılan sebeplerle, çalışmamızın orijinalitesini ortadan kaldıracak bir durumun söz konusu olmadığı açıktır. Detaylı eritrosit deformabilitesi ölçümleri yapan cihazlar bahsedilen yıldan oldukça sonrasına aittir. Ketamin ve ksilazin gibi iki molekülün ayrı ayrı etkilerinin, birlikte kullanıldıklarında ortaya çıkaracakları etkiden farklı olabileceği de açıktır.

Öte yandan, "Editöre Mektup" makalenin yazarlarına ulaştıktan sonra makalenin tam metnine ulaşılmıştır. Makalede minör cerrahi operasyon bekleyen 58 insanda halotan, siklopropan, tiopenton ve ketaminden (3 mg/kg'i.v 15 dk sonra 1,5 mg/kg) biri ile anestezi uygulanmıştır. Ek olarak, hastalara petidin ve/veya atropin premedikasyonu uygulanmıştır. Ketamin uygulanan grupta kan viskozitesi ve fibrinojen konsantrasyonunun değişmediği, hematokritin arttığı tespit edilmiştir. Kan viskozitesi, literatür taraması sırasında yazarların hemoreoloji biliminin gelişimi doğrultusunda tahmin ettikleri gibi bizimkinden farklı 5 kayma hızında ve sadece standart

hematokritte ölçülmüştür. Hematokrit kan viskozitesinin önemli bir belirleyicisi olduğundan günümüzde tam kan viskozitesi ölçümlerinin doğru yorumlanabilmesi için mutlaka otolog hematokrite ek olarak, düzeltilmiş standart hematokritte (%40) de ölçülmesi gerektiği iyi bilinmektedir [6]. Bizim çalışmamızla 1974 yılına ait yayın arasındaki farklar altı çizili ve/veya koyu olarak verilmiştir. Farklar incelendiğinde bu makalenin varlığının, iddia edildiği gibi bizim çalışmamızın orijinalitesini bozmadığı açıktır.

“Lehmann Ch, Feyerherd F, Feyerherd T. Ketamine does not affect intestinal microcirculation in pentobarbital-anaesthetized rats during experimental endotoxaemia. *Lab Anim* 2007;4:55-62. <https://doi.org/10.1258/00236770779399491>” isimli makalenin özetine ulaşılmıştır. Literatür taramasında ilke, önce uygun anahtar kelimeler yazarak ilgili çalışmaların özetlerine ulaşmak, daha sonra özetlerin incelenmesiyle eğer makale direkt planlanan çalışmanın ilgi alanına giriyorsa tam metnine ulaşarak okumak, mevcut çalışmanın yapılandırılmasında kullanmak ve refere etmektir. Özetle, yukarıdaki kaynağın amacı, ketaminin deneysel endotoksemi sırasında pentobarbital ile anestezi uygulanan sıçanlarda bağırsak mikrosirkülasyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmek olarak ifade edilmiştir. Tüm hayvanlara başlangıçta 60 mg/kg pentobarbital (i.p.) ile anestezi uygulandığı bildirilmiştir. Grup 1, kontrol olarak alınmıştır (18,5 mg/kg/saat pentobarbital i.v.). Grup 2 ve 4’e, *Escherichia coli*’den 15 mg/kg lipopolisakarit (LPS) intravenöz endotoksin infüze edilmiştir. Grup 3 ve 4’e ayrıca 10 mg/kg/saat ketamin (i.v.) uygulanmıştır. 2 saat sonra, intravital floresan mikroskopu (IVM) vasıtasıyla intestinal fonksiyonel kapiller yoğunluk (FCD) ve venüler endoteliuma lökosit yapışmasının incelendiği ifade edilmiştir. Sitokinler tümör nekroz faktörü (TNF) -alfa, interlökin (IL) -1beta, IL-6 ve IL-10’un salınımını belirlemek için kan örnekleri kullanılmıştır. Yazarlar, pentobarbital anesteziye ek olarak ketamin uygulamasının endotoksemi sırasında mikrosirkülasyonda değişikliklere veya sitokin salınımında değişikliklere neden olmadığı sonucuna varmışlardır. Sıçanlarda, pentobarbital ve ketamin kombinasyonunun, deneysel endotoksemiye bağırsak mikrosirkülasyonu çalışması sırasında kullanım için uygun olduğunu ifade etmişlerdir. Yukarıdaki özetten

anlaşılaacağı üzere bu makalenin ilgili yayında refere edilmesine hiç gerek yoktur.

Bunun sebepleri aşağıda özetlenmiştir;

i) Yayın pentobarbital anesteziye ek olarak ketaminin etkilerini ve üstelik tüm hemoreolojik parametreleri etkileyeceği çok iyi bilinen [7] endotoksemi modelinde incelemektedir. Bizim çalışmamızın konusu ketamin/ksilazin kombinasyonunun sağlıklı sıçanlarda etkilerinin incelenmesidir.

ii) Çalışmanın parametreleri bizim çalışmamızla örtüşmemektedir. Bizim çalışmamızda ketamin/ksilazin kombinasyonunun sağlıklı sıçanlarda eritrosit deformabilitesi, tam kan ve plazma viskozitesi üzerine etkileri, bu kombinasyonun anestezi için kullanımının sıçanda ilgili parametrelerde herhangi bir değişikliğe sebep olup olmayacağı sorusunun cevaplanması amacıyla incelenmiştir.

Makale yazımında çalışma ile direkt ilgili makalelerin iyice araştırılarak, dikkatlice okunması ve uygun şekilde refere edilmesi gereklidir. Aksi takdirde bu kadar makalenin amacı, yöntemi, parametreleri, kullanılan deneysel yöntemlerle ilgisi olmayan yayınların refere edilmesi yolu seçilirse her bir makalenin okunamayacak ve değerlendirilemeyecek kadar uzun olacağı açıktır. Bu konunun tüm akademisyenler tarafından bilinmesi gerekir. Bu sebeple, birkaç anahtar kelime ile literatür taraması yapıp, yayınları yeterince incelemeyen bunları neden refere etmediniz diye sormak etik bir yaklaşım değildir. Öte yandan, makalenin yayımlandığı dergi hakemli bir dergi olup, yazı hakemlerce incelenmiştir. Eğer bu yönde bir eleştiri gelseydi, hakemlere de gerekli cevaplar verilir, makale hakem önerileri doğrultusunda son haline getirilirdi. Bilimin geldiği noktada pek çok konuda çok sayıda yayına rastlanır. Konusunda deneyimli araştırmacıya düşen bunlardan kendi çalışması ile direkt ilgili olanları inceleyip, refere etmektir. Aksi takdirde hedefe odaklı bilimsel çalışmalar gerçekleştirilemez.

“Kanmura Y, Missiaen L, Casteels R. The effects of ketamine on Ca<sup>2+</sup> movements in A7r5 vascular smooth muscle cells. *Anesth Analg* 1996;83:1105-1109. <https://doi.org/10.1097/00000539-199611000-00036>” isimli makalenin de özetine ulaşılmıştır. Bu çalışmada ketaminin hücre içi Ca<sup>2+</sup> + depolarına

ve plazma membranlarından  $Ca^{2+}$  hareketi üzerindeki etkilerini araştırmak için,  $^{45}Ca^{2+}$  akıları (flux), embriyonik sıçan aortundan türetilen yerleşik bir hücre hattı olan geçirgen ve sağlam A7r5 düz kas hücrelerinde çalışılmıştır. Çalışma; amaç, kullanılan yöntemler, deneysel prosedür, incelenen parametreler ve varılan sonuçlar açısından bizim çalışmamızla hiçbir benzerlik göstermemektir. Tek ortak noktaları ikisinin de içinde "ketamin" geçmesidir. Kaldı ki bizim çalışmamızın amacı sadece ketaminin değil, laboratuvarımızda yaygın olarak kullanılan dozda intraperitoneal yolla uygulanan ketamin/ksilazin kombinasyonunun (90 mg/kg-10 mg/kg) eritrosit deformabilitesi, tam kan ve plazma viskozitesi üzerine etkilerinin incelenmesidir. "Editöre Mektup"ta, ileri sürülen makaleyi refere edip nasıl bir bilimsel tartışma yürütülmesinin önerildiği gerçekten anlaşılammıştır.

"Nakagawa T, Hirakata H, Sato M, et al. Ketamine suppresses platelet aggregation possibly by suppressed inositol triphosphate formation and subsequent suppression of cytosolic calcium increase. *Anesthesiology* 2002;96:1147-1152. <https://doi.org/10.1097/00000542-200205000-00018>" isimli makalede ketaminin trombosit agregasyonunu baskıladığının bilindiğinden yola çıkılarak, bu etkinin mekanizmalarının araştırılması hedeflenmiştir. Ketaminin, muhtemelen  $IP_3$  oluşumunun ve ardından sitozolik serbest kalsiyum konsantrasyonunun baskılanmasıyla insan trombosit agregasyonunu inhibe ettiği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada yukarıda literatür bilgileri verilerek detaylı olarak açıklanan ve bizim çalışmamızda bakılan hemoreolojik parametrelerden hiçbiri incelenmemiş, ketamin/ksilazin kombinasyonu değil, sadece ketaminin trombosit agregasyonu üzerine etkisinin mekanizması değerlendirilmiştir. Bu yayının makalemizde refere edilmemesinin sebepleri yukarıdakiler ile benzer olup, daha fazla tekrara girmek için açıklama bu şekilde sınırlandırılmıştır.

"Cross JP, Mackintosh CG, Griffin JF. Effect of physical restraint and xylazine sedation on haematological values in red deer (*Cervus elaphus*). *Res Vet Sci* 1988;45:281-286." isimli makaleden elde edilen bilgiler kapsamında, fiziksel kısıtlama veya ksilazin sedasyonu kullanılarak sağlıklı kızıl geyiklerden (*Cervus elaphus*) kan örnekleri alındığı anlaşılmıştır.

Fiziksel kısıtlamanın bir geyik türü için çok ciddi bir stres sebebi olup, tek başına pek çok parametreyi bizim çalışmamızla karşılaştırılmasına gerek olmayacak şekilde etkileyeceği açıktır. Eritrosit, lökosit ve trombosit parametreleri, bir Technicon H6000 / C analizörü kullanılarak ölçülmüştür. Bu yöntemin bizim yöntemlerimizle ilgisi yoktur. Sakinleştirilmiş geyiklerde dolaşımdaki eritrosit kütlesi, lenfosit ve trombosit sayılarının azaldığı tespit edilmiştir. Ortalama eritrosit hacminin, muhtemelen dalaktaki genç eritrositlerin tercihli sekestrasyonu nedeniyle önemli ölçüde daha düşük olduğu yorumu yapılmıştır. Gözlemlenen farklılıkların ana nedeninin muhtemelen fiziksel kısıtlama sırasında dalak kasılması olsa da, düşük plazma viskozitesi ve fibrinojenin hemodinamik bir bileşeni de düşündürebileceği sonucuna varılmıştır. Bu çalışma denek türü ve bu türün özellikleri, kullanılan yöntemler, çalışılan parametreler, ulaşılan sonuçlar açısından makaleye öncelikli olarak katkı yapacak makaleler arasında görülmediğinden refere edilmemiştir. Hakemlerin de bu konuda bir uyarısı olmamıştır.

"Raptopoulos D, Weaver BM, Papanastassopoulou M, Staddon GE, Parkinson TJ. The effect of xylazine on plasma thromboxane B2 concentration in sheep. *J Vet Pharmacol Ther* 1995;18:438-441. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1995.tb00622.x>" isimli makalede alfa 2-adrenoseptör agonisti ilaçların, koyunlarda kısa süreli hipoksemiye yol açan solunum değişikliklerine neden olabileceğinden bahsedilmiştir. Bunun geçici trombosit agregasyonu ve pulmoner mikroemboliden kaynaklandığı öne sürülmüştür. Çalışma, 0,1 mg/kg'lık bir dozda alfa 2-agonist ilaç ksilazinin intravenöz uygulamasından önce ve sonra plazma tromboksan B2 konsantrasyonlarını ölçmek için planlanmıştır. Plazma tromboksan konsantrasyonunun %320 arttığı ve ayrıca artışın, bir alfa 2-adrenoseptör antagonisti olan atipamezol hidroklorürün (0,125 mg/kg) önceden uygulanmasıyla önlendiği bulunmuştur. Bu özeti okuyan akademik bilgi birikimine sahip kişilerin –yukarıdaki özetlerle benzer şekilde- ilgili makalenin neden çalışmada öncelikle refere edilmediğini anlamış oldukları düşünüldüğünden konu daha fazla uzatılmayacaktır.

Literatür taraması sırasında uygun anahtar kelimeler girilince çok sayıda makale çıkar. Bir makale kapsamında refere edilebilecek kaynak



sayısı sınırlıdır. Makale yazılırken uygun şekilde sınırlanıp, okuyucuya esas verilmek istenen bilgilerin net ve öz olarak verilmesi, tartışılması gerekir. Bu amaçla bazı dergiler makalelerdeki kelime, sayfa, kaynak sayısını sınırlar, bu rakamların üzerindeki makaleleri kabul etmezler. Bizim makalemizde de zaten 40 referans kullanılmış olup, bu oldukça fazla bir sayıdır. Dolayısıyla, literatürden makale konusu ile direk ilgisi olmayan alıntılarının yapılmaması doğaldır. Bu durumun yazının özgün değerini eleştirmek için kullanılması doğru değildir. Buna rağmen, yazarlar refere edilmesi önerilen makaleleri tek tek incelemiş ve refere etmeme sebeplerini sıralamışlardır. Yeterli akademik bilgi birikimine sahip ve konuya hakim kişiler bu satırları okuduğunda “Editöre Mektup”ta sıralanan makalelerin refere edilmeme sebeplerini net olarak anlayabileceklerdir.

#### 4. maddedeki eleştirilere istinaden;

Yukarıda değinilen yayınlara makalenin tartışma bölümünde de neden değinilmediği akademik bilgi birikimine sahip kişilerce yeterince anlaşılabilir şekilde detaylandırılmıştır. Makalenin mevcut haliyle, okurların ketamin ve ksilazinin çalışmamızın amacı olan hemoreolojik parametrelere etkileri ve bu bağlamdaki güvenilirlikleri konusunda doğru olmayan “sanı” lara kapılmalarının neden söz konusu olmayacağı da yukarıda literatür dayanakları verilerek detaylı olarak anlatıldığından tekrar edilmeyecektir.

Günümüz koşullarında, pek çok konuda bilgi birikimi vardır. Bilim insanlarından beklenen bunları okuyup, özümsemeleridir.

“Editöre Mektup” ta; “Sonuç olarak; bir çalışmanın özgünlük değerini saptamaya yönelik güvenilir bir literatür taraması yapabilmek için anahtar kelimelerin doğru belirlenmesi kritik önem taşımaktadır. Hedef yayınları atlama için tek bir terim ile yetinilmemesi, konu ile yakın ilgili ya da benzer anlamda kullanılabilen alternatif kelimelerin de özenle taramaya dahil edilmesi gerekir” denmektedir.

Çalışma ekibinde yer alan, çalışmanın planlanması, laboratuvar deneylerinin yapılması, yorumlanması ve makalenin yazılmasına katkılar sağlamış olan son yazarın özgeçmişini incelendiğinde “literatür taraması” yapılmasının ilkelerini bildiği açıktır. “Literatür taraması” yöntemleri ile ilgili önerilerde

bulunmadan önce, konu ile ilgili yeterli sayıda bilimsel kaynak okunması gerekir. Bu bilimsel kaynakların özümsemesi yıllar alır; süreç, emek ve ilgili konuda bilimsel tartışma ortamlarında bulunmayı gerektirir. Kişinin akademik değeri o güne kadar ortaya koyduğu bilimsel eserlerle ölçülür. Bilimsel çalışmalarına AKTİF olarak devam eden akademisyenler bunu iyi bilirler. Bilim insanlarının akademik etik değerlere uygun davranması önemlidir.

Sonuç olarak; gerekli bilimsel süreçler uygulanarak özgün bir çalışma planlanmış, laboratuvar analizleri yapılmış, yayına hazırlanmış, editör ve hakemler tarafından değerlendirilmiş ve basılmasının uygun olduğuna karar verilmiştir. Yazarlar, “Editöre Mektup” ta yöneltilen eleştirilerin hepsini cevaplamış ve doğru olmadıklarını literatürden kaynaklar göstererek ortaya koymuşlardır. Makalenin bilime katkı sağlaması, yeni çalışmalara öncülük etmesi umulmaktadır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarların herhangi bir çıkar ilişkisi yoktur.

#### Kaynaklar

1. Baskurt OK, Hardeman MR, Rampling MW, Meiselman HJ. (eds), Handbook of Hemorheology and Hemodynamics. IOS Press: Netherlands, 2007
2. Rampling MW. History of Hemorheology, In: Handbook of Hemorheology and Hemodynamics, Baskurt OK, Hardeman MR, Rampling MW, Meiselman HJ. (eds), IOS Press: Netherlands, 2007
3. Sengoz, T, Kilic Toprak E, Yaylali O, et al. Hemorheology and oxidative stress in patients with differentiated thyroid cancer following I-131 ablation/metastasis treatment. Clin Hemorheol Microcirc 2020;74:209-221. <https://doi.org/10.3233/CH-190717>
4. Unver F, Kilic Toprak E, Kilic Erkek O, et al. Hemorheological alterations following an acute bout of nordic hamstring exercise in active male participants. Clin Hemorheol Microcirc 2019;71:463-473. <https://doi.org/10.3233/CH-180402>
5. Yaylali YT, Kilic Toprak E, Ozdemir Y, Senol H, Bor Kucukatay M. Impaired Blood Rheology in Pulmonary Arterial Hypertension. Heart Lung Circ 2019;28:1067-1073. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.07.014>
6. Lowe GDO, Barbenel JC. Plasma and blood viscosity. In: Lowe GDO (eds.), Clinical Blood Rheology Boca Raton: FL CRC Press, 1988;1:11-44.
7. Myung J, Park SJ, Lim J, Kim YH, Shin S, Lim CH. Effects of lipopolysaccharide on changes in red blood cells in a mice endotoxemia model. Clin Hemorheol Microcirc 2016;63:305-312. <https://doi.org/10.3233/CH-152017>

**Ketamin/ksilazin anestezi hemoreolojik bakış açısından güvenlidir: bir ilk rapor “yazarın yanıtı-2”**

Ilknur Hatice Akbudak, Ozgen Kilic Erkek, Egem Burcu Tuzcu, Hilmiye Pakyurek, Melek Bor Kucukatay

“Editöre Mektup” un yazarı tarafından sonradan eklenen istatistik ile ilgili nota cevap olarak;

Çalışmanın başında 11 sığana ait ilk sonuçlar bildiri olarak yayınlanmıştır. Bildiride, İstatistik Anabilim dalı ile de görüşülerek SD’u çok bozan/ etkileyen bir değer çıkarılarak n=11 üzerinden bildiri yapılmıştır.

Yayın için sonradan eklenen hayvanlardan elde edilen değerlerin ilk inceleme yapılan 11 hayvandan elde edilenlerden yüksek olmasından dolayı SD beklenenden daha yüksek çıkmıştır. Yayında “n” sayısı arttığı zaman (n=17) yeniden İstatistik Anabilim Dalı ile görüşülerek “n” sayısında SD’u etkileyecek anormal bir artış olmadığı düşünülmüş ve bazı sonuçlardaki değerler nedeniyle böyle bir fark olduğu kanaatine varılmıştır.