

Figure 1: Distribution of patients by geographical regionality (Every dot belongs to one patient)



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Koagülasyon testlerinde altı sigma yöntemi ve değerlendirilmesi
Mert ÜĞE, Mehmet Hicri KÖSEOĞLU, Serap ÇUHADAR, Figen NARİN

Erişkinlerde serum kobalamin düzeyinin yüksekliği ileri tetkik veya takip gerektirir mi?
İşıl Erdoğan ÖZÜNAL, Taner TAN, Erman ÖZTÜRK

Hereditör sferositozlu erişkin hastaların değerlendirilmesi
Emrah KILIÇASLAN, Selim SAYIN, Murat YILDIRIM, Tayfun ELİBOL, Hilmi Erdem GÖZDEN, Meltem AYLI, Muhammet Kürsat KAPTAN

Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp ve İlişkili Enfeksiyon Kontrol Önlemleri Hakkında Bilgi Düzeylerinin İncelenmesi
Aysun ÖZLÜ, Sevil ALKAN, Emine Kübra DİNDAR DEMİRAY, Hatice ÖNTÜRK, Şebnem ŞENOL AKAR

Foreign body ingestions in children during COVID-19 lockdown; was it harmful for children?
Sevim ÇAKAR, Gülin ERDEMİR EREN, Cahit Barış ERDUR, Kübra Evren ŞAHİN, Çiğdem Ömür ECEVİT, Özlem BEKEM

Retrospective Investigation of the Factors Associated with Remission in Patients Diagnosed Primary Membranous Glomerulonephritis
Hüseyin ÖZKÖK, Mümtaz YILMAZ, Sait ŞEN, Aygül ÇELTİK, Banu SARIK KUMBARAÇI, Meltem SEZİŞ DEMİRCİ, Gülay AŞÇI

Psöriyatik Artrit Hastalarında Hastalık Şiddeti ile QT Dispersionu Arasındaki İlişki
Kezban ARMAĞAN ALPTÜRKER, Özgül SOYSAL GÜNDÜZ

Bebeklik dönemindeki kolik ağrıları ailesel Akdeniz Ateşini öngörebilir mi?
Özge ALTUĞ GÜCENMEZ

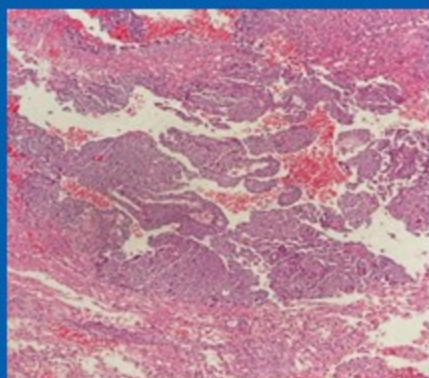
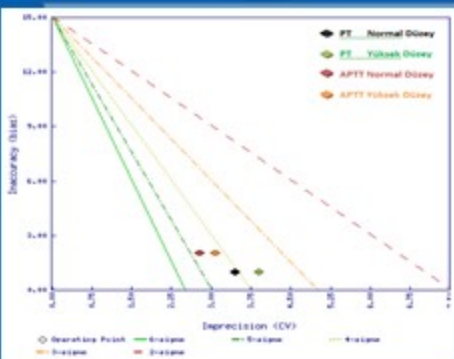
Severe Immune Thrombocytopenia in Pregnancy Treated with Eltrombopag. A Case Report
Serkan GÜVEN, Hakan AKTUNA, Seval AKPINAR, Burhan TURGUT

Treatment Management of Leptomeningeal and Brain Metastases as a First Recurrence Site in a Case with Germ Cell Testicular Tumor
Sabin GÖKTAŞ AYDIN, Ahmet BİLİCİ, Aslı ÇAKIR, Ömer Fatih ÖLMEZ, Ayşenur CİLA, Dilek ÜNAL

Marfan Sendromu Hastada Non-Koroner Sinüs Valsalvanın Dev Anevrizması
Emre ÖTEYAKA, Gizem SARI, Mehmet Turan BAŞUNLU, Mustafa Özer ULUKAN, Atalay KARAKAYA, Amir AGHAYEV, Yılmaz YOZGAT, Abdullah ERDEM, Murat UĞURLUCAN, Halil TÜRKÖĞLU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Mesleki Değerler ve Etik Eğitimi (1997-2019)
Ahmet Can BİLGİN, Sema ÖZAN, Cemal Hüseyin GÜVERCİN, Salih Semih ŞEMİN

Yutma Fonksiyonunun Merkezi Kontrolü
Yağmur ELMALI, Selen SEREL ARSLAN





DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

JOURNAL OF
DOKUZ EYLUL UNIVERSITY MEDICAL FACULTY

Cilt / Volume : 36
Yıl / Year : 2022

Sayı / Number :1

Cilt/Volume: 36

Sayı/Issue:1

Yıl/Year: Nisan/April 2022



EISSN:

2602-3148

**DOKUZ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ**

**EYLÜL
JOURNAL OF
DOKUZ EYLUL UNIVERSITY
MEDICAL FACULTY**

Cilt/Volume: 36

Sayı/Issue:1

Yıl/Year: 2022

Sayfa/Pages:1-111

EISSN:2602-3148

YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD

Baş Editör / Editor in Chief

Banu LEBE, DEÜTF Tıbbi Patoloji AD / DEUFM, Dept. of Pathology

Editörler / Editors

Banu LEBE, DEÜTF Tıbbi Patoloji AD / DEUFM, Dept. of Pathology

Caner ÇAVDAR, DEÜTF İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD / DEUFM, Dept. of Internal Medicine, Nephrology

Çenk DEMİRDÖVER, DEÜTF Plastik ve Rekons. Cer. AD / DEUFM, Dept. of Plastic, Rec. and Aest. Surg.

Ege Nazan TAVMERGEN GÖKER, EÜ Kadın Hast. ve Doğum AD / Ege University, Dept. of Gyn. and Obstet.

Enver AKALIN, AECM Böbrek ve Pank. Nakli Prog. / Albert Einstein Col. of Med. Kidney and Panc. Trans. Prog.

Fatma SAVRAN OĞUZ, İÜTF Tıbbi Biyoloji AD / Istanbul University Fac. Of Med., Dept. of Medical Biology

Funda TÜZÜN, DEÜTF Çocuk Sağl. ve Hast. AD Neonatoloji BD / DEUFM, Dept. of Pediatrics, Neonatology

Güliden AKDAL, DEÜTF Nöroloji AD / DEUFM, Dept. of Neurology

Murat GÖKDEN, UAMS Patoloji AD / UAMS College of Medicine, Dept. of Pathology

N. Sinem GEZER, DEÜTF Radyoloji AD / DEUFM, Dept. of Radiology

Oğuz ALTUNGÖZ, DEÜTF Tıbbi Biyoloji AD / DEUFM, Dept. of Medical Biology

Serap CİLAKER MIÇILLI, DEÜTF Histoloji ve Embriyoloji AD / DEUFM, Dept. of Histology and Embryology

Ali Necati GÖKMEN, DEÜTF Anesteziyoloji ve Rean. AD, Algoloji BD / DEUFM, Dept. of Anaesthesiology and Rean.

İstatistik Editörü/ Statistical Editor

Pembe KESKİNOĞLU, DEÜTF Bitoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD / DEUFM, Dept. of Biostatistics

Yayın Koordinatörü/Publishing Coordinator:

Müjde UZHAN

Yönetim Yeri/Managerial Office:

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
35340 İnciraltı/Balçova - İZMİR /TÜRKİYE

Yayının Türü: Yılda en az üç kez elektronik yayınlanan Akademik Hakemli Dergidir. 4 ayda bir (Nisan, Ağustos, Aralık) yayımlanır.

Journal of Dokuz Eylül University Medical Faculty (J DEU Med) is a peer reviewed academic journal, electronically published three-times (April, August, and December) in a year.

Erişim Adresi/ URL:

[http://tip.deu.edu.tr/tr/tip-](http://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesidergisi/)

[fakultesidergisi/](http://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesidergisi/)

4122290

tipdergisi@deu.edu.tr

Tel/Phone: +90 232
eposta/e-mail:

Yazışma Adresi / Correspondence Address: Dokuz

Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

Yayın Kurulu 35340 İnciraltı/Balçova - İZMİR

/TÜRKİYE

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg)'nde yayımlanan yazıların yayın hakkı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF)'ne aittir.

Dergide yayınlanan makalelerin bilim, içerik ve dil bakımından sorumluluğu yazarlarına aittir. DEU Tıp Derg, Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Türk Tıp Dizini ve TÜRKİYE ATIF DİZİNİ'nde yer almaktadır.

The copyright of the articles published in the J DEU Med belongs to Dokuz Eylül University Faculty of Medicine (DEUFM).

The responsibility of the articles published in the journal in terms of science, content and language belongs to the authors.

J DEU Med is indexed in Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Türk Tıp Dizini and TÜRKİYE ATIF DİZİNİ.

©Tüm Hakları Saklıdır.

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dergisi

Cilt 36, Sayı1

2022

Journal of Dokuz Eylul University

Medical Faculty

Volume 36, Issue1

2022

İçindekiler / Contents

Araştırma Makaleleri / Research Articles

Koagülasyon testlerinde Altı Sigma yöntemi ve değerlendirilmesi

Six sigma management and evaluation in coagulation tests

Mert ÜĞE, Mehmet Hicri KÖSEOĞLU, Serap ÇUHADAR, Figen NARİN1- 8

Erişkinlerde serum kobalamin düzeyinin yüksekliği ileri tetkik veya takip gerektirir mi?

Does high serum cobalamin level in adults require further investigation or follow-up?

Işıl ERDOĞAN ÖZÜNAL, Taner TAN, Erman ÖZTÜRK..... 9 – 16

Hereditör sferositozlu erişkin hastaların değerlendirilmesi

Evaluation of adult patients with hereditary spherocytosis

Emrah KILIÇASLAN, Selim SAYIN, Murat YILDIRIM, Tayfun ELİBOL, Hilmi Erdem GÖZDEN, Meltem AYLI, Muhammet Kürsat KAPTAN17-24

Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu öğrencilerinin Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp ve ilişkili enfeksiyon kontrol önlemleri hakkında bilgi düzeylerinin incelenmesi

Investigation of knowledge levels of vocational schools of health services students about traditional and complementary medicine and related infection control precautions

Aysun ÖZLÜ, Sevil ALKAN ÇEVİKER, Emine Kübra DİNDAR DEMİRAY, Hatice ÖNTÜRK, Şebnem Şenol AKAR.....25- 34

COVID-19 sokağa çıkma kısıtlaması süresince çocuklarda yabancı cisim aspirasyonları; yasaklar çocuklara zararlı mı?

Foreign body ingestions in children during COVID-19 lockdown; was it harmful for children?

Sevim ÇAKAR, Gulin ERDEMİR EREN, Cahit Barış ERDUR, Kübra Evren ŞAHİN, Çiğdem ÖMÜR ECEVİT, Özlem BEKEM.....35 – 40

Primer Membranöz Glomerülonefrit tanılı hastalarda remisyon ile ilişkili faktörlerin retrospektif olarak incelenmesi

A retrospective investigation of the factors associated with remission in patients diagnosed primary membranous glomerulonephritis

Huseyin ÖZKÖK, Mümtaz YILMAZ, Sait ŞEN, Aygul ÇELTİK, Banu SARSIK KUMBARACI, Meltem SEZİŞ DEMİRCİ, Gülay AŞCI.....41 – 51

Psöriatik Artrit hastalarında hastalık şiddeti ile QT dispersiyonu arasındaki ilişki

The relationship between disease severity and QT dispersion in patients with psoriatic arthritis

Kezban ARMAĞANALPTÜRKER, Özgül SOYSAL GÜNDÜZ53 – 61

Bebeklik dönemindeki kolik ağrıları Ailesel Akdeniz Ateşini öngörebilir mi?

Can colic pain during infancy predict familial mediterranean fever?

Özge ALTUĞ GÜCENMEZ.....63– 71

Olgu Sunumları / Case Reports

Eltrombopag tedavisi altında olan gebede ciddi immün trombositopeni. Bir vaka raporu.

Severe immune thrombocytopenia in pregnancy treated with eltrombopag. A case report.

Serkan GÜVEN, Hakan AKTUNA, Seval AKPINAR, Burhan TURGUT.73– 76

İlk nüksü leptomeningeal ve beyin metastazı olan Germ Hücre Testis Kanseri olan bir olguda tedavi yönetimi

Treatment management of leptomeningeal and brain metastases as a first recurrence site in a case with germ cell testicular cancer

Sabin GÖKTAŞ AYDIN, Ahmet BİLİCİ, Aslı ÇAKIR, Ömer Fatih ÖLMEZ, Ayşenur CİLA, Dilek ÜNAL 77– 80

Marfan Sendromu hastada Non-Koronar Sinüs Valsalvanın dev anevrizması

Giant aneurysm of non-coronary sinus of valsalva in a patient with marfan sendrom

Emre ÖTEYAKA, Gizem SARI, Mehmet Turan BAŞÜNLÜ, Mustafa Özer ULUKAN, Atalay KARAKAYA, Amir AGHAYEV, Yılmaz YOZGAT, Abdullah ERDEM, Murat UĞURLUCAN, Halil TÜRKOĞLU.....81– 86

Derlemeler/ Review Articles

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi mesleki değerler ve etik eğitimi (1997-2019)

Professional values and ethics education at Dokuz Eylül University (1997-2019)

Ahmet Can BİLGİN, Sema ÖZAN, Cemal Hüseyin GÜVERCİN, Salih Semih ŞEMİN..... 87– 98

Yutma fonksiyonunun merkezi kontrolü

Central control of swallowing function

Yağmur ELMALI, Selen SEREL ARSLAN..... 99– 111

Yazarlara Bilgi: I – IX

Instructions For Authors: XI – XIX

AMAÇ VE KAPSAM

DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg), Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi adına yayımlanan hakemli, multidisipliner, akademik bir dergidir. Türkçe ve İngilizce dillerinde yılda üç sayı olarak Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında elektronik yayımlanır.

DEU Tıp Derg'in amacı, tıbbın her alanında uygun hipotezle, bilimsel yöntemler kullanılarak yapılmış özgün araştırmaları yayınlamaktır. Disiplinler arası işbirliği ile yapılmış temel, çevrimsel ve klinik araştırmalar, toplum temelli araştırmalar dergide öncelikli olarak yer bulur. Yanı sıra, güncel konulardaki derlemeleri, ender rastlanan tıbbi olguları, eğitim amaçlı kısa tıbbi bulmacaları, editör görüşlerini, alanında uzman hekimlerin deneyim ve yorumlarını içeren editöre mektupları yayımlar.

DEU Tıp Derg'in hedef okuyucu kitlesi; tıbbın her alanı ile ilgili hekimler, uzmanlar, araştırmacılar, uzmanlık ve doktora öğrencileri yanı sıra tıp fakültesi öğrencileridir. Sürekli mesleki gelişim ve araştırma kültürünün yaygınlaşmasına katkı sağlamayı hedefler.

DEU Tıp Derg, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. Yazarlardan makale yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

DEU Tıp Derg Yayın Kurulu, "DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi Yönergesi" uyarınca, uluslararası kuruluşların [International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE) ve European Association of Science Editors (EASE)] etik kurallarını gözeterek çalışmalarını yürütür.

Dergiye makale gönderimi için izlenecek yol ve ilgili kurallar, "Yazarlara Bilgi" bölümünde tanımlanmaktadır.

DEU Tıp Derg, **Index Copernicus Master List**, **TÜBİTAK ULAKBİM TR Tıp Dizini** ve **Türkiye Atıf Dizini**'nde indekslenmektedir.

AIMS AND SCOPE

Journal of Dokuz Eylul University Medical Faculty (J DEU Med), is a multidisciplinary, peer reviewed, academic journal published by Dokuz Eylul University Medical Faculty. It is e-published in April, August and December in Turkish and English.

The aim of J DEU Med is to publish original research in every branch of medicine with relevant hypothesis and highly qualified scientific methods. Basic, translational and clinical multidisciplinary research as well as population based research have priority. Additionally, reviews on recent developments, medical case reports on rare disease, educational material, editorial short notes and letters from specialists in different branches of medicine covering their experience and comments are published.

General practitioners, specialists and fellows in every branch of medicine, as well as the researchers and students of the medical faculty are among our target audience. The journal aims to contribute to continuous medical education and to research culture in medicine.

J DEU Med is an open access, nonprofit journal and no payment is requested from the authors for publishment of their articles. Published volumes since 2005 are available full text free-of-charge online at <http://tip.deu.edu.tr/tr/kapsam/>.

The Editorial Board of J DEU Med adheres to the principles of International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE) and European Association of Science Editors (EASE) in accordance with "Directive of J DEU Med".

The guides and rules for sending manuscript are explained in "Instructions for Authors" online at <http://tip.deu.edu.tr/tr/yazarlara-bilgibasvuru/>. J DEU Med is indexed in Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Turkish Journal Index (TR Index) and Turkiye Atif Dizini.

Koagülasyon Testlerinde Altı Sigma Yöntemi ve Değerlendirilmesi

SIX SIGMA MANAGEMENT AND EVALUATION IN COAGULATION TESTS

 Mert ÜGE¹,  Mehmet Hicri KÖSEOĞLU²,  Serap ÇUHADAR¹,  Figen NARİN¹

¹ Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

² İzmir Tınaztepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

ÖZ

Amaç: Altı sigma metodolojisi laboratuvarında kalite yönetiminin sürdürülebilirliğini ve test performansının değerlendirilmesini sağlayan bir yöntemdir. Bu çalışmada protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) testlerinin, analitik kalite performansını değerlendirebilmek için sigmametrik hesabı yapmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda Aralık, Ocak ve Şubat 2020-2021 tarihleri arasında PT ve APTT testlerinin performansı, üç aylık iç ve dış kalite kontrol verilerinin ortalaması ile sırasıyla hesaplanarak değerlendirilmiştir. Sigma değerleri, total izin verilebilir hata kriterleri Clinical Laboratory Improvement Amendments 2019 baz alınarak hesaplanmıştır. Düşük performans gösteren testlerin hata nedenleri, kalite hedef indeksi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: PT testi için normal ve yüksek düzeyde ortalama sigma değerleri sırasıyla 4,05, 3,56; APTT testi için ise normal ve yüksek düzeyde ortalama sigma değerleri sırasıyla 4,51, 4,31 idi. Kalite hedef indeksi, PT testi için normal ve yüksek düzeyde sırasıyla 0,19, 0,16; APTT testi için normal ve yüksek düzeyde sırasıyla 0,41, 0,36 idi.

Sonuç: Laboratuvarımızdaki koagülasyon testleri sigma metodolojisi ile değerlendirildiğinde iyi düzeyde bir performans gösterdiği belirlenmiştir. Analitik performansı artırmak için uygun kalite kontrol prosedürleri uygulanmalıdır. Doğru ve güvenilir bir hasta sonucu verebilmek amacıyla düzenli aralıklarla iyileştirme çalışmaları yapılması, aynı zamanda uygun bilgisayar programları ile otomatik olarak kalite kontrol uygulamalarının sürekliliği sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Altı sigma, Kalite, Koagülasyon testleri

Mert ÜGE

Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi
Biyokimya Ana Bilim Dalı, İzmir
E-posta: mertuge6@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-3055-0455>

ABSTRACT

Six sigma methodology is a method that enables the sustainability of quality management and evaluation of test performance in the laboratory. In this study, we aimed to make sigma calculations to evaluate the analytical quality performance of prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) tests.

Methods: The performance of PT and APTT tests between December, January and February 2020-2021 at Katip Celebi University Atatürk Training And Research Hospital Medical Biochemistry Laboratory was calculated using average three-month internal and external quality control data. Sigma values were calculated based on the total allowable error criteria of Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) 2019. Error causes of the underperforming tests were evaluated with the quality goal index (QGI).

Results: Sigma values for PT at normal and high levels were 4.05 and 3.56 while for APTT were 4.51. and 4.31. Quality target index for PT at normal and high levels were 0.19, 0.16, and for APTT were 0.41 and 0.36, respectively.

Conclusion: Coagulation tests in our laboratory showed a good performance when evaluated with the sigma methodology. Appropriate quality control procedures should be implemented to improve analytical performance. Improvement studies can be carried out at regular intervals in order to provide an accurate and reliable patient result, as well as automatic quality control application with appropriate computer programs.

Keywords: Coagulation tests, Quality, Six sigma

Günümüzde kalite yönetim sistemi, ISO (International Organization for Standardization) 15189 tarafından "Kurumu, kalite açısından yönlendiren ve kontrol eden yönetim sistemi" olarak tanımlanmaktadır. Klinik laboratuvarlarda kalite yönetim sisteminin kurulması ile performans ve verimliliğin artırılması, süreçlerin iyileştirilmesi hedeflenmektedir. Bu tanım içerisinde genel yönetim faaliyetleri, pre-analitik, analitik, post-analitik süreçler ve sürekli iyileştirme kavramları yer almaktadır (1). Testin performansına uygun kalite kontrol (QC) prosedürlerinin seçilmesi ile hata tespitini en yüksek düzeye çıkarmak ve yanlış reddi azaltmak amacıyla CLIA ("Clinical Laboratory Improvement Amendments") bir takım önerilerde bulunmaktadır. Amaçlanan sistemin doğru çalışıp çalışmadığının, hasta test sonuçlarının güvenilir olup olmadığının tespit edilmesidir (2, 3).

Toplam kalite yönetiminde rağbet gören ana akımlardan Deming yaklaşımında Planla-Uygula-Kontrol Et-Önlem A1 temel modeli baz alınmaktadır (4). Deming modeline uyarlanan ve tıbbi laboratuvarlarda uygulanmak üzere geliştirilen Tanımla-Ölç-Analiz Et-İyileştir-Kontrol

Et (DMAIC) modeli Altı Sigma metodolojisinde kullanılmaktadır (5).

Altı sigma, hataları ön plana çıkararak hata oranlarını düşürmeyi hedefleyen kalite geliştirme yaklaşımıdır. Bir süreçteki değişkenliği anlamaya yardımcı olur. Bu uygulamadan beklenen faydalar arasında yüksek hız, verimlilik, artan kapasite ve üretkenlik yer almaktadır. Altı Sigma metodolojisi, bir süreç veya laboratuvar test sonucunun ölçülmesi gerektiği her yerde uygulanabilmektedir. Sigma sembolü (σ) Yunan alfabesinin on sekizinci harfidir. Sürecin mükemmelliğe yakınlığını gösterir ve standart sapmanın (SD) istatistiksel ifadesidir. Kantitatif ifadesi hata veya kusur olarak kabul edilir. Sigma değeri ne kadar yüksekse kusur da o kadar düşük anlamına gelmektedir (6-8).

Westgard'ın geliştirdiği kalite hedef indeksi (QGI) tekrarlanabilirlik (kesinlik) ve doğruluk bileşenlerinden oluşmaktadır ve formülü $QGI = \text{Bias} / 1,5 \text{ CV}$ şeklindedir. Sigma değerinin altıdan küçük olan ölçümlerinde hata nedenini belirlemek için kullanılır ve $<0,8$ QGI skoru

kesinliğin iyileştirilmesi gerektiğini, >1,2 QGI skoru doğruluğun iyileştirilmesi gerektiğini, 0,8-1,2 arasındaki QGI skoru ise hem kesinliğin hem doğruluğun iyileştirilmesi gerektiğini göstermektedir. Westgard'ın laboratuvarlar için uyarladığı, Westgard kuralları ile altı sigmanın birleşimi olan "Westgard Sigma Kurallarında" çalışmamızdaki iki testin (PT ve APTT) iki seviyede üç aylık ortalama %CV, %Bias değerleri, %TEa oranları ve sigma düzeyleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Her iki test için %TEa oranları 15'dir. PT testinin normal ve yüksek düzey için sigma değerleri sırasıyla 4,05 ve 3,56 olarak hesaplanmıştır. APTT testinin normal ve yüksek düzey için sigma değerleri sırasıyla 4,51 ve 4,31 olarak hesaplanmıştır.

Kalite hedef indeksi (QGI), PT ve APTT için % CV ve Bias değerleri hesaplandıktan sonra Tablo 2'de gösterilmiştir. Tüm sonuçlar için QGI değerinin <0,8 olduğu görülmüştür. PT testi normal düzeyi metod karar grafiğinde performansı iyi, yüksek düzeyi marginal-orta olarak değerlendirilmiştir. APTT testinin normal ve yüksek düzeyi metod karar grafiği performansı iyi olarak değerlendirilmiştir. Sigma değerine uygun kalite kontrol prosedürleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Amaç laboratuvarlarda kalitenin sağlanması ve sürdürülebilirliğidir (9, 10).

Bu çalışmada koagülasyon testleri protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanının (APTT) sigma düzeyi hesaplanmış, CLIA 2019'daki izin verilen toplam hata kriterleri ile değerlendirilmiştir. Her parametrede analitik kaliteyi sağlamak için kalite hedef indeksi belirlenmiş olup, testlerin performansını arttırmak ve kusur sayısını azaltmak için uygun QC prosedürleri hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda PT ve APTT koagülasyon testlerinin iç ve dış kalite kontrol verileri ile Aralık 2020, Ocak-Şubat 2021 tarihleri arasındaki 3 aylık döneme ait sigma düzeyleri hesaplandı. HemosIL (Bedford,MA,USA) marka normal (Lot no: N0101345) ve yüksek kontrol (Lot no: N0101349) materyalleri kullanıldı. İç kalite kontrol materyali ACL TOP700 (Bedford, MA, USA) cihazı ile çalışıldı ve sonuçlar cihaz üzerinden retrospektif olarak elde edildi. Tüm

hesaplamalarda Microsoft Office Excel 2010 programı kullanıldı.

Varyasyon katsayısı (%CV), toplamda 62 normal, 63 yüksek düzey olmak üzere iki seviye çalışılarak $\%CV = SD/Ortalama$ formülü ile hesaplandı. Randox International Quality Assessment Scheme (RIQAS) dış kalite kontrol programından aylık elde edilen veriler ile $\%Bias = ((Hedef\ deger - Laboratuvar\ ortalaması) / (Hedef\ deger)) * 100$ hesaplandı. Üç aylık bias verilerinin ortalaması sigma hesabında kullanıldı. Sigma değeri $((\%TEa - \%Bias) / \%CV)$ formülü ile hesaplandı (11). Total izin verilebilir hata oranları (TEa) CLIA 2019'un önerileri dikkate alınarak hesaba dahil edildi (12). Ayrıca PT ve APTT'nin test performansı, her iki düzey için metod karar grafiğinde gösterildi (13). QGI, $\%Bias / (1,5 * CV)$ formülü ile hesaplandı (9).

Bu çalışmanın girişimsel olmayan etik kurul onayı (karar no:0317) 24.06.2021 tarihinde kurumumuzdan alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızdaki iki testin (PT ve APTT) iki seviyede üç aylık ortalama %CV, %Bias değerleri, %TEa oranları ve sigma düzeyleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. PT ve APTT testlerinin üç aylık hesaplanan % CV (normal ve yüksek düzey), % Bias, Sigma düzeyleri ve total izin verilebilir hata değerleri

TEST	%TEa (CLIA)	İKK ₁ (Normal Düzey)			İKK ₂ (Yüksek Düzey)		
		% CV ₁	% Bias ₁	Sigma ₁	% CV ₂	% Bias ₂	Sigma ₂
PT	15	3,46	1,00	4,05	3,93	1,00	3,56
APTT	15	2,93	1,80	4,51	3,06	1,80	4,31

İKK: İç kalite kontrol

TEa: İzin verilebilir toplam hata

Her iki test için %TEa oranları 15'dir. PT testinin normal ve yüksek düzey için sigma değerleri sırasıyla 4,05 ve 3,56 olarak hesaplanmıştır. APTT testinin normal ve

4 Koagülasyon Testlerinde Altı Sigma Yöntemi

yüksek düzey için sigma değerleri sırasıyla 4,51 ve 4,31 olarak hesaplanmıştır.

Kalite hedef indeksi (QGI), PT ve APTT için % CV ve Bias değerleri hesaplandıktan sonra Tablo 2'de gösterilmiştir.

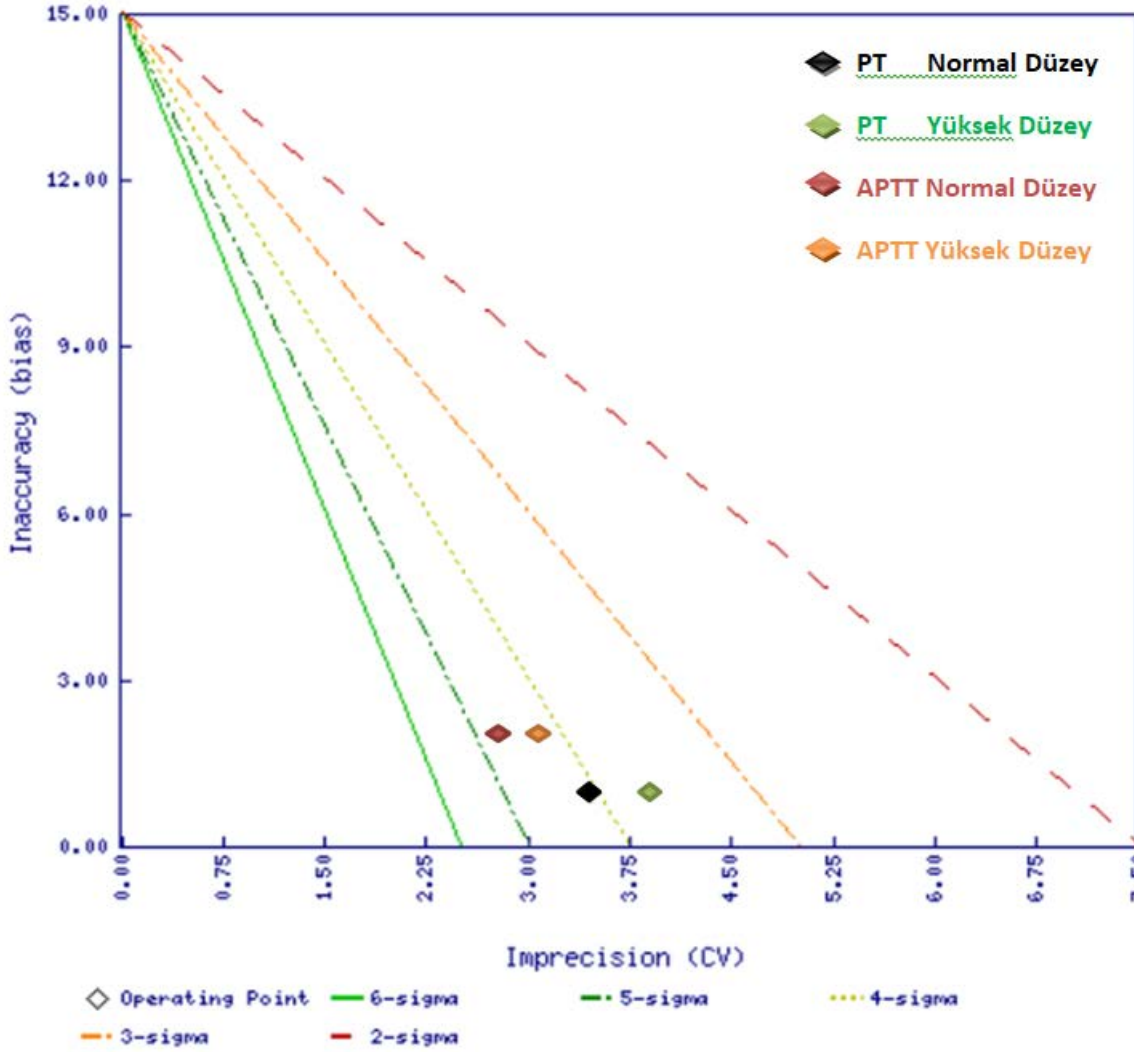
Tablo 2. PT ve APTT testlerinin üç aylık kalite hedef indekslerinin değerlendirilmesi

QGI	3 AYLIK ORTALAMA	YORUM	
<0,8	PT (normal):	0,19	Kesinlikte hata
	PT (yüksek):	0,16	Kesinlikte hata
	APTT (normal):	0,41	Kesinlikte hata
	APTT (yüksek):	0,35	Kesinlikte hata
0,8-1,2	-	-	
>1,2	-	-	

QGI: Kalite Hedef İndeksi

Tüm sonuçlar için QGI değerinin <0,8 olduğu görülmüştür. PT testi normal düzeyi metod karar grafiğinde performansı iyi, yüksek düzeyi marginal-orta olarak değerlendirilmiştir.

Şekil 1. PT ve APTT testlerinin her iki düzeyde performanslarının metod karar grafiği ile gösterilmesi



APTT testinin normal ve yüksek düzeyi metod karar grafiği performansı iyi olarak değerlendirilmiştir. Sigma değerine uygun kalite kontrol prosedürleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. PT ve APTT testleri için uygun kalite kontrol prosedürleri

TEST	Sigma Değeri	Kontrol Kuralı	R (Ölçüm Sayısı)	N (Kontrol sayısı)
PT Yüksek	<4	$1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/8x$	2 veya 4	R=2 ise N=4 R=4 ise N=2
PT Normal APTT Normal APTT Yüksek	4-4,99	$1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$	1 veya 2	R=1 ise N=4 R=2 ise N=2
-	5-5,99	$1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$	1	2
-	≥ 6	1_{3s}	1	2

TARTIŞMA

Laboratuvarda Altı Sigma Metodolojisi, kalite güvencesi için analitik kaliteyi ve laboratuvar performansını artıran, kalite yönetim tekniklerini geliştirmeye dayalı bir uygulamadır. Analitik kalite değerlendirme çalışmaları tıbbi karar açısından önemli olan testlerde daha fazla yer almalıdır. Tıbbi laboratuvarların sonuçları klinik kararları çoğunlukla etkilemektedir. Bu bağlamda laboratuvar performansı, doğru test sonucunun sağlanması yönünde kritik önem taşımaktadır. Altı Sigma uygulaması, sürecin hız ve verimliliğini artırır, daha az sayıda kusur oluşmasını sağlar (6). Analitik sistem, iç kalite kontrol ve dış kalite kontrol verileri ile günlük ve aylık olmak üzere değerlendirilmektedir. Her ikisi de analitik performansı etkilemekte ve sigma hesabında kullanılmaktadır (14).

PT ve APTT testlerinin sigma metoduyla performansının değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Shaikh ve ark. (15) Sysmex CS-2000i (Japan) cihazı ile yaptıkları çalışmada PT testinin sigma değerlerini normal ile patolojik seviyede 2,5 ve 1,9 bulmuşlardır. Culej ve ark. (16) Siemens Healthcare Diagnostics (Germany) cihazı ile yaptıkları altı aylık çalışmada, PT testi için normal ve patolojik sigma değerleri

sırasıyla 3,7 ve 3,1; APTT testi için ise sırasıyla 2,7 ve 3,4 olarak bulunmuşlardır. Her iki çalışmada da CLIA'88 %TEa kriterleri kullanılmıştır. Çalışmamızda CLIA 2019'daki %TEa kriterleri baz alınarak PT testi için normal ve yüksek seviyede sigma değerleri 4,05 ve 3,56; APTT testi için ise sırasıyla 4,51 ve 4,31 olarak bulundu. CLIA 2019'daki %TEa oranı her iki test için CLIA 88'e göre değişmemektedir. El-Neanaey ve ark. Sysmex CA 1500 (Siemens,Hamburg,Germany) analizöründe yaptıkları bir çalışmada PT ve APTT testlerinin sigma değerleri hesaplanmıştır. Elde ettikleri bulgulara göre her iki testin normal ve patolojik düzeyde sigma değerleri >3 olarak bulunmuştur (17). Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında farklı sigma değerlerinin elde edilmesi; laboratuvarlardaki kalite kontrol materyalleri ve reaktiflerin fiziksel saklama koşulları, farklı otoanalizör ve reaktif kullanılmasıyla açıklanabilmektedir.

PT testi için normal düzey sigma değeri <4 hesaplandığından, Westgard'ın $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/8x$ çoklu kuralları uygulanmalıdır. Kalite kontrol ölçümü 2 kez yapılacaksa 4 farklı seviyede, 4 kez ölçüm yapılacaksa 2 farklı seviyede kalite kontrol materyali kullanılmalıdır. PT yüksek düzey, APTT normal ve yüksek düzey sigma değerleri 4 – 4,99 aralığında hesaplandığı için Westgard

13s/22s/R4s/41s çoklu kuralları uygulanmalıdır. Kalite kontrol ölçümü bir kez yapılacaksa 4 farklı seviyede, iki kez ölçüm yapılacaksa 2 farklı seviyede kalite kontrol materyali kullanılmalıdır (10).

Çalışmamızda PT testinin normal ve yüksek seviyede farklı sigma değerlerine sahip olduğu gözlenmiştir. Sigma hesabında ortak paydada her iki seviye için aynı BİAS değeri kullanılması nedeniyle bu farklılığın yüksek kontrol seviyesindeki %CV'lerin artışı nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Her iki testin normal ve yüksek düzey kontrol seviyesindeki performansı tek bir metod grafiğinde değerlendirildi. PT ve APTT testleri analitik performansı bu grafiğe göre değerlendirildiğinde orta-iyi olarak yorumlanabilir.

QGI, sigma değeri < 6 olan testlerin analitik performansını etkileyen eksikliklerin belirlenmesine yardımcı olur. Bu eksiklikler bias, kesinlik ve bunların kombinasyonları ile oluşabilir (9). Kalite hedef indeksi ile her iki düzeyin hata nedeni saptanmaya çalışıldı. Elde ettiğimiz sigma değerleri içerisinde düşük performans gösteren test bulunmamıştır. İndeks bulgularına göre tüm seviyelerde her iki test için $QGI < 0,8$ olarak sonuçlandığından daha iyi sigma değerleri elde edebilmek amacıyla tekrarlanabilirlik (%CV) iyileştirme çalışmaları yapılmalıdır. İç kalite kontrol sürecindeki hatalar nedeniyle yüksek %CV değerleri elde edilmiştir. Hatalar cihaz kaynaklı ise ısı, nem ve optik kısımların gözden geçirilmesi, kit/kontrol materyalinin uygun hazırlanması, kit miad takibi ve personel eğitimi gibi konular üzerinde durulması gerektiğini düşünmekteyiz. Günlük kontrol ve ölçüm sayılarının, kalite kontrol prosedürlerine uygun bir şekilde yapılması ile hedeflenen % CV değerlerine ulaşmak mümkündür.

Sonuç olarak düzenli aralıklarla, uygun bilgisayar programları ve otomasyon desteği ile sigma hesabının yapılması analitik kalite performansını artıracaktır. Laboratuvarlarda altı sigma metodunun uygulanması ve sonuçların değerlendirilmesi ile kalite kontrol süreçlerinin izlenebilirliği sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Tuncel P. Kalite Yönetim Sisteminin Kurulması. Tıbbi Laboratuvar Yönetimi. Ed: Önvural B, Çoker C, Akan P, Küme T. Meta Basım. İzmir 2019;111-112.
2. Shah S, Saini R, Singh SB, Aggarwal O, Goel AK. Six sigma metrics and quality control in clinical laboratory. Int J Med Res Rev. 2014;2:140-9.
3. Westgard JO. Internal quality control: planning and implementation strategies. Ann Clin Biochem. 2003;40:593-611.
4. Deming WE. Editor. Out of the Crisis. 2th ed. Cambridge,MA:MIT; 1986.
5. Westgard JO, Burnett RW, Bowers GN. Quality management science in clinical chemistry: a dynamic framework for continuous improvement of quality. Clin Chem. 1990;36:1712-1716.
6. Nanda SK, Ray L. Quantitative application of sigma metrics in medical biochemistry. J Clin Diagn Res. 2013;7:2689-91.
7. Deveci İ, Erdem S. Altı Sigma Yaklaşımı. Tıbbi Laboratuvar Yönetimi. Ed: Önvural B, Çoker C, Akan P, Küme T. Meta Basım. İzmir 2019;197-204.
8. Pande P. S, Neuman R. P, & Cavanagh R. R. (2003). The Six Sigma way: How GE, Motorola, and other top companies are honing their performance. USA: America Media International, p.456.
9. Westgard JO, Westgard SA. The quality of laboratory testing today: an assessment of sigma metrics for analytic quality using performance data from proficiency testing surveys and the CLIA criteria for acceptable performance. Am J Clin Pathol. 2006;125:343-54.
10. Introducing Sigma Rules. James O. Westgard, Sten A. Westgard [Erişim tarihi: Eylül 2019] Erişim adresi:<https://www.westgard.com/westgard-sigma-rules.htm>.
11. The Six sigma calculators. [Erişim tarihi: Eylül 2019] Erişim adresi: <https://www.westgard.com/six-sigma-calculators.htm>.
12. CMS, CDC, HSS. Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA) Proficiency testing regulations related to analytes

- and acceptable performance. Fed Reg 2019;84:1536-1567. [Erişim tarihi: Eylül 2019] Erişim adresi: <https://www.westgard.com/2019-clia-requirements.htm>.
13. Westgard QC Method Decision Chart. [Erişim tarihi: Eylül 2019] Erişim adresi: <http://tools.westgard.com/method-decision.shtml>.
 14. Mao X, Shao J, Zhang B, Wang Y. Evaluating analytical quality in clinical biochemistry laboratory using six sigma. *Biochem Med.* 2018;28:2.
 15. Shaikh M, Ali S, Rashid A, Karim F, Moiz B. Performance evaluation of a coagulation laboratory using sigma metrics. *Int J Health Care Qual Assur.* 2018;31(6):600-8.
 16. Culej J, Mihic L. I, Unic A. Analytical quality of prothrombin time and activated partial thromboplastin time using six sigma. *clinical chemistry and laboratory medicine.* Walter de Gruyter GmbH. 2017;S701-S701.
 17. Ahmed El-Neanaey W, AbdEllatif NM, Abdel Haleem Abo Elwafa R. Evaluation of Sigma metric approach for monitoring the performance of automated analyzers in hematology unit of Alexandria Main University Hospital. *Int J Lab Hematol.* 2021;00:1-6. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13660>.

Erişkinlerde serum kobalamin düzeyinin yüksekliği ileri tetkik veya takip gerektirir mi?

DOES HIGH SERUM COBALAMIN LEVEL IN ADULTS REQUIRE FURTHER INVESTIGATION OR FOLLOW-UP?

 Işıl ERDOĞAN ÖZÜNAL¹,  Taner TAN²,  Erman ÖZTÜRK¹

¹ Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

² Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Asemptomatik bireylerde tesadüfen saptanan serum vitamin B12 (kobalamin) yüksekliğinin takip ve/veya tetkik edilmesinin gerekliliği konusunda net veri yoktur. Bu çalışmada tesadüfen saptanan kobalamin yüksekliğinin etyolojiye yönelik tetkik edilip edilmemesi gerekliliğini açıklığa kavuşturmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bilinen kanser öyküsü olmayan, son 6 ayda transfüzyon yapılmamış, oral veya parenteral B12 vitamini kullanmayan, multivitamin desteği almayan, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olmayan ve rutin yapılan tetkiklerde serum kobalamin düzeyi laboratuvarın normal referans değerinin (187-883 pg/ml) üzerinde saptanmış 100 erişkin çalışmaya dahil edildi. Hastalar serum kobalamin düzeyinin ölçüldüğü tarihteki tanı ve semptomlar ile bu tarihten itibaren 12 aylık süre içerisinde tanı konan hastalıklar açısından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 100 hastadan izlem süresince beşine kanser, birine romatoid artrit, dördüne de serebrovasküler hastalık tanısı konmuştu. Kanser tanısı konan hastalardan; ikisinde tanı meme kanseri, bir hastada mide kanseri, bir hastada akut myeloid lösemi (AML), bir hastada Kaposi sarkomuydu. Meme kanseri tanısı alan hastalardan birinde serum kobalamin düzeyi bakıldıktan 1 ay sonra kanser tespit edilmiş ve hasta tanıdan 1 ay sonra kaybedilmişti. AML tanısı konan hasta 2. ayda tedaviye yanıt alınamayarak kaybedilmişti. Bir hasta serum kobalamin düzeyinin yüksek görülmesi ile eş zamanlı Kaposi sarkomu tanısı almıştı, bir hasta ise serum kobalamin düzeyi yüksek saptandıktan 2 ay sonra mide kanseri tanısı almıştı.

Sonuç: Tesadüfen saptanan kobalamin yüksekliği kanser ve bağ doku hastalıkları ile ilişkili olabilir. Bu hastalara ayrıntılı fizik muayene ve malignite açısından genel tarama testlerinin yapılması önerilebilir. Kanser tanısı konan hastalardaki serum kobalamin yüksekliği erken mortalitenin göstergesi olabilir.

Işıl ERDOĞAN ÖZÜNAL

Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: isil.erdogan@medeniyet.edu.tr

 <https://orcid.org/0000-0002-5289-7134>

Anahtar Kelimeler: Kobalamin, vitamin B12, kanser

ABSTRACT

There's not enough knowledge about the management of incidentally detected increased serum cobalamin in asymptomatic individuals. We aimed to clarify whether this should be investigated for etiology or not.

Materials and Methods: Patients with a high serum cobalamin level [above the laboratory's normal reference (187-883 pg/ml)] despite not having B12 medication and without a history of cancer, liver/kidney dysfunction blood transfusion were enrolled. A total of 100 adults were enrolled and were evaluated in terms of the diagnosis at the time the serum cobalamin level was measured, and the diseases diagnosed within 12 months from this date.

Results: Five patients were diagnosed with cancer, one with rheumatoid arthritis, and four with cerebrovascular disease during the 12 months follow-up. The diagnosis was breast cancer in two, gastric cancer in one, acute myeloid leukemia (AML) in one, and Kaposi's sarcoma in one patient. In one of the patients diagnosed with breast cancer, cancer was detected 1 month after the serum cobalamin level was checked, and she died 1 month after the diagnosis. The patient with AML, died in the 2nd month. One patient was diagnosed with Kaposi's sarcoma concomitantly with high serum cobalamin levels, and one patient was diagnosed with gastric cancer 2 months after high serum cobalamin levels were detected.

Conclusion: Incidentally detection of high serum cobalamin may be associated with cancer and connective tissue diseases. Detailed physical examination and general screening tests for malignancy may be recommended for these patients. Elevated serum cobalamin in patients diagnosed with cancer may be an indicator of early mortality.

Keywords: Kobalamin, vitamin B12, cancer

Vitamin B12 (kobalamin) eksikliğinin temel klinik bulguları makrositer anemiye ikincil gelişen yorgunluk-halsizlik gibi konstitüsyonel semptomlar ve buna ilave olarak kognitif disfonksiyon, parestezi, glossit gibi bulgulardır. Risk faktörü taşıyan kişilerde (örn; atrofik gastrit, çölyak hastalığı, malabsorbsiyon, inflamatuvar barsak hastalığı, gastrik-bariatrik cerrahi öyküsü, vejeteryan/vegan beslenme vb.) vitamin B12 eksikliğinden şüphelenildiğinde plazma kobalamin düzeyini ölçmek rutin pratikte yaygın kullanılmaktadır (1). Kobalamin düzeyi ölçülen kişilerde düşüklüğünün yanı sıra laboratuvar referans değerinin üst sınırından daha yüksek olması da sık karşılaşılan bir durumdur. Bu sıklık literatürde değişik çalışmalarda %1,2 ile %18 arasında bildirilmiştir (2-5). Vitamin B12 yüksekliği ile ilişkili, çok sayıda hastayı içeren toplum tarama çalışmalarında yüksek B12 düzeyinin kanser gelişimi ile ilişkili olabileceği

öngörülmüştür. Bu bilgi doğrultusunda vitamin B12 düzeyi yüksek bulunan kişilerde bu durumun kanser gelişimi açısından risk oluşturup oluşturmadığı ve/veya henüz tanı konmamış bir kanserin belirteci olup olmadığı tartışılabilir. Ancak, literatürde B12 tedavisi almayan asemptomatik bireylerde başka nedenlerle test edilmiş ve tesadüfen saptanan kobalamin yüksekliğinin takip ve/veya tetkik edilmesinin gerekliliği konusundan net veri yoktur. Bu çalışmada, tesadüfen saptanan kobalamin yüksekliğinin etyolojiye yönelik tetkik edilip edilmemesi gerekliliğini açıklığa kavuşturmak ve literatüre bu konuda katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemize Kasım 2018-Haziran 2019 tarihleri arasında başvurmuş, hastane başvurusunda serum kobalamin düzeyi Kemilüminesan Enzim İmmunometrik

Yöntemi ile ölçülmüş ve laboratuvarın normal referans değerinin (187-883 pg/ml) üzerinde saptanmış, bilinen kanser öyküsü olmayan, son 6 ayda transfüzyon yapılmamış ve oral veya parenteral B12 vitamini kullanmayan, multivitamin desteği almayan, glomerüler filtrasyon hızı >30 ml/dk olan, karaciğer fonksiyon bozukluğu olmayan 100 erişkin çalışmaya dahil edildi. Gebeler, 18 yaşın altındaki hastalar, kanser tanısı almış olan, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan, alkol kullanan, son dönem böbrek yetersizliği olan, hemodiyalize giren hastalar, son 6 ayda oral veya parenteral B12 vitamini içeren tedavi ve/veya multivitamin desteği almış veya kan transfüzyonu yapılmış olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

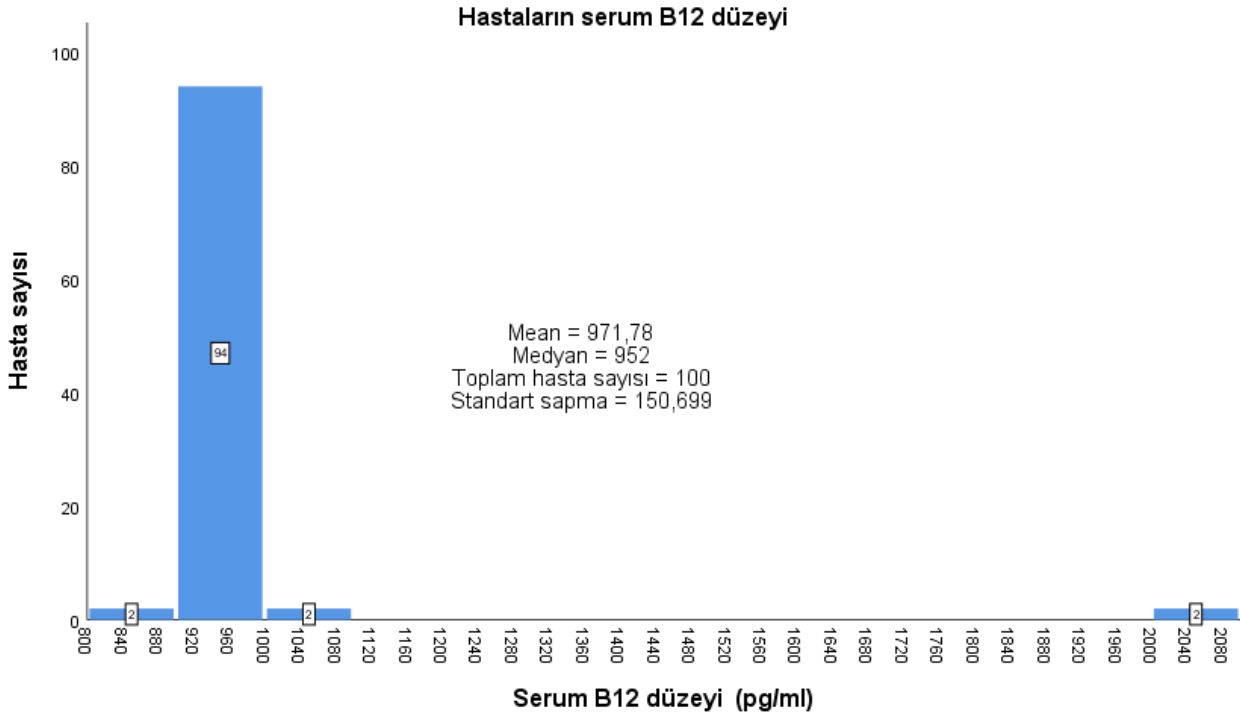
Serum kobalamin düzeyinin ölçüldüğü tarihteki tanı ve semptomlar ile bu tarihten itibaren 12 aylık süre içerisinde tanı konan hastalıklar açısından hastalar otomasyon sistemindeki veriler doğrultusunda (ICD10 tanı kodlarına, anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulgularına göre) değerlendirildi. İzlemede kanser tanısı almış olgularda malinenin yeri, tipi, toplam sağ kalım ve

erken mortalite oranları hasta dosyaları incelenerek belirlendi. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmış, çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Çalışma Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 28.08.2019 tarihinde onaylanmıştır (Karar no: 2019/0324). Elde edilen sonuçların istatistiksel analizinde SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences Inc. Chiago, IL, ABD) programı kullanılmıştır.

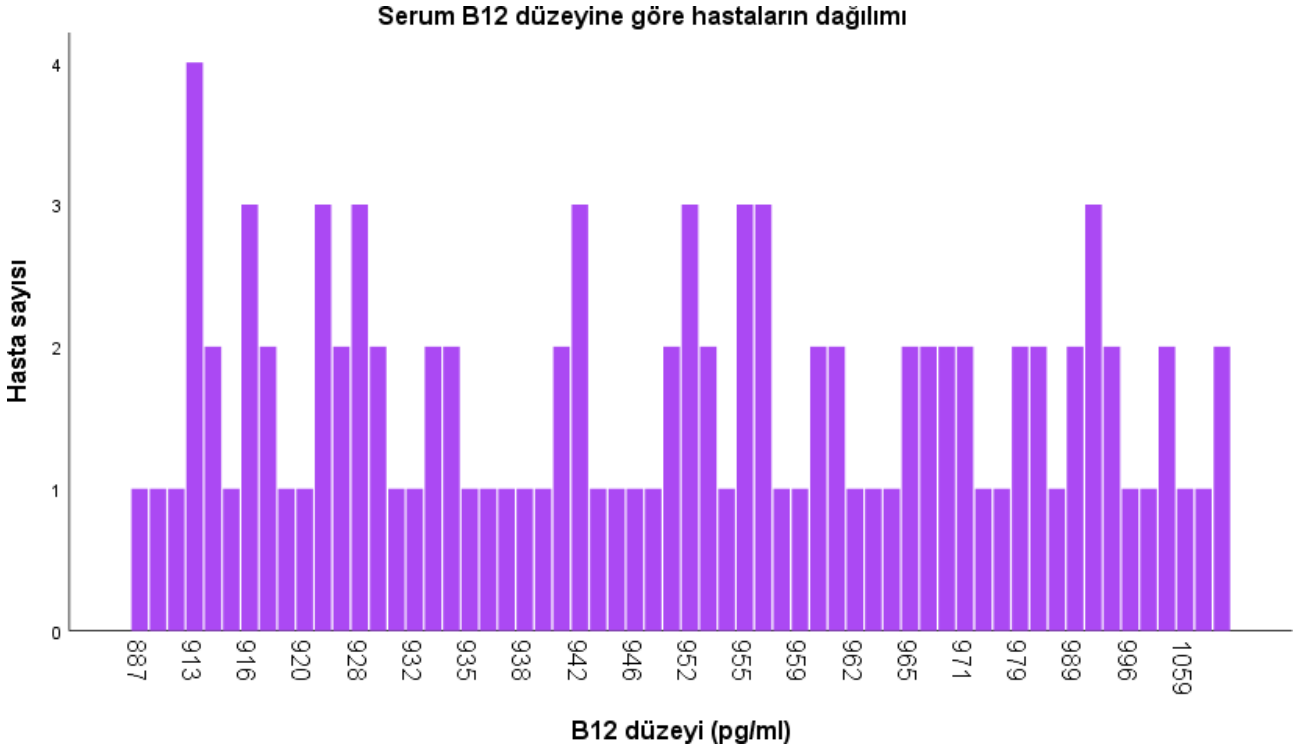
BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 100 hastadan 73' ü kadın, 27' si erkekti. Ortanca yaş 61,5' ti (aralık: 19-91). Tüm hastaların serum kobalamin düzeyi laboratuvarın üst sınırının üzerindeydi (ortanca: 952 pg/ml, aralık: 887-2000 pg/ml) (Şekil 1 ve 2).

Şekil:1



Şekil 2



Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların özellikleri

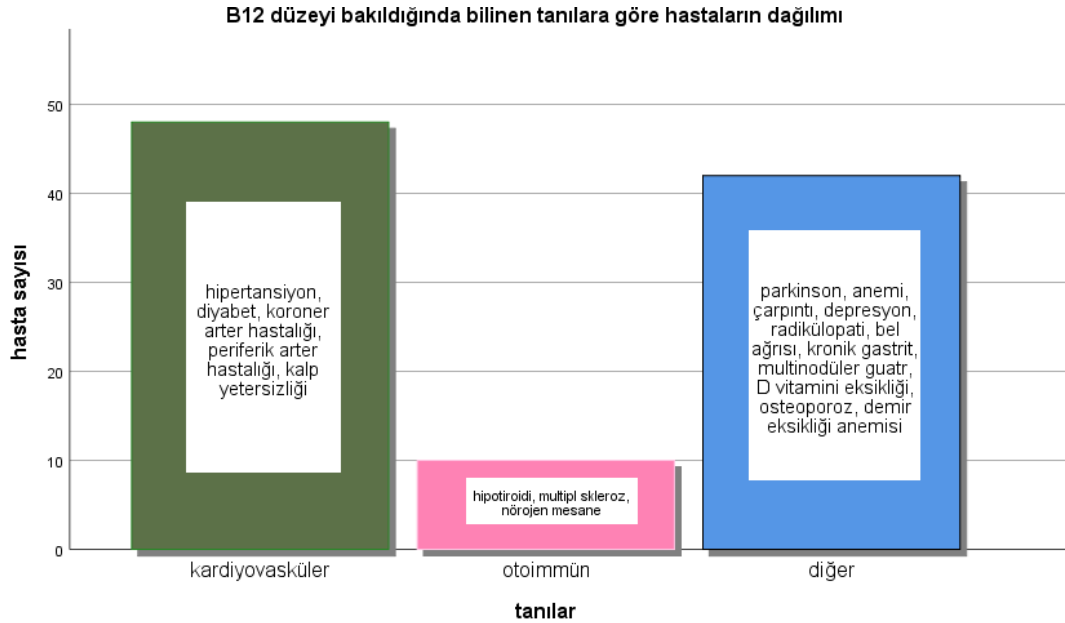
Cinsiyet	Kadın: 73 Erkek: 27 Toplam: 100
Yaş	Ortanca: 61,5 yıl Aralık: 19-91 yıl
Serum kobalamin düzeyi bakıldığında tanı	48 hasta: Kardiyovasküler hastalık 10 hasta: Otoimmün hastalık 42 hasta: Diğer
Serum kobalamin düzeyi (pg/ml) (N: 187-883 pg/ml)	Ortanca: 952 Aralık: 887-2000
Hemogloblin düzeyi (gr/dl)	Ortanca: 13,1 Aralık: 5,3-16,6

Lökosit sayısı/mm ³	Ortanca: 7.200 Aralık: 2.500-19.000	
Serum kobalamin düzeyi yüksek bulduktan sonra tanı konan hastalık	Tanı yaşı-Cinsiyet	
BENİN: 1 hasta romatoid artrit 4 hasta serebrovasküler hastalık	MALİN: 2 hasta meme kanseri 1 hasta akut myeloid lösemi 1 hasta mide kanseri 1 hasta Kaposi sarkomu	86 yaş, kadın – 64 yaş, kadın 39 yaş, erkek 77 yaş, kadın 73 yaş, erkek

Hastaların %48 'inde serum kobalamin düzeyine bakıldığı dönemdeki tanı hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, geçirilmiş serebrovasküler olay ve hiperlipidemi iken, %10' unda tanı otoimmün hastalıklardı (8 hastada hipotiroidi, 1 hastada multipl skleroz, 1 hastada hipotiroidi ve nörojen mesane). Tüm hastaların %42' sinde

ise tanı bel ağrısı, çarpıntı, depresif duygudurum, baş ağrısı gibi genel semptom ve bulgular veya demans, parkinson, osteoporoz olarak kaydedilmişti (Şekil 3).

Şekil- 3



Tüm kohortun ortalama hemoglobin düzeyi 13 gr/dl (ortanca: 13,1 gr/dl, aralık: 5,3-16,6 gr/dl), ortalama lökosit sayısı 7.600/mm³ (ortanca: 7.200/mm³, aralık: 2.500-19.000/mm³) idi (Tablo 1).

Oniki aylık izlem süresince beş hastaya (üç kadın, iki erkek) kanser tanısı konduğu tespit edildi (iki hasta meme kanseri, bir hasta mide kanseri, bir hasta akut myeloid lösemi, bir hasta Kaposi sarkomu). Bu beş hastadan meme kanseri tanısı alan bir hasta serum kobalamin düzeyi bakıldıktan 1 ay sonra kanser tanısı almış ve tanıdan 1 ay sonra kaybedilmişti. Akut myeloid lösemi (AML) tanısı konan hasta ise bel ağrısı nedeniyle değerlendirilirken serum kobalamin düzeyi yüksek

bulunmuş, ardından 1. hafta içinde gelişen lökositoz ile AML tanısı konmuş ve tanı sonrası 2. ayda remisyon sağlanamayarak kaybedilmişti. Kanser tanısı alan diğer üç hastadan meme kanseri tanılı olan serum kobalamin düzeyi yüksek saptandıktan 2 ay sonra kanser tanısı almıştı (toplam sağ kalım 11 ay, sağ), bir hasta serum kobalamin düzeyinin yüksek görülmesi ile eş zamanlı Kaposi sarkomu tanısı almıştı (toplam sağ kalım 6 ay, sağ), bir hasta serum kobalamin düzeyi yüksek saptandıktan 2 ay sonra mide kanseri tanısı almıştı (toplam sağ kalım 15 ay, sağ). Ayrıca bu hastaların dışında, izlemde bir hastaya serum kobalamin düzeyinin yüksek görülmesinin ardından romatoid artrit, dört hastaya da serebrovasküler hastalık tanısı konmuştu (Tablo 2).

Tablo 2. B12 yüksekliği tespit edildikten sonra konulan tanılar

Serum kobalamin düzeyi yüksek bulunduktan sonra tanı konan hastalık	Hasta Sayısı	Tanıya kadar geçen süre (ay)	Tedavi yanıtı-sağ kalım
Meme kanseri	2	2 ay-1 ay	11 ay, sağ – 1 ay, yanıtız, ölü
Akut myeloid lösemi	1	Eş zamanlı tanı	2. ayda remisyon sağlanamadı, ölü
Mide kanseri	1	2 ay	15 ay, sağ
Kaposi sarkomu	1	Eş zamanlı tanı	6 ay, sağ
Romatoid artrit	1	Eş zamanlı tanı	Sağ

TARTIŞMA

B12 vitamini hücre metabolizması ve proliferasyonu için gerekli esansiyel bir vitamindir. Serum kobalamin düzeyinin yüksekliğinin başlıca fizyopatolojik mekanizmaları; kobalaminin fazla alımı veya tedavi amacıyla kullanımı, vücuttaki depolardan salınımı (örn; karaciğer hasarı) ve transkobalamin sentezinde artış veya atılımında azalmadır. Solid ve metastatik tümör varlığında, hematolojik kanserlerde, otoimmün hastalıklarda, böbrek ve karaciğer hastalıklarında, aktif enfeksiyon varlığında serum kobalamin düzeyi yüksek bulunmuş, ayrıca bazı kanserlerde prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3, 6, 7). Besinlerle alınan B12 vitamini tükrükteki haptokorrine bağlanarak duodenuma kadar ulaşır ve gastrointestinal

sistemden emilimin ardından karaciğerde depolanır. Danimarka'da 2012 yılında B12 tedavisi almayan hastalarda yapılan bir çalışmada yüksek serum kobalamin düzeylerinin artmış haptokorrin seviyesi ile ilişkili olduğu ve bu hastalarda altta yatan sebebin alkolizm, karaciğer hastalıkları ve kanser olduğu gösterilmiştir (2). Myeloid malinitelerde lökosit sayısındaki artış ile bu lökositlerden salınan haptokorrinin artması veya yine lökositlerden kaynaklanan haptokorrine benzer yapıda bir protein olan transkobalamin III nedeniyle, karaciğer hastalıklarında veya solid tümör metastazlarında ise depolanan kobalaminin karaciğerden salınımı ile kobalamin düzeyinin arttığı gösterilmiştir (6, 8).

Türkiye’de kanser görülme sıklığı 2020 yılı için 100 binde 252 olarak bildirilmiştir (9). Dünya genelinde giderek artan kanser sorunu için önleyici programlar olmakla beraber ülkemizde de kanser görülme sıklığı yıldan yıla artmaktadır. B12 düzeyi yüksek olan kişilerdeki kansere yatkınlık Arendt ve ark.ın yaptığı toplum tarama çalışmasında değerlendirilmiş ve ilk 1 yıllık takip süresince kobalamin düzeyi arttıkça kanser riskinin de artmış olduğu gösterilmiştir (3). Ancak serum B12 düzeyi laboratuvar referans değeri oldukça geniş bir parametre olduğu için (kullanılan cihaza göre 200-800 pg/ml veya 250-1100 pg/ml) ve pek çok faktörden etkilenebildiği için günlük rutin pratikte kanser taraması amacıyla kullanılması önerilen bir test değildir.

Tesadüfen saptanan kobalamin yüksekliğinin etyolojiye yönelik ileri tetkik edilip edilmemesi gerekliliğini açıklığa kavuşturmak amacıyla tasarladığımız bu çalışmada literatürdeki toplum tarama çalışmalarında görülene benzer şekilde kobalamin yüksekliği saptandıktan sonra erken dönemde %5 hastanın kanser tanısı aldığını ve bunlardan ikisinin tanıdan sonraki 3 ay içinde kaybedilmiş olduğunu saptadık. Bu bulgu malignite tanısı alan hastalarda serum kobalamin yüksekliğinin erken dönemde mortalite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde Arendt ve ark.ın kanser tanısı konmuş hastalarla prognoza yönelik değerlendirme için yaptığı çalışmada artmış kobalamin düzeyinin ilk 30 günlük mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7). Ayrıca farklı çalışmalarda hepatosellüler karsinomda kobalamin düzeyinin yükseldiği ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10-12). Arendt ve ark. in 2019 yılında yaptığı bir çalışmada B12 düzeyi yüksek olan kişilerde normal olan kişilere göre 1 yıllık kanser riskinin %3,4 daha fazla olduğu gösterilmiş, bu riskin özellikle karaciğer, pankreas kanseri ve hematolojik malinite gelişimi için daha yüksek olduğu bulunmuştur (6). Aynı çalışmada B12 düzeyi >1000 pmol/L olan kişilerin az bir kısmında ilk 1 yılda kanser geliştiği, bu nedenle B12 yüksekliğinin okült kanser ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Urbanski ve ark. in 2020 yılında yaptığı bir çalışmada B12 düzeyi 1000 ng/L’ nin üzerinde olan 785 hasta ile B12 düzeyi 1000 ng/L’ nin altında olan aynı yaş ve cinsiyette, 785 kişi kontrol grubu olarak karşılaştırılmış ve artan B12 düzeyine göre olası

varyasyonlar araştırılmıştır. Çalışmada kobalamin yüksekliği solid kanser varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada kanserin metastatik olması B12 artışı ile güçlü ilişkili bulunmuştur (13). Bizim çalışmamızda izlemde kanser tanısı alan beş hastanın serum kobalamin düzeylerinin 2000 pg/ml, 942 pg/ml, 941 pg/ml, 941 pg/ml ve 887 pg/ml olması belki de bu hastalarda serum kobalamin düzeyinin belli bir eşik değerin üzerinde olmasının kanser taraması yapıp yapılmaması açısından belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca kanserin dışında, çalışmamızda bir hastaya serum kobalamin düzeyinin yüksek görülmesinin ardından romatoid artrit, dört hastaya da serebrovasküler hastalık tanısı konduğu belirlendi. Bu durumun ve semptomu olmayan hastalarda görülen kobalamin yüksekliğinin tetkik veya takibine ilişkin karar verilebilmesi için daha çok sayıda hastanın daha uzun süre takibini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda ve literatürdeki tüm bu bilgiler eşliğinde; serum kobalamin yüksekliği görülen asemptomatik kişilerin malignite ve/veya bağ doku hastalıkları açısından taraması ile yakın takibi önerilebilir. Bu konuda Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve ülkemizde de Sağlık Bakanlığı tarafından önerilen ulusal kanser tarama testleri temel alınabilir. Bu bağlamda; meme kanseri taraması için 40-69 yaş arası kadınlara 2 yılda bir mamografi, serviks kanseri taraması için 30-65 yaş arası kadınlara 5 yılda bir HPV veya PAP smear testi, kolorektal kanser taraması için 50-70 yaş kadın ve erkeklere 2 yılda bir gaitada gizli kan testi ve 10 yılda bir kolonoskopi yapılması önerilebilir (14). Çalışmamızda elde edilen sonuçlar doğrultusunda bu taramalara ilave olarak bu kişilerin anamnez ve fizik muayene ile bağ doku hastalıkları bulguları açısından titizlikle değerlendirilmesi ve cilt muayenelerinin yapılması önerilebilir.

Çalışmamızın retrospektif olması, nispeten az sayıda hasta içermesi, kontrol grubunun olmaması ve takip süresinin 12 ay ile sınırlı olması kısıtlılıklarıdır. Ancak bu kısıtlılıklara rağmen literatürdeki daha çok hastayı içeren popülasyon tarama çalışmalarındakine benzer bulgular elde edilmiştir. Daha geniş bir popülasyonda daha uzun süreli takip ile benzer çalışmaların yapılması literatüre konu ile ilgili katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen A-L, Brito A, Guéant J-L, Miller JW, et al. Vitamin B 12 deficiency. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3(1):1-20.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.40>
2. Arendt JF, Nexo E. Cobalamin related parameters and disease patterns in patients with increased serum cobalamin levels. *PLoS One*. 2012;7(9): e45979.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045979>
3. Arendt JFB, Pedersen L, Nexo E, Sørensen HT. Elevated plasma vitamin B12 levels as a marker for cancer: a population-based cohort study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(23):1799-805.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djt315>
4. Brah S, Chiche L, Mancini J, Meunier B, Arlet J-B. Characteristics of patients admitted to internal medicine departments with high serum cobalamin levels: results from a prospective cohort study. *European journal of internal medicine*. 2014;25(5):e57-e8.
<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.01.014>
5. Chiche L, Jean R, Romain F, Roux F, Thomas G, Canavese S, et al. Clinical implications of high cobalamin blood levels for internal medicine. *La Revue de médecine interne*. 2008;29(3):187-94. DOI: 10.1016/j.revmed.2007.07.007
6. Arendt JF, Sørensen HT, Horsfall LJ, Petersen I. Elevated vitamin B12 levels and cancer risk in UK primary care: a THIN database cohort study. *Cancer Epidemiology*. 2019;28(4):814-21. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-1136
7. Arendt JFH, Farkas DK, Pedersen L, Nexo E, Sørensen HT. Elevated plasma vitamin B12 levels and cancer prognosis: A population-based cohort study. *Cancer epidemiology*. 2016;40:158-65.
<https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.12.007>
8. Çakıcı V, Yorulmaz E, Mutlu HH, Ulaşoğlu C, Çelik M, Tuncer İ, et al. Mide ve kolon kanserlerinde metastaz göstergesi olarak serum folat ve vitamin B12 düzeylerinin irdelenmesi. *Endoskopi Gastrointestinal*. 2014;22(2):25-8.
<https://doi.org/10.17940/endoskopi.74778>
9. WHO, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer Global Cancer Observatory 2021 [Available from: <https://gco.iarc.fr.>]
10. Fremont S, Champigneulle B, Gerard P, Felden F, Lambert D, Gueant J, et al. Blood transcobalamin levels in malignant hepatoma. *Tumor biology*. 1991;12(6):353-9.
<https://doi.org/10.1159/000217736>
11. Lin C-Y, Kuo C-S, Lu C-L, Wu M-Y, Huang R-FS. Elevated serum vitamin B12 levels in association with tumor markers as the prognostic factors predictive for poor survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Nutrition*. 2010;62(2):190-7.
<https://doi.org/10.1080/01635580903305334>
12. Peterson CT, Rodionov DA, Osterman AL, Peterson SN. B Vitamins and Their Role in Immune Regulation and Cancer. *Nutrients*. 2020;12(11):3380.
<https://doi.org/10.3390/nu12113380>
13. Urbanski G, Hamel JF, Prouveur B, Annweiler C, Ghali A, Cassereau J, et al. Strength of the Association of Elevated Vitamin B12 and Solid Cancers: An Adjusted Case-Control Study. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(2).
<https://doi.org/10.3390/jcm9020474>
14. <https://hsqm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari>: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2021adenocarcinoma in a retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2018;55:162-6.

Evaluation of adult patients with hereditary spherocytosis

HEREDİTER SFEROSİTOZLU ERİŞKİN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

 Emrah KILIÇASLAN¹,  Selim SAYIN²,  Murat YILDIRIM²,  Tayfun ELİBOL¹,  Hilmi Erdem GÖZDEN³,  Meltem AYLI²,  Muhammet Kürşat KAPTAN³

¹İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³SBÜ Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Introduction: Hereditary spherocytosis (HS) is frequently diagnosed in the pediatric period. Therefore, studies on HS have often been conducted among pediatric patients, and there is no clear data on the disease in adulthood. Our aim was to reveal the follow-up findings of patients with adult HS and their geographic distribution in Turkey.

Materials and Methods: The sample comprised 172 subjects with a HS diagnosis. Data collection commenced retrospectively in February 2004 and was completed by September 2020.

Results: A total of 172 patients, 106 of whom were splenectomized and 66 of whom were non-splenectomized, were included in the study. Mean age of the entire group was 22.7 years. At the time of diagnosis, mean age of the entire group was 12.4 years; for splenectomized and non-splenectomized patients, it was 9.9 years and 16.6 years, respectively ($p=0.000$). At the time of diagnosis, anemia was more common in the splenectomized group (65.1%) than the non-splenectomized group (45.5%) ($p=0.011$). Thromboembolic event was not experienced in any patient after splenectomy. None of the patients in the splenectomized group was transfusion-dependent in their last visit, but in the non-splenectomized group, 6 patients (9.1%) were still transfusion-dependent ($p=0.003$).


Conclusion: Anemia was more common finding at the time of diagnosis and the age at diagnosis was lower in the splenectomized patients. Transfusion-dependency had completely disappeared in splenectomized patients. HS was more frequently seen in the Black Sea, northern Central Anatolia, and northern Marmara regions than in other regions in Turkey.

Keywords: Spherocytosis, splenectomy, adult, hemolytic anemia

Emrah KILIÇASLAN

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: dremrahkilicaslan@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-0944-4068>

ÖZ

Amaç: Herediter sferositoz (HS) sıklıkla pediatrik dönemde tanısı konulan bir hastalıktır. HS ile ilgili çalışmalar ve yayınlar genellikle çocuk yaş grubu hastalarda yapılmıştır. Erişkin hastalar hakkında literatürde yeteri kadar veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada erişkin HS'li hastaların izlem bulguları ve coğrafik konumlarına göre Türkiye'deki coğrafi dağılımlarını ortaya koymak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya HS tanılı 172 erişkin olgu dahil edildi. Şubat 2004 ile Eylül 2020 tarihleri arasında merkezlerimize HS tanısıyla başvurmuş veya merkezlerimizde tanısı konmuş hastaların klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak kayıt edilmiştir.

Bulgular: Geçmişte splenektomi olmuş 106, olmamış 66 hasta olmak üzere toplam 172 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm çalışma grubunun ortalama yaşı 22,7 yıl idi. Tüm grubun ortalama tanı yaşı 12,4 yıl iken Splenektomi olan grubun 9,9 yıl, olmayan grubun 16,6 yıl olarak gözlemlendi ($p=0,000$). Tanı anında anemi varlığı splenektomili grupta (%65,1), splenektomisiz gruba (%45,5) göre daha yaygındı ($p=0,011$). Splenektomi sonrası hiçbir hastada tromboembolik olay gözlemlenmedi. Splenektomili gruptaki hastaların hiçbirisi son kontrollerinde transfüzyona bağımlı değildi, ancak splenektomi yapılmayan grupta 6 hasta (%9,1) hala transfüzyona bağımlıydı ($p=0,003$).

Sonuç: Splenektomili hastalarda tanı anında anemi en sık rastlanan bulguydu, ayrıca tanı yaşı bu grupta daha düşüktü. Splenektomili hastalarda transfüzyon bağımlılığı tamamen ortadan kalkmıştı. Hastalığın Karadeniz, Kuzey İç Anadolu ve Kuzey Marmara bölgelerinde Türkiye'nin diğer bölgelerine göre daha sık gözlemlendiği saptandı.

Anahtar Kelimeler: Sferositoz, splenektomi, yetişkin, hemolitik anemi

Hereditary spherocytosis (HS), although a rare disease, is the most common cause of hemolytic anemia due to a defect of the erythrocyte membrane. The disease was first described by Oskar Minkowsky in the early 1900s (1).

The disease is caused by mutations in genes encoding the structural proteins supporting the erythrocyte membrane. These changes impair the ability of the erythrocytes to change their shape according to the diameter of the vessel through which they pass, making them fragile. Spherocytic erythrocytes are destroyed mainly in the spleen, and thus clinical signs and symptoms of the disease occur due to hemolysis.

Genetic transmission is autosomal dominant in 70% of patients, autosomal recessive in 15%, and the remaining 15% are due to new mutations (2). HS can appear at a ratio of 1: 200 to 1: 5000 in all ethnicities, with more prevalence

in White populations in Northern Europe and North America (3). There is no data about the prevalence of the disease in our country.

General characteristics of patients are presence of family history, history of neonatal jaundice or photopheresis due to jaundice and exchange transfusion, splenomegaly, and indirect bilirubin increase due to hemolysis. Although most of the patients are diagnosed in infancy or childhood, the mild form of the disease especially can also be diagnosed in adulthood (4).

Previous literature that examined demographic and clinical data on HS were generally conducted on a pediatric population. That is why we set out to examine adult HS patients and compare the clinical and laboratory parameters of patients with or without splenectomy.

MATERIALS AND METHODS

One hundred seventy-two patients with HS who applied to our clinics between the dates of February 2004 and September 2020 for army recruitment examination were included. The study was conducted at hematology clinics. The data of these patients were evaluated retrospectively during their army recruitment examination. Outcome measures included in the analysis were clinical and laboratory factors associated with the disease and geographical dispersion across the country of Turkey.

Most of the patients had previously been diagnosed at another centers. In patients admitted to our clinic with the findings of hemolytic anemia, HS was diagnosed based on the clinical history, physical examination, and the results of laboratory tests: complete blood count (CBC), blood smear examination (BSE), reticulocyte count, bilirubin concentration, red blood cell osmotic fragility (OF), and negative direct antiglobulin test. The diagnosis of patients who had previously been diagnosed with HS at another center were confirmed. Patients' historical information such as age at the time of diagnosis, hometown, disease findings at the time of diagnosis (anemia, splenomegaly, hyperbilirubinemia, gallstones), whether splenectomy or cholecystectomy was performed, indication for splenectomy (transfusion dependence, massive splenomegaly, splenic infarct or hemorrhage), and history of thrombosis after splenectomy were recorded.

Splenic scintigraphy was performed for the presence of accessory spleen in patients who have undergone splenectomy, and abdominal ultrasound in those who did not have splenectomy was performed during the recruitment examination, and all of the results recorded. The study was approved by the local Institutional Review Board and Ethics Committee and was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of 2013.

The study population was described using frequencies with associated percentages for qualitative data using mean, range, and standard deviation for quantitative data. The difference in blood levels in the two groups was compared using the independent sample T-Test. Cross-tables, Chi-Square tests, and Fishers' exact tests were used for categorical variables. A p -value ≤ 0.05 was considered statistically significant. The IBM SPSS System version 25 was used for all analyses.

RESULTS

Demographic Datas and Clinical Findings at Diagnosis

In our study, we included a total of 172 male patients, 106 of whom were splenectomized and 66 were non-splenectomized. Demographic data and clinical characteristics at diagnosis were presented at Table 1.

TABLE 1. Demographic Data And Clinical Characteristics at Diagnosis

Variables	All n:172	Splenectomized n:106	Non- splenectomized n:66	<i>p</i> value
Current age, mean (range), years	22.7 (18-50)	22.4 (18-50)	23.1 (19-41)	0.393
Age at diagnosis, mean (range), years	12.4 (0-40)	9.9 (0-31)	16.6 (2-40)	0.000
Clinical Characteristics at Diagnosis, n (%)				
Splenomegaly	166 (%96.5)	103 (%97.2)	63 (%95.5)	0.676
Hyperbilirubinemia	161 (%93.6)	100 (%94.3)	61 (%92.4)	0.751
Gallbladder Stone	54 (%31.4)	33 (%31.1)	21 (%31.8)	0.925
Anemia	99 (%57.6)	69 (%65.1)	30 (%45.5)	0.011

$p \leq 0.05$: statistically significant.

When we compare the clinical characteristics of the patients at the time of diagnosis, splenomegaly was seen in 103 patients (97.2%) in splenectomized patients and 63 patients (95.5%) in non-splenectomized patients.

Hyperbilirubinemia and gallbladder stone were also seen as similar between groups 94.3% and 31.1% vs

92.4% and 31.8%, respectively. Anemia was more common in the splenectomized group (69 patients, 65.1%) than the non-splenectomized group (30 patients, 45.5%) ($p=0.011$) (Table 1). The hometowns of the patients are shown in the map of Turkey (Figure 1).

Figure 1: Distribution of patients by geographical region/city. (Every dots belongs to one patient)



Laboratory Results

Red blood cell (RBC), hemoglobin (Hgb), and hematocrit (Hct) levels were $5.1 \times 10^6/\mu\text{L}$, 15.4 g/dl, and 44.1% for the splenectomized group and $4.38 \times 10^6/\mu\text{L}$, 12.9 g/dl, and 36.6% for the non-splenectomized group ($p=0.000$), respectively. MCV, MCH, and MCHC were similar between groups; 87 fL, 30.5 pg, 35.1 g/dl, and 87.8 fL, 30.8 pg, and 35.6 g/dl, respectively. Mean platelet count was $468000/\mu\text{L}$ for the splenectomized group and $222000/\mu\text{L}$ for the non-splenectomized group ($p=0.000$).

When we compare hemolysis markers; mean LDH, total & indirect bilirubin levels and absolute reticulocyte counts were 317 IU/L, 2.9 mg/dl, 2.4 mg/dl, and $101900/\mu\text{L}$ for the splenectomized group and 498 IU/L, 5 mg/dl, 4.5 mg/dl, and $219700/\mu\text{L}$ for the non-splenectomized group ($p=0.000$). Spherocyte ratio in peripheral blood was similar between groups and 55.8% and 54.3%, respectively (Table 2). OF was positive in 80% of patients in both groups.

TABLE 2. Laboratory Results of Patients.

Laboratory Results, absolute count \pm standart deviation	All	Splenectomized	Non-splenectomized	<i>p</i> value
Hemogram				
Leukocyte, $10^3/\mu\text{L}$	10.2 ± 3.8	10.9 ± 3.9	9.1 ± 3.5	0.004
Neutrophil, $10^3/\mu\text{L}$	6.5 ± 3.5	7.1 ± 3.9	5.7 ± 2.5	0.115
RBC, $10^6/\mu\text{L}$	4.79 ± 0.95	5.1 ± 0.87	4.38 ± 0.89	0.000
Hgb, g/dl	14.4 ± 2.6	15.4 ± 2.2	12.9 ± 2.5	0.000
Hct, %	41 ± 7.6	44.1 ± 6.2	36.6 ± 7.3	0.000
MCV, fL	87.3 ± 8.7	86.9 ± 9.8	87.8 ± 6.9	0.618
MCH, pg	30.6 ± 2.7	30.5 ± 2.7	30.7 ± 2.7	0.657
MCHC, g/dl	35.2 ± 1.7	35 ± 1.5	35.5 ± 1.9	0.075
Platelet, $10^3/\mu\text{L}$	372 ± 169	468 ± 144	222 ± 60	0.000
Hemolysis Markers				
LDH, IU/L	405 ± 156	317 ± 96	498 ± 153	0.000
Total Bilirubine, mg/dl	3.92 ± 2.64	2.87 ± 2.52	5.02 ± 2.3	0.000
Indirect Bilirubine, mg/dl	3.46 ± 2.57	2.41 ± 2.4	4.52 ± 2.3	0.000
Reticulocyte, / μL	$166,500 \pm 121,100$	$101,900 \pm 65,600$	$219,700 \pm 131,100$	0.000
Spherocyte ratio, %	55.1 ± 17.7	55.8 ± 18.3	54.2 ± 17.1	0.609

RBC: red blood cell, Hgb: hemoglobin, Hct: hematocrit, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, LDH: lactate dehydrogenase, $p \leq 0.05$: statistically significant.

Splenectomy Indications And Outcomes

Splenectomy was performed in 61.6% of all patients. Isolated splenectomy was performed in 61.3% of all splenectomized patients, while 38.7% of them also underwent cholecystectomy besides splenectomy. Isolated cholecystectomy was performed in 6.2% of the whole group. Intrahepatic choledocholithiasis was not observed

in patients who underwent isolated cholecystectomy in the following period. The reasons for splenectomy were severe anemia in 29.2%, massive splenomegaly in 92.5%, and splenic hemorrhagic/infarct in 12.3% of the splenectomized patients. Thromboembolic event was not experienced in any patient after splenectomy. Only one patient had splenosis after splenectomy who was detected by splenic

scintigraphy. Mean spleen size of the non-splenectomized patients was 164 ± 26 mm. None of the patients in the splenectomized group were transfusion-dependent in their last visit, but in the non-splenectomized group, 6 patients (9.1%) were still transfusion-dependent ($p=0.003$).

DISCUSSION

HS is usually diagnosed in childhood and young adulthood, however, cases of patients diagnosed in their 80s' have been reported in the literature. The age of diagnosis is related to the severity of the disease and the awareness of clinicians (4). In our study group, earlier diagnosis of patients with more severe clinical findings and as a result of splenectomy also supports this clinical situation.

Olivera et al. reported anemia 63.5%, splenomegaly 69.8%, hyperbilirubinemia 38% at the time of diagnosis in their study including 63 pediatric patients with a median age of diagnosis 5.2 years (5). Although only adult patients were included in our study, anemia rates were found to be similar to the pediatric group. The reason for the higher rates of splenomegaly was thought to be related to the duration of the disease. In HS disease, the incidence of splenomegaly increases, correlating with increasing age (6).

Nowadays, splenectomy is recommended for patients with erythrocyte transfusion dependency and for those whose quality of life is impaired due to splenomegaly (7). Splenectomy was performed in 106 (61.6%) of our patients in the past. Güngör et al. reported the rate of splenectomy as 20% (8). Olivera et al. reported the rate of splenectomy as 34.9% (5). The other reason why the rate of splenectomy is higher than previous literatures is probably that most of our patients were diagnosed with HS in the 1980s' and early 1990s'. Splenectomy has been used as a routine practice in the management of HS in the past. The presence of massive splenomegaly was found to be the most common reason for splenectomy indication in our patients. Pincez et al. reported the indications for splenectomy were transfusion dependence or severe anemia in 39 HS patients and other symptoms (fatigue, gallstones, icterus) in 40 patients in their study including total 79 HS patients (9).

Cholecystectomy was also performed simultaneously with splenectomy in 38.7% of patients, and isolated cholecystectomy was performed in 6.2% of the whole group. There are doubts of the risk of intrahepatic choledocholithiasis when only cholecystectomy without splenectomy is performed in patients with HS (10). There were no signs or symptoms consistent with recurrence of intrahepatic choledocholithiasis in the follow-up of our patients who underwent isolated cholecystectomy. Ruparel et al. reported 5 HS patients who underwent cholecystectomy without splenectomy, and none of them experienced signs or symptoms consistent with gallstones over a median follow-up of 15.6 years (11).

When we compare the clinical characteristics of splenectomized and non-splenectomized patients at the time of diagnosis, hyperbilirubinemia and gallbladder stones were seen as similar between groups. Anemia was more common in the splenectomized group than the non-splenectomized group ($p=0.011$). Based on this data, we could say that patients who are anemic at the time of diagnosis have a higher risk of having a splenectomy in the future. Spherocyte ratio in peripheral smear was $55.1 \pm 17.7\%$ and OF test was 79.6% positive in all patients. We observed that our OF positivity rate was slightly higher than the literature. Cynober et al. reported positivity of OF in 37 (66%) of 55 HS patients, when they performed the incubation OF test in 18 OF negative patients, they obtained positive results in 10 more patients (12). If we had performed an incubated OF testing, we would have expected this rate to be even higher.

Spleen size was measured by ultrasonography in 60 of the non-splenectomized group (n: 66) patients, and splenomegaly was detected in 57 patients (95%) (mean splenic size: 164 ± 26 mm). Güngör et al. reported the incidence of splenomegaly as 73.8% in 65 pediatric HS patients (8). We know that spleen size increases with age in HS patients (6). Our high rate of splenomegaly is likely due to the adult age of our patients.

As expected, depending on the ongoing hemolysis in the spleen, hemolysis markers were significantly higher in the non-splenectomized group. In a study by Mariani et al., analysis of 21 patients evaluated before and after

splenectomy showed an increase of median hemoglobin levels (from 10.8 g/dL to 13.9 g/dL) and a decrease of reticulocyte count (from $337 \times 10^9/L$ to $51 \times 10^9/L$), and unconjugated bilirubin (from 32.5 IU to 12 IU) were also reported (13). In our study, the median hemoglobin was found to be higher in the splenectomized group compared to the non-splenectomized group (15.4 vs 12.9 g/dL), while the reticulocyte ($101,900/\mu L$ vs $219,700/\mu L$) and unconjugated bilirubin (2.41 vs 4.52 mg/dl) levels were found to be lower, similar with the literature.

MCHC is a valuable parameter to show the presence of spherocytosis. Michaels et al. reported that an MCHC >35 g/dl had 70% sensitivity and 86% specificity for the diagnosis of HS in their study, including 112 HS patients. In addition, the mean MCHC was lower in the splenectomy group compared to the non-splenectomy group (35.2 vs 35.6 g/dl, $p: 0.04$) (14). In our study, we found the mean MCHC value as 35.2 ± 1.7 g/dl in all participants of our study group. Mean MCHC was higher in the non-splenectomized group compared to the splenectomized group as expected due to the reduction of microcytic-hyperdense erythrocytes, however it was not statistically significant (35.5 g/dl vs 35 g/dl, $p: 0.075$).

There is always the question regarding the risk of venous thromboembolism after splenectomy in HS patients. The available evidence suggested that the only individuals who have an increased risk of late thrombosis after splenectomy were those patients with myeloproliferative disorders or persisting anaemia with abnormal red blood cells. Furthermore, the risk of venous thrombosis is increased if splenectomy was performed for beta thalassemia intermedia and hereditary forms of stomatocytosis. In our study there was no history of thrombosis in cases of thrombocytosis due to splenectomy. Long-term thromboprophylaxis is not indicated in patients with splenectomy due to HS (4).

Total splenectomy was performed in all splenectomized patients; none of the patients underwent partial splenectomy. Accordingly, none of the patients in the splenectomized group was transfusion-dependent in their last visit. However, six patients (9.1%) were still transfusion-dependent in the non-splenectomized group.

We recommended splenectomy to these patients due to transfusion dependence.

The regional distribution rate of hometowns of the patients according to geographical regions in Turkey were: Marmara 17%, Aegean 10%, the Black Sea 26%, Central Anatolia 24%, Mediterranean 10%, Southeastern Anatolia 3%, Eastern Anatolia 10%. HS was more frequently seen in the Black Sea, Northern Central Anatolia, and Northern Marmara than the other regions in Turkey. We have not encountered any publications in the literature regarding the distribution of HS disease in Turkey. We have therefore offered the first geographical distribution of HS in Turkey. It can be expected that HS is less frequently inherited as autosomal recessive and its frequency increases with consanguineous marriage. However, in regions where consanguineous marriage is more common, its frequency was low, and consanguineous marriage was not at all common in all patients' histories. Therefore, it is difficult to conduct a review that demonstrates the frequency of HS in certain regions in Turkey.

Clinical history, physical examination, and the results of laboratory tests; CBC, BSE, reticulocyte count, bilirubin concentration, OF, and direct antiglobulin tests were used for diagnosis of HS in our study. None of the criteria we used in the diagnosis has 100 percent sensitivity alone. Therefore, we diagnosed HS based on the combined availability of diagnostic criteria and excluding other possible diagnoses. We could not perform confirmatory and specialized tests with high sensitivity such as eosin-5'-maleimide binding, acidified glycerol lysis test and DNA sequencing in our centers. Patients with a family history of HS, typical clinical features and laboratory investigations (spherocytes, MCHC, increase in reticulocytes) do not require any additional tests for HS diagnosis according to the 2011 guidelines for HS diagnosis and management of the General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (4). In suspected or atypical cases, a screening confirmatory and specialized tests with high predictive value for HS is helpful. Therefore, we have no doubts about the accuracy of the diagnoses of the patients we included in our study. Several limitations of our study deserve to be mentioned. The main limitation of this study is its retrospective design. Since most of the

patients were diagnosed in another centers before our evaluation, we could not access the laboratory data of some patients at the time of diagnosis. Therefore, we could not evaluate the disease severity of some patients at diagnosis. Another limitation of our study was that all of our patients were male and in the young adult age group, due to the fact that all patients included in the study were recruited from the army recruitment examination.

In conclusion, anemia was more common at the time of diagnosis and the age at diagnosis was lower in the splenectomized patients. Any complications (thrombosis, infection) related to splenectomy were not observed in the following period after splenectomy. We observed that the transfusion-dependency had completely disappeared in splenectomized patients. Disease was frequently seen in the Black Sea, northern Central Anatolia and northern Marmara regions than other regions in the Turkey.

REFERENCES

1. Manciu S, Matei E, Trandafir B. Hereditary Spherocytosis - Diagnosis, Surgical Treatment and Outcomes. A Literature Review. *Chirurgia* (Bucharest, Romania : 1990). 2017;112(2):110-6.
2. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet* (London, England). 2008;372(9647):1411-26.
3. Bolton-Maggs PH. Hereditary spherocytosis; new guidelines. *Archives of disease in childhood*. 2004;89(9):809-12.
4. Bolton-Maggs PH, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King MJ, General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in H. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis--2011 update. *British journal of haematology*. 2012;156(1):37-49.
5. Oliveira MC, Fernandes RA, Rodrigues CL, Ribeiro DA, Giovanardi MF, Viana MB. Clinical course of 63 children with hereditary spherocytosis: a retrospective study. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(1):9-13.
6. Christensen RD, Yaish HM, Gallagher PG. A pediatrician's practical guide to diagnosing and treating hereditary spherocytosis in neonates. *Pediatrics*. 2015;135(6):1107-14.
7. Iolascon A, Andolfo I, Barcellini W, Corcione F, Garcon L, De Franceschi L, et al. Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias. *Haematologica*. 2017;102(8):1304-13.
8. Gungor A, Yarali N, Fettah A, Ok-Bozkaya I, Ozbek N, Kara A. Hereditary spherocytosis: Retrospective evaluation of 65 children. *The Turkish journal of pediatrics*. 2018;60(3):264-9.
9. Pincez T, Guitton C, Gauthier F, de Lambert G, Picard V, Feneant-Thibault M, et al. Long-term follow-up of subtotal splenectomy for hereditary spherocytosis: a single-center study. *Blood*. 2016;127(12):1616-8.
10. Marchetti M, Quaglini S, Barosi G. Prophylactic splenectomy and cholecystectomy in mild hereditary spherocytosis: analyzing the decision in different clinical scenarios. *Journal of internal medicine*. 1998;244(3):217-26.
11. Ruparel RK, Bogert JN, Moir CR, Ishitani MB, Khan SP, Rodriguez V, et al. Synchronous splenectomy during cholecystectomy for hereditary spherocytosis: is it really necessary? *Journal of pediatric surgery*. 2014;49(3):433-5.
12. Cynober T, Mohandas N, Tchernia G. Red cell abnormalities in hereditary spherocytosis: relevance to diagnosis and understanding of the variable expression of clinical severity. *J Lab Clin Med*. 1996;128(3):259-69.
13. Mariani M, Barcellini W, Vercellati C, Marcello AP, Fermo E, Pedotti P, et al. Clinical and hematologic features of 300 patients affected by hereditary spherocytosis grouped according to the type of the membrane protein defect. *Haematologica*. 2008;93(9):1310-7.
14. Michaels LA, Cohen AR, Zhao H, Raphael RI, Manno CS. Screening for hereditary spherocytosis by use of automated erythrocyte indexes. *The Journal of pediatrics*. 1997;130(6):957-60.

Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu öğrencilerinin geleneksel ve tamamlayıcı tıp ve ilişkili enfeksiyon kontrol önlemleri hakkında bilgi düzeylerinin incelenmesi

INVESTIGATION OF KNOWLEDGE LEVELS OF VOCATIONAL SCHOOLS OF HEALTH SERVICES STUDENTS ABOUT TRADITIONAL AND COMPLEMENTARY MEDICINE AND RELATED INFECTION CONTROL PRECAUTIONS

 Aysun ÖZLÜ¹,  Sevil ALKAN²,  Emine Kübra DİNDAR DEMİRAY³,  Hatice ÖNTÜRK⁴,  Şebnem ŞENOL AKAR⁵

¹ Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

² Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

³ Bitlis Devlet Hastanesi, Bitlis, Türkiye

⁴ Bitlis Eren Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, Bitlis, Türkiye

⁵ Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

ÖZ

Amaç: Geleneksel ve tamamlayıcı tıp (GETAT) uygulamaları ve ilişkili enfeksiyonlar konusunda sağlık hizmetleri meslek yüksekokulu öğrencilerinin bilgi düzeyini tespit etmek


Yöntem: Tanımlayıcı kesitsel türde olan çalışmaya online anket aracılığıyla Temmuz 2021- Eylül 2021 arasında eğitim gören 599 öğrenci katıldı.

Bulgular: Katılımcıların büyük bölümü GETAT kelimesini okuldan (%37,5), internetten (%31,2) duyduğunu belirtirken; akupunktur en çok bilinen yöntem oldu. Öğrencilerin %70,6'sı GETAT ile ilgili eğitim almak isterken en sık öğrenmek istenilen yöntemler akupunktur ve hipnozdu. GETAT yöntemini daha önce kendiniz için uyguladınız/uygulattınız?" sorusuna %25,2 katılımcı hipnoz cevabını verdi. "GETAT ilişkili bakteriyal/viral hastalık bulaşabilir" fikrine 410 kişi; "GETAT sağlık kuruluşunda hijyenik koşullarda yapılmalıdır" fikrine 529 kişi katıldı. GETAT uygulamalarının etkinliğine dair inanç %77 oranındaydı. GETAT yöntemi uygulama yerine 161 katılımcı (%56,3) sağlık kuruluşu cevabını verdi. GETAT uygulaması sırasında hijyen koşullarına uyuldu mu?" sorusuna 185 kişi evet yanıtını verdi. Uygulamada 182 kişi invaziv girişimler olmadığını belirtti. Uygulama sonrası komplikasyon gelişen 75 (%26,2) kişiydi. "Sağlık eğitimi GETAT hakkında eğitim içermelidir" yönergesi cevapları arasında bölümler bazında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p<0,05).

Şebnem ŞENOL AKAR

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

E-posta: sebsenol@yahoo.com

 <https://orcid.org/0000-0001-7438-7306>

Sonuç: Sağlık hizmetleri meslek yüksek okulunda GETAT ve GETAT ile ilişkili enfeksiyonlar konusunda bilgi düzeyleri ilk kez değerlendirilmiştir, öğrencilerin GETAT uygulamalarının sağlık kuruluşunda uygulanmasının gerekliliği, enfeksiyon, komplikasyonlar ile ilgili bilgiye ihtiyaçlarının olduğu düşünüldü.

Anahtar kelime: Geleneksel ve tamamlayıcı tıp, sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar, bilgi düzeyi

ABSTRACT

Objective: To determine the knowledge level of health services vocational school students on traditional and complementary medicine (TCM) practices and associated infections

Methods: In this descriptive cross-sectional study, 599 students studying between July 2021 and September 2021 participated via an online survey.

Results: Most of the participants stated that they heard the word TCM from school (37.5%) and from the internet (31.2%); Acupuncture became the most well-known method. The percentil of them who wanted to receive training on TCM was 70.6%, mostly acupuncture and hypnosis. "Did you implemented the TCM method for yourself before?" was the question, 25.2% of the participants' answer was hypnosis. In the study; 410 participants thought "TCM-associated bacterial/viral disease can be transmitted"; 529 participants agreed with the idea that "TCM should be done in hygienic conditions in health institutions (HI)". The positive belief about the effectiveness of TCM applications was 77%. About location of TCM application question; 161 participants' answers were (56.3%) in HI. "Were there any hygiene conditions followed during the TCM applications?" was the question; 185 participants answered yes. In practice, 182 participants stated that there were no invasive procedures. There were 75 (26.2%) participants who developed complications after the application. There is no significant difference between the answers to the direction of "Health education should include education about TCM" on the basis of departments ($p < 0.05$).

Conclusion: The level of knowledge about TCM and TCM-related infections was evaluated for the first time in HSVSS, it was seen that the students needed information about infection, complications and the necessity of applying of TCM in the HI.

Keywords: Traditional and complementary medicine, health care-associated infections, knowledge level

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp (GETAT) bireylerin bedensel ve ruhsal rahatsızlıklardan korunma, hastalık varsa tanı koyma, tedavi etme ve iyilik halinin sürdürmede uzun süredir farklı ülkelerde ve kültürler tarafından kullanılan inanış ve deneyimlere göre şekillenen, sebebi ve sonucu açıklanan /açıklanamayan bilgi, beceri ve yöntemler bütünüdür. Günümüzde tıp uygulamalarını yanında tamamlayıcı ve destekleyici uygulamalar olarak kullanılmaktadırlar (1). Günümüzde insanların çoğu, sağlığı korumak ve geliştirmek, hasta olmamak ve var olan

tedavisine destek olacak şekilde GETAT yöntemlerini kullanılmaktadırlar (2-5). GETAT uygulamalarına olan bu eğilim beraberinde sağlık çalışanlarının, GETAT yöntemleri konusunda daha donanımlı bilgiye sahip olması kullanım amaçlarının, etkilerinin, kullanım şekillerinin ve risklerinin doğru anlatılması amacıyla bu konuda bilgi sahibi olmaları gereklilik halini almıştır. Bu sebeple ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 2012 yılında GETAT Daire Başkanlığı kurulmuş, 2014 yılında adı Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Daire Başkanlığı olarak değiştirilmiştir. 27 Ekim 2014 tarih ve

29158 sayılı Resmi Gazete’de Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği yayınlanmıştır. Yönetmelikte 15 GETAT uygulaması tanımlanmış (Akupunktur, Apiterapi, Fitoterapi, Hipnoz, Sülük uygulamaları, Homeopati, Karyopraksi, Kupa uygulaması, Larva uygulaması, Mezoterapi, Osteopati, Ozon uygulaması, Refleksoloji ve Müzik Terapi) ve bunlara ait uygulamayı yapacak personel, endikasyon/kontrendikasyon, uygulama ünite/merkezinde bulunması gereken malzemeler açıklanmıştır (6).

GETAT uygulamaları kullanımı yaygınlığı arttıkça enfeksiyon riski ile bilgi düzeyi de artması oldukça önemlidir. GETAT uygulamalarında hastadan hastaya ve hastadan hekime bulaşın da önüne geçilmesi oldukça önemlidir. Literatürde GETAT uygulamalarında enfeksiyon kontrol önlemleri ile ilgili yapılan bir çalışma sonucuna göre hijyen, tıbbi atık ve kan yolu ile bulaşan enfeksiyonlardan korunmada ilave eğitimin anlamlı olacağı sonucuna varılmıştır (7). Bu açıdan sağlık bilimleri fakültesinde okuyan öğrencilerin eğitim düzeyi önemli hale gelmiştir. GETAT ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; hemşirelik, tıp öğrencilerinin ve sağlık bilimleri fakültesinde okuyan öğrencilerin GETAT ile ilgili tutum ve bilgi düzeylerini değerlendiren çalışmaların olduğu (8,9,10) görülürken; bu çalışmada sağlık bilimleri fakültesinde okuyan öğrencilerin GETAT yöntemleri ve ilişkili enfeksiyon ile ilgili bilgi düzeylerini değerlendiren ilk çalışma olması açısından önemlidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tanımlayıcı kesitsel türde olan çalışmaya Temmuz 2021- Eylül 2021 tarihleri arasında sağlık hizmetleri meslek yüksekokulunda eğitim gören 599 kişi online anket aracılığı ile çalışmaya katıldı. Evrenin tamamına ulaşılmaya çalışıldı. Verilerin toplanması için araştırmacılar tarafından literatüre dayalı hazırlanan anket formu kullanıldı. Tüm katılımcılara bir kez online anketi doldurma hakkı verildi ve ilk soruda onamları alınarak ankete devam edebilmelerine izin verildi. Bu çalışmaya; yerel etik kurulun 03.06.2021 tarihli 21/5-13 Sayılı kararı ile onay alındıktan sonra başlandı. Ayrıca bu çalışma Helsinki Deklarasyonu (2008) prensiplerine uygun olarak yapıldı. Öğrencilere bilgilerin gizli kalacağı konusunda açıklama

ya yapıldı ve ‘bilgilendirilmiş onam formu’ koşulu etik ilke olarak yerine getirildi.

İstatiksel Analiz

Katılımcıların demografik ve tanımlayıcı verileri ile sorulara verdikleri cevaplar için aritmetik ortalama ve yüzdelerden faydalanıldı. İki nitel değer karşılaştırılması için Ki Kare testi kullanıldı. Tüm istatistikteki p anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 24.0 (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.) adlı paket 61 program kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 599 kişi katılmıştır. Yaş ortalaması $21,65 \pm 3,99$ yıl olan katılımcılar çocuk gelişimi, sosyal hizmetler, hemşirelik, yaşlı bakımı, engelli bakımı, patoloji, tıbbi görüntüleme, anestezi, ilk ve acil yardım ve tıbbi laboratuvar bölümünde okuyan öğrencilerden oluşmaktadır. Çocuk gelişiminde okuyan öğrencilerin katılım oranı en yüksek (%26,9) saptanmıştır. Tablo 1’ de çalışmaya katılan bölümler ve oranları verilmektedir.

Tablo.1 Çalışmaya katılan öğrencilerin okuduğu bölüm verileri

Bölümler	Öğrenci sayısı (n)	Öğrenci yüzdesi (%)
Çocuk Gelişim	161	26,9
Sosyal Hizmet	79	13,2
Hemşire	62	10,4
Yaşlı Bakım	58	9,7
Engelli Bakım	51	8,5
Patoloji	47	7,8
Tıbbi Görüntüleme	45	7,5
Anestezi	37	6,2
İlk ve Acil Yardım	33	5,5
Tıbbi Laboratuvar	26	4,3
Toplam öğrenci sayısı	599	100,0

Çalışmaya katılan öğrencilerin %83,6'sı kadın ve %16,4'ü erkek öğrencilerden oluşmaktaydı. "GETAT kelimesini daha önce duydunuz mu?" sorusuna katılımcıların çoğu (338/599) hayır yanıtı vermiştir. GETAT kelimesini duyan katılımcıların büyük bölümü okuldan (%37,5) ve internetten (%31,2) duyduğunu belirtirken, en az cevap kitap (%5,1) kaynaklı olmuştur. Öğrencilerden büyük bölümü (%98,3) GETAT'la ilgili bir eğitim almadığını bildirmiştir. "GETAT ile ilgili eğitim almak ister misiniz?" sorusuna 423 kişi (%70,6) "evet" cevabını vermiştir. Seçenekleri "akupunktur, kupa, fitoterapi, hipnoz, hirudoterapi, proloterapi, homeopati, karyopraksi ve osteopati" olan "Hangisi GETAT yöntemidir?" sorusuna akupunktur aldığı 214 doğru cevap ile en yüksek işaretlenmeyi almıştır. Bunu sırasıyla 103 kişiyle fitoterapi, 85 kişiyle kupa ve 82 kişiyle hipnoz takip etmektedir. En az işaretlenmeyi 12 kişiyle proloterapi yöntemi almıştır. En çok öğrenilmek istenen GETAT yöntemi ise akupunktur ve hipnoz olmuştur.

Tablo.2 Katılımcıların GETAT ile ilgili fikirleri ve bilgi düzeyi

		n=599	%
Cinsiyet	Kadın	501	83,6
	Erkek	98	16,4
GETAT kelimesini daha önce duydunuz mu?	Evet	261	43,6
	Hayır	338	56,4
Nereden duydunuz?	Okul	185	37,5
	Medya	88	17,8
	Arkadaş	41	8,3
	İnternet	154	31,2
	Kitap	25	5,1
GETAT ile ilgili eğitim aldınız mı?	Evet	10	1,7
	Hayır	589	98,3
GETAT ile ilgili eğitim almak ister misiniz?	Evet	423	70,6
	Hayır	176	29,4
Hangisi GETAT yöntemidir?	Akupunktur	214	35,7
	Kupa	85	14,2
	Fitoterapi	103	17,2
	Hipnoz	82	13,7
	Hirudoterapi	22	3,7
	Proloterapi	12	2,0
	Homeopati	27	4,5
	Karyopraksi	20	3,3

"Hangi GETAT yöntemini daha önce kendiniz için uyguladınız/uygulattınız?" sorusuna 286 kişi cevap vermiş ve en yüksek 72 (%25,2) katılımcının cevabıyla hipnoz yöntemi olmuştur. En düşük işaretlenmeyi ise 9 (%3,1) kişinin cevabıyla karyopraksi yöntemi almıştır. GETAT uygulamasının kim tarafından uygulandığı sorusuna katılımcılar en çok 109 (%38,1) cevapla sağlık çalışanı yanıtı vermiştir. "GETAT ilişkili bakteriyal/viral hastalık bulaşabilir." yönergesi 410 katılımcının cevabıyla evet yanıtı alırken; "GETAT sağlık kuruluşunda hijyenik koşullarda yapılmalıdır." yönergesi 529 katılımcının yanıtıyla evet cevabını almıştır. GETAT uygulamalarının etkinliğine dair inanç %77 oranında yüksek bulunmuştur. GETAT'ın kanıtlanmış tedaviler yerine kullanımının uygunluğu %57,8 oranında olumlu cevap alırken; %42,2 oranında olumsuz cevap almıştır. Sağlık eğitim müfredatına GETAT'ın katılmasında ise %40,7 oranla en yüksek 'katılmıyorum' cevabı verilmiştir (Tablo 2).

	Osteopati	34	5,7
Hangi GETAT yöntemini öğrenmek istersiniz?	Akupunktur	151	25,2
	Kupa	58	9,7
	Fitoterapi	84	14,0
	Hipnoz	152	25,4
	Hirudoterapi	17	2,8
	Proloterapi	16	2,7
	Homeopati	32	5,3
	Karyopraksi	45	7,5
	Osteopati	44	7,3
Hangi GETAT yöntemini daha önce kendiniz için uyguladınız/uygulattınız?	Akupunktur	52	18,2
	Kupa	49	17,1
	Fitoterapi	38	13,3
	Hipnoz	72	25,2
	Hirudoterapi	12	4,2
	Proloterapi	17	5,9
	Homeopati	15	5,2
	Karyopraksi	9	3,1
Size GETAT uygulandıysa kim uyguladı?	Hekim	74	25,9
	Hemşire	52	18,2
	Sağlık Çalışanı	109	38,1
	Aile	37	12,9
	Fizyoterapist	14	4,9
GETAT ilişkili bakteriyal/viral hastalık bulaşabilir.	Evet	410	68,4
	Hayır	189	31,6
GETAT sağlık kuruluşunda hijyenik koşullarda yapılmalıdır.	Evet	529	88,3
	Hayır	70	11,7
GETAT'ın etkinliğine inanıyor musunuz?	Evet	461	77,0
	Hayır	138	23,0
GETAT rutin hastalık tedavisinde uygulanan kanıtlanmış tedaviler yerine kullanılabilir mi?	Evet	346	57,8
	Hayır	253	42,2
Sağlık eğitimi GETAT hakkında eğitim içermelidir.	Kesinlikle Katılmıyorum	145	24,2
	Katılmıyorum	244	40,7
	Belirsiz	44	7,3
	Katılıyorum	114	19,0
	Kesinlikle Katılmıyorum	52	8,7

n: sayı, %: Yüzde

GETAT uygulamalarının yapıldığı yer bilgisi hakkındaki soruya “Hangi GETAT yöntemini daha önce kendiniz için uyguladınız/uygulattınız?” sorusuna cevap veren 286 kişi işaretleme yapmış, verilen cevaplar yüzde olarak birbirine yakın bulunmuştur.

GETAT uygulaması yaptıran kişilerin (286) cevapladığı işlem ve hijyen koşulları ile ilgili sorulara verilen cevaplar Tablo 3’de görülmektedir.

Tablo.3 Katılımcıların GETAT uygulamaları ve enfeksiyon ile ilgili görüşleri

		n=286	%
Size uygulanan GETAT uygulaması sırasında hijyen koşullarına uyuldu mu?	Evet	185	64,7
	Hayır	101	35,3
Size uygulanan GETAT uygulaması sırasında invazif işlem uygulandı mı?	Evet	104	36,4
	Hayır	182	63,6
Size uygulanan GETAT uygulaması sonrası komplikasyon gelişti mi?	Evet	75	26,2
	Hayır	211	73,8

n: sayı, %: Yüzde

“GETAT ile ilgili eğitim aldınız mı?” sorusuna sadece sekiz kişi evet yanıtı vermiş, bu öğrencilerin üçü yaşlı bakımı, bir kişi anestezi, üç kişi çocuk gelişimi, bir kişi ise sosyal hizmet bölümünde okuduklarını belirtmiştir. Evet ve hayır cevabını veren öğrencilerin bölümler bazında anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p<0,05$). Tablo 4’te bu soruların/yönergelerinin bölümler bazında cevapları verilmiş olup bölümler bazında bu cevaplamalar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p<0,05$).

Tablo 4 Katılımcıların GETAT eğitimi konusundaki görüşleri

		Yaşlı Bakım	Anestezi	Çocuk	Engelli	Hemsire	İlk Ve Acil	Patoloji	Sosyal	Tıbbi Görüntüle	Tıbbi Laboratuvar	x ²	p
GETAT ile ilgili eğitim aldınız mı?	Evet	3	1	3	0	2	0	0	1	0	0	9,036	0,434
	Hayır	55	36	158	51	60	33	0	78	45	26		
GETAT ile ilgili eğitim almak ister misiniz?	Evet	44	23	115	36	46	26	34	47	34	18	8,870	0,449
	Hayır	14	14	46	15	16	7	13	32	11	8		
GETAT'ın etkinliğine inanıyor musunuz?	Evet	47	31	129	40	48	28	37	45	35	21	21,782	0,010
	Hayır	11	6	32	11	14	5	10	34	10	5		
GETAT rutin hastalık tedavisinde uygulanan kanıtlanmış tedaviler yerine kullanılabilir mi?	Evet	36	21	106	36	32	17	24	36	24	14	15,892	0,069
	Hayır	22	16	55	15	30	16	23	43	21	12		
Sağlık eğitimi GETAT hakkında eğitim içermelidir.	Kesinlikle Katılmıyorum	15	12	32	9	20	9	14	14	15	5	41,572	0,241
	Katılmıyorum	21	14	63	26	23	13	20	32	17	15		
	Belirsiz	3	3	13	4	8	0	1	10	2	0		
	Katılıyorum	16	6	37	10	8	6	8	11	8	4		
	Kesinlikle Katılıyorum	3	2	16	2	3	5	4	12	3	2		

X²: ki kare testi

TARTIŞMA

Bu çalışmada en bilinen yöntem akupunktur ve fitoterapi olup, GETAT açısından bilgilenme metodu olarak okulu ve internet bildirilmiştir. En çok öğrenilmek istenen yöntem akupunktur ve hipnoz idi. GETAT uygulamaları etkinliğine yönelik inanç yüksek çıkmasına

rağmen, katılımcılar eğitim müfredatında olması fikrine büyük oranda katılmadılar. GETAT uygulamaları yaptıran katılımcılardan yarısına yakını sağlık tesisi dışında uygulama yaptırırken; hijyen kurallarına uyulmadığını ve invaziv işlem yapıldığını belirttiler. Ayrıca komplikasyon görülme oranı oldukça sık tespit edilmiş olup katılımcıların tamamına yakını GETAT ilişkili enfeksiyon riskinin

farkında olup; sağlık kuruluşunda ve hijyenik koşullarda yapılmalı görüşündedir.

Bu çalışmada Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu öğrencilerinin GETAT yöntemleri bilinirliği %43,6 olarak tespit edilmiştir ancak literatürde GETAT yöntemlerinin bilinirliği ile ilgili farklı sonuçlar vardır. GETAT yöntemlerinin bilinirliğini araştıran 2016 yılında yapılan bir çalışmada; %28,3 ile dua, %23,8 ile bitki ve %17,9 ile masaj olarak bulunmuştur (11). GETAT yöntemini hakkında sahip olunan bilgi, toplumun yapısı, kültürel etmenlerden etkilenmektedir Ülkemizde yapılan çalışmada; tıp fakültesi öğrencilerinin arasında en sık bilinen GETAT yöntemleri; akupunktur (%77,5), kupa uygulaması (%75,3), fitoterapi (%67,3) iken (12), Özyıldırım ve arkadaşlarının yaptığı beslenme ve diyetetik öğrencileri çalışmasında en çok bilinen metodlar; egzersiz (%72,7), dua (% 68,6), ve bitkiler (%55,7) idi (13). Kültürel faktörler açısından bakıldığında literatürde; tıp fakültesi öğrencileri arasında Pakistan'da en iyi bilinen GETAT yöntemi bitkisel yöntemler iken İran'da akupunktur en çok, homeopati en az bilinen yöntem olmuştur (15-16). Çalışmamız farklı bölümlerde okuyan öğrencileri içermesiyle bu çalışmalardan ayrılmakla birlikte en sık bilinen yöntem akupunkturdur.

Bilgi kaynağı açısından Altan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki öğrenciler GETAT yöntemleri konusundaki bilgi kaynakları arasında ilk olarak TV ve gazeteler varken; internet ve aile büyükleri sırasıyla gelmektedir (14); bu çalışmada ise okul ve internet bilgi kaynağı olarak ön planda idi.

Bu çalışmadaki ilginç sonuçlardan biri de; % 70,6 oranında katılımcının GETAT eğitimi almak isteyip; GETAT uygulamalarının etkinliğine dair inanç %77 oranında saptanması ve buna rağmen sağlık eğitim müfredatına GETAT'ın katılmasında ise %40,7 oranla desteklenmemiş olmalarıdır. Bunun olası sebepleri olarak ekstra eğitim yükünün öğrenciler tarafından tercih edilmemesi ve GETAT uygulama pratiklerinin çoğunluğunun hekim tarafından uygulama zorunluluğu olması olabilir. Literatürde Sönmez ve arkadaşlarının çalışmasında tıp fakültesinde okuyan öğrencilerin % 82,6'sı GETAT uygulamalarının modern tıbbın içine entegre

olması ve hekimlerce uygulanmasının gerekli olduğu görüşündeydi (12).

Bu çalışmada öne çıkan sonuçlardan biri de; GETAT uygulaması yapılan katılımcıların yarısına yakın sağlık tesisi dışında uygulama yaptırırken; hijyen kurallarına uyulmadığını ve invaziv işlem yapıldığını belirttiler. Literatürde GETAT kaynaklı olabilecek enfeksiyonlar açısından bakıldığında; özellikle akupunktur, kupa tedavisi, stülük tedavisi gibi kan teması olan uygulamalarda invaziv girişim yapıldığından Hepatit B (HBV), Hepatit C virüsleri (HCV) ve İnsan immun yetmezlik virüsü (HIV) gibi enfeksiyon etkenlerinin bulaşında etkili olabileceği kanaatine varılmıştır (17). Ayrıca yayınlanan bir meta analizde kupa tedavisinin hepatit C enfeksiyonunun bulaşmasında kesin bir risk faktörü olduğu sonucuna varmıştır (18). Ayrıca literatürde akupunkturla hepatit B, hepatit C ve HIV virüsüne ait bulaş vakaları bildirilmiştir (19-21). Uygulamadaki bulaş riski göz önüne alındığında, GETAT ile ilişkili enfeksiyon riski sebebiyle uygulamaların sağlık profesyonelleri tarafından ve sağlık kuruluşunda yapılması gerektiği ve öğrencilerin bu konuda bilgi düzeyinin artırılması görüşüne varılmıştır.

Öğrencilerin GETAT 'dan haberdar olduğu ve öğrenmek istedikleri, GETAT ilişkili hastalık bulaşabilme ihtimalinin farkında olmaları çalışmanın önemli sonuçlarından birisidir. Ancak GETAT yöntemlerinin sağlık kuruluşunda hijyenik koşullarda yapılması fikrini savunmalarına ve etkinliğine dair inançlarının oldukça yüksek olmasına rağmen sağlık eğitim müfredatına GETAT'ın katılması fikrine katılmayanların yüksek oranda olması ilgi çekici bulunmuştur. Bu grupta bilgi düzeyini ilk kez değerlendirdiğimiz çalışmamızda GETAT uygulamalarının eğitim programında yer almasının bilgi ve inanışlarda olumlu kanaat geliştireceği ve bilgiye doğru yerden ulaşarak uygulamalarda oluşabilecek olumsuzlukların engellenebileceği kanaatine varılmıştır.

Sınırlılıklar

Çalışmamızın birinci sınırlılığı çalışmaya katılan bölümlerdeki katılımcı sayılarının gruplara göre homojen dağılması, ikincisi tek bir üniversitede yapılmasıdır.







KAYNAKLAR

1. Kav S, Hanoğlu Z, Algier L. Türkiye’de Kanserli Hastalarda Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Yöntemlerinin Kullanımı: Literatür Taraması. Uluslararası Hematoloji–Onkoloji Dergisi. 2008;18 (1):32-38.
2. Tovey P, Chatwin J, & Broom A. Traditional, complementary and alternative medicine and cancer care: An international analysis of grassroots integration. London: Routledge; 2007. ISBN 9780415359948
3. Harris P, Rees R. The prevalence of complementary and alternative medicine use among the general population: a systematic review of the literature. Complement Ther Med. 2000;8:88-96. DOI: 10.1054/ctim.2000.0353
4. Akinci AC, Zengin N, Yıldız H, Sener E, Günaydın B et al. The complementary and alternative medicine use among asthma and chronic obstructive pulmonary disease patients in the southern region of Turkey. Int J Nurs Pract. 2011;17:571-582. DOI: 10.1111/j.1440-172X.2011.01976.x
5. Akyol AD, Öz B. The use of complementary and alternative medicine by patients with cancer: in Turkey. Complement Ther Clin. 2011;17:230- 234. DOI: 10.1016/j.ctcp.2010.12.003
6. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği. Resmi Gazete. 27.10.2014. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/10/20141027.pdf>
7. Toptan H , Kaya T , Altındış S. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (GETAT) Uygulamalarında Enfeksiyon Kontrol Önlemleri, Hijyen ve Çalışan/Hasta Güvenliği. Journal of BSHR. 2019;3(Özel Sayı):168-172
8. Ergin A, Hatipoğlu C, Bozkurt AI et al. Knowledge and attitudes of residents and medical students on complementary-alternative medicine. Pam Tıp Derg. 2011;4:136-143.
9. Aktaş B. Attitudes of Nursing Students Toward Holistic Complementary and Alternative Medicine. JAREN; 2017;3:55-59.
10. Taşpınar Betül, Taşpınar Ferruh, Gökçen Selda, Erdoğan Ahmet, Okur İsmail, Okur Eda Özge. Sağlık bilimleri öğrencilerinin tamamlayıcı ve alternatif tedavilerle ilgili bilgi, tutum ve inanışlarının araştırılması. J Exerc Ther Rehabil. 2020;7(2):128-136.
11. James PB, Bah AJ, Kondorvoh IM. Exploring self-use, attitude and interest to study complementary and alternative medicine (CAM) among final year undergraduate medical, pharmacy and nursing students in Sierra Leone: a comparative study. BMC Complementary and Alternative Medicine. 2016;16:121 <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1102-4>
12. Sönmez Cemil Işık, Başer Ayhan Duygu, Küçükdağ Hüseyin N. ve ark. Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp ile İlgili Bilgi Durumlarının ve Davranışlarının Değerlendirilmesi. Konuralp Tıp Dergisi. 2018;10(3): 276-281
13. Özyıldırım Caner, Kayacan Aybike Gizem, Kaya Seda et al. Attitudes and Approaches of Nutrition and Dietetics Department Students Toward Complementary and Alternative Medical Treatment Methods: A Cross-Sectional Study. BAUN Sağ Bil Derg. 2021;10(1): 21-28
14. Altan S, Rahman S, Çam S. Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Yöntemleri ile İlgili Bilgi ve Tutumları. Türkiye Klinikleri J Med Ethics. 2014;22(3):81-8.
15. Ameade EPK, Amalba A, Helegbe GK et al. Medical students' knowledge and attitude towards complementary and alternative medicine–A survey in Ghana. J Tradit Complement Med. 2016;6:230-236. DOI: 10.1016/j.jtcme.2015.03.004
16. AS, Jabbari S, Shahabi S. A Survey of Medical Students' Knowledge and Attitudes Toward Complementary and Alternative Medicine in Urmia, Iran. Evid Based Complement Alternat Med. 2016;21:306-310. DOI: 10.1177/2156587215605751
17. Ray SC, Tomas DL. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and

- Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2015:1904-27.
18. El-Ghitany EM, Wahab MA, Wahab EWA, Hassouna S, Farghaly AG. A comprehensive hepatitis C virus risk factors meta-analysis (1989-2013); Do they differ er in Egypt? *Liver Int.* 2015;35(2):489-501.DOI: 10.1111/liv.12617
 19. Karmochkine M, Carrat, Dos Santos O, Cacoub P, Raguin G. A case-control study of risk factors for hepatitis C infection in patients with unexplained routes of infection. *J Viral Hepat.* 2006;13(11):775-782. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2006.00742.x
 20. Karaca C, Cakaloğlu Y, Demir K, Ozdil S, Kaymakoğlu S, Badur S et al. Risk factors for the transmission of hepatitis C virus infection in the Turkish population. *Dig Dis Sci.* 2006;51(2):365-369. DOI: 10.1007/s10620-006-3139-6
 21. Walsh B, Maguire H, Carrington D. Outbreak of hepatitis B in an acupuncture clinic. *Commun Dis Public Health.* 1999;2(2):137-140, ISSN 1462-1843

Foreign body ingestions in children during COVID-19 lockdown; was it harmful for children?

COVID-19 SOKAĞA ÇIKMA KISITLAMASI SÜRESİNCE ÇOCUKLARDA YABANCI CİSİM ASPİRASYONLARI; YASAKLAR ÇOCUKLARA ZARARLI MI?

 Sevim ÇAKAR¹,  Gülin ERDEMİR EREN¹,  Cahit Barış ERDUR¹,  Kübra Evren ŞAHİN²,  Çiğdem Ömür ECEVİT¹,  Özlem BEKEM¹

¹S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Although a year has passed since the epidemic started, all the world is still affected by COVID-19 infection. Not only COVID-19 infection but pandemic has led many global healthcare problems. We noticed high number of admissions to pediatric emergency department (PED) with gastrointestinal foreign body ingestions (FBIs). The aim of this study was to evaluate the effect of restrictions on FBIs.

Materials and Methods: A retrospective review of patients aged under 18 years who admitted with FBI to our PED was performed. Two national lockdown periods April 3-June 1, 2020 and November 18, 2020- January 18, 2021 were evaluated. Demographic characteristics, number and type of FBIs and endoscopic procedures were recorded. Data from the same periods of the previous year was collected and compared.

Results: A total of 168 cases (94 in lockdown periods) were evaluated. The number of FBIs was not significantly higher in 2020 but the ratio of FBIs to PED visits was significantly higher in lockdown periods ($p=0.001$). The number of endoscopic procedure and type of FBIs were similar ($p=0.151$, $p=0.965$). The number of FBIs and time to hospital admission increased in second pandemic period ($p=0.018$, $p=0.006$).

Conclusion: This study highlights a remarkable higher rate of FBIs related admissions in a PED during pandemic period but the numbers of total or high-risk FBIs was not significantly higher.

Keywords: Children, COVID-19, Foreign body ingestion, Pandemics


ÖZ

Amaç: Salgının başlamasından bu yana bir yılı geçmesine rağmen, tüm dünya hala COVID-19 enfeksiyonundan direkt veya dolaylı olarak etkilenmekte. Sadece COVID-19 enfeksiyonu değil, pandemi de birçok küresel sağlık sorunu yarattı.

Sevim ÇAKAR

S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: drsevimgokgoz@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-5129-0923>

Gastrointestinal yol yabancı cisim aspirasyonları (YCA) ile çok sayıda çocuk pediatrik acil servise (PAS) başvurdu. Bu çalışmanın amacı, kısıtlamaların YCA'ları üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: YCA ile PAS'a kayıtlı 18 yaşın altındaki hastaların verilerinin retrospektif incelemesi yapıldı. 3 Nisan-1 Haziran 2020 ve 18 Kasım 2020-18 Ocak 2021 tarihleri arasındaki iki ulusal sokağa çıkma kısıtlaması dönemi değerlendirildi. Demografik özellikler, YCA'larının sayısı ve türü ile endoskopik işlemler kaydedildi. Bir önceki yılın aynı dönemlerine ait veriler (kısıtlama olmayan) de toplandı ve karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 168 hasta (94 kısıtlama süresinde) değerlendirildi. YCA'larının PAS'a başvuru sayısı 2020'de kısıtlama dönemi ile karşılaştırıldı fakat istatistiksel olarak yüksek saptanmadı ama kısıtlama dönemleri de YCA'larının PAS'a başvuran çocuk sayısına oranı önemli ölçüde yüksekti ($p=0,001$). Endoskopik işlem sayısı ile aspire edilen cisimlerin çeşidi istatistiksel olarak dönemler arası benzerdi ($p=0,151$, $p=0,965$). İkinci sokağa çıkma kısıtlaması döneminde YCA'larının başvuru sayısı ve hastaneye başvuru süresi arttı ($p=0,018$, $p=0,006$).

Sonuç: Bu çalışma, pandemideki sokağa çıkma kısıtlamaları sırasında PAS'a gastrointestinal YCA sebebi ile başvuran hastaların toplamda başvuran hastalara göre oranlarının oldukça yüksek olduğunu gösteriyor, ancak YCA ile başvuran çocukların sayıları veya yüksek riskli YCA'ların sayısı kısıtlama dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı yüksek değildi.

Anahtar kelimeler: Çocuk, COVID-19, Yabancı cisim aspirasyonu, Pandemi

After COVID-19 lockdown, there have been radical changes especially in hospital admissions all over the world (1-4). Despite of dramatically reduced pediatric emergency department (PED) visits, the high number and different type of home accidents especially foreign-body ingestion (FBI) cases was investigated after the changes in lifestyle (4-6). During lockdown, the number of patients presented at the PED fell and easier access to the hospital was possible. The asocial children who cannot go to the school, increased playing games with objects that are easily found at home like batteries, corrosive materials and sharp objects and of course, their aspiration risk increased. Our aim is to assess the number, types and features of FBIs in lockdowns and compare it with the same periods of the previous year. The FBIs awareness of the public and clinicians is crucial for prevention, rapid diagnosis and treatment.

METHODS

A retrospective chart review of all patients aged under 18 years who admitted with FBIs to PED of our

tertiary hospital was done after the approval of local ethics committee. Two national lockdown periods April 3-June 1, 2020, and November 18, 2020- January 18 2021 and corresponding periods in 2019 were evaluated. We excluded patients with missing data, caustic ingestions, trichobezoars, food bolus impactions, fish bones, history of foreign body but no foreign body identified. Demographic characteristics, type of FBI, time to referral, endoscopic procedure requirement and its findings were obtained from electronic medical records. FBIs were classified into 6 main categories: sharp objects, batteries, multiple magnets, coins, toys, others.

Statistical analyses were performed using the SPSS software version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY). The data were presented as proportions for categorical variables or medians with interquartile range (IQR) for quantitative variables. For the comparison of groups, the categorical variables were analyzed with a Chi-square test or Fisher exact test as appropriate. Kruskal- Wallis test was used to

compare quantitative data of groups according to time periods. When the significance was observed, pairwise comparisons were performed using Mann Whitney- U test with Bonferroni correction. The statistically significant p value was considered under 0.05.

RESULTS

A total of 168 cases of FBIs with 94 in lockdown periods were evaluated. The overall mean age was 48.5 months (min 5 months, max 210 months, SD 43.1) and 46.8% of study population was female. The number and type of FBIs in four different periods was presented in Figure 1.

Figure 1.

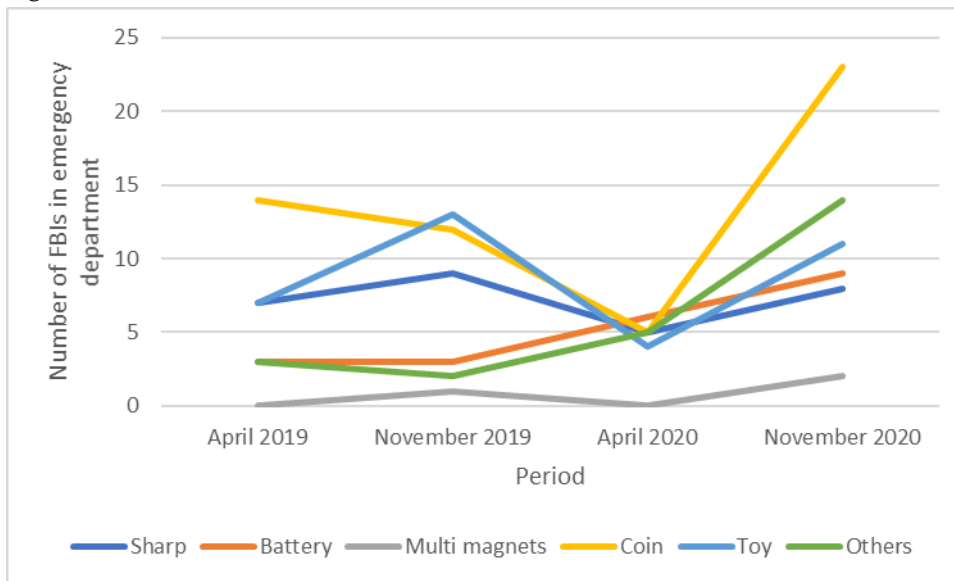


Figure 1. Number of FBIs in children in four different periods; Control 1: 3 April-1 June in 2019, Lockdown 1: the same period in 2020, Control 2: 18 November 2019- 18 January 2020 and Lockdown 2: 18 November 2020- 18 January 2021. FBIs = foreign-body ingestions.

The demographic and clinical characteristics of patients according to time periods were shown in Table 1.

Table 1. Characteristic Features of Patients with FBIs

Characteristics	Lockdown 1 (n=25)	Lockdown 2 (n=69)	Control 1 (n=34)	Control 2 (n=40)	<i>p</i> <i>value</i>
Age, median (months)	23	39	40	32	0.189 ^a 0.487 ^b 0.069 ^c
Sex (F/M)	13/12	31/38	14/20	19/21	0.862 ^a 0.775 ^b 0.544 ^c
ED visit number	5338	8562	19405	23666	0.001 ^a
FBIs/ED visit	47/10000	86/10000	18/10000	17/10000	<0.001 ^b 0.018 ^c
Time to hospital admission, median(hour)	1	4	3	3	0.048 ^a 0.409 ^b 0.006 ^c
Discharges/hospitalizations(n)	20/5	56/11	32/2	35/5	0.158 ^a 0.151 ^b 0.759 ^c
Endoscopic procedure (n, %)	1 (4%)	5 (7%)	1 (3%)	5 (12.5%)	0.151 ^a 0.666 ^b NS ^c
Type of FBI (n, %)					
Sharp	5(20%)	8(11.6%)	7(20.9%)	9(22.5%)	0.965 ^a 0.066 ^b 0.455 ^c
Battery	6 (24%)	9 (13%)	3 (8.8%)	3 (7.5%)	
Multipl magnets	0	2 (2.9%)	0	1 (2.5%)	
Coin	5 (20%)	23 (33.3%)	14 (41.2%)	12 (30%)	
Toy	4 (16%)	11 (15.9%)	7 (20.6%)	13 (32.5%)	
Others	5 (20%)	16 (23.2%)	3 (8.8%)	2 (5%)	

FBI: Foreign body ingestion, **ED:** Emergency Department, **Lockdown 1:** From 3 April to 1 June of 2020, **Lockdown 2:** From 18 November, 2020 to 18 January, 2021, **Control 1:** From 3 April to 1 June of 2019, **Control 2:** From 18 November, 2019 to 18 January, 2020.

^a Comparison of four periods ^b Comparison of Lockdown periods and Control periods ^c Comparison of Lockdown 1 and Lockdown 2.

In the first lockdown period, FBIs number was distinctly lower than the second lockdown period (n=25 vs n=69). During lockdowns only six endoscopic procedures was done and there was no complication related to endoscopic procedure. One patient was admitted two weeks after the ingestion of safety pin which was stucked into the pylorus and there was not any complication after endoscopic removal. The mild pathological endoscopic

findings like gastric erosions were observed in four patients (66.7%). In one patient, endoscopic evaluation was completely normal.

DISCUSSION

Since the COVID-19 pandemics started all around the world, spending more time at home, related to significant reduction in pediatric admissions but increased number of home accidents (2-5). While the routine

procedures canceled or postponed, relatively high number of FBI cases admitted hospitals. This situation must be accepted as one of the indirect effects of COVID-19 pandemic during restrictions.

Bressan et al. showed that the number and severity of PED presentations related to domestic accidents significantly increased during the lockdown period in Italy (2). Contrary to our results, one single center study from United Kingdom showed increase in the numbers of FBIs and ingestions of button battery and magnets foreign body in pandemic group (4). Pizzol A et al. reported a decrease in the number of coin ingestions and contrarily significant increase in the number of battery ingestions during pandemic period (5). These data was explained with a change in childhood habits like an increased use of electronic devices and requirement for battery supplies. Major change in shopping habits such as rapid change in digital payment trends can be connected to relative decrease in coin ingestions in this study. In our study, type of FBIs did not vary in any period. In our developing country this different result can be explained by the fact that we have still limited access to digital technologies and payment.

Although the elective procedures were not done during lockdowns to increase the protective measures, the study showed that the upper gastrointestinal endoscopy requirement did not statistically decrease in these periods opposite to the study of Bucci et al. (6). In this Italian study high-risk ingestions of caustic substances, batteries and sharp objects were more common in 2020, whereas toxic substances, blunt foreign bodies and other causes dominated in 2019, but there was not any change in the type of objects in our study. Having large families in our country and culture with many caregivers at home, may explain this different result.

We found an increase in the number of FBIs and in the time to hospital admission in second pandemic with the prolongation of the lockdown process and it can be related with increase in the stress level and the decrease in patience of families and children. Economical troubles, changing habits in parents like working from home, while also caring for their children and stress can increase risk of child

maltreatment (7). The global COVID-19 pandemic is a big stressor and compromised parenting often place children at risk of abuse and neglect. But increasing number in FBIs shows us that caregivers did not delayed seeking medical help because they are scared of possible harmful effects of FBIs and were statistically faster in visiting the hospital in the first lockdown period. This situation can be explained by the fact that the number of applications in hospitals were fewer in the pandemic period and families could access health services quickly.

This data is opposite of reports from the other countries which are showing increase in the numbers of FBIs in children during the pandemic.

Study limitations

Our study results are limited because of the single-center design and the low case numbers. That small variations in numbers of every period can affect our results.

CONCLUSION

Our study highlights a remarkable higher rate in FBIs admissions to pediatric emergency department during pandemic period but the numbers or types of FBIs during the lockdown was not significantly higher. Maybe there is the benefit of the restrictions in order to provide easier access to the hospital for emergent situations in the pandemic period. This information, which is different from the literature, should be supported by other multicenter studies especially from our country. The fact that our country has different dynamics from European countries can also explain these differences. The FBIs awareness of the public and clinicians is crucial for prevention, rapid diagnosis and treatment.

Acknowledgements

Ethical approval: Ethical approval for this study was obtained from Behçet Uz Children's Hospital Ethics Committee (Date: 28.01.2021, Number:502).

Informed Consent

Informed consent was not obtained from the patients given the retrospective study design.

Conflict of Interest

The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Financial Disclosure

The authors declared that this study received no financial support. Acknowledgements: None.

REFERENCES

1. Chaiyachati BH, Agawu A, Zorc JJ, Balamuth F. Trends in Pediatric Emergency Department Utilization after Institution of Coronavirus Disease-19 Mandatory Social Distancing. *J Pediatr* 2020; 20: 274–277.
2. Bressan S, Gallo E, Tirelli F, Gregori D, Da Dalt L. Lockdown: more domestic accidents than COVID-19 in children. *Arch Dis Child*.2021;106: 319547.
3. Wong, TWK, Hung, JWS, Leung, MWY. Pediatric domestic accidents during COVID-19 pandemic in Hong Kong. *Surg Pract*. 2021;25: 32– 37.
4. Festa NT, Thakkar H, Hewitt R, et al. Foreign body ingestion during the COVID-19 pandemic: a retrospective single centre review. *BMJ Pediatr Open*. 2021;5(1):e001042. Published 2021 Jul 26. doi:10.1136/bmjpo-2021-001042.
5. Pizzol A, Rigazio C, Calvo PL, et al. Foreign-body Ingestions in Children During COVID-19 Pandemic in a Pediatric Referral Center. *JPGN*.2020;11: 1(2).
6. Bucci C, Caruso F, Quitadamo P, et al. COVID-19 lockdown led to fewer ingestion cases but a higher percentage of more serious cases needed hospitalisation. *Acta Pediatr*.2021;110:1293-1294.
7. Brown SM, Doom JR, Lechuga-Peña S, Watamura SE, Koppels T. Stress and parenting during the global COVID-19 pandemic. *Child Abuse Negl*.2020;110: 104699.

Retrospective Investigation of the Factors Associated with Remission in Patients Diagnosed Primary Membranous Glomerulonephritis

PRİMER MEMBRANÖZ GLOMERÜLONEFRİT TANILI HASTALARDA REMİSYON İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

 Hüseyin ÖZKÖK¹,  Mümtaz YILMAZ¹,  Sait ŞEN²,  Aygül ÇELTİK¹,  Banu SARIK KUMBARACI²,  Meltem SEZİŞ DEMİRCİ¹,  Gülay AŞÇI¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Introduction: The present study aims to investigate the demographic, clinical, and pathological characteristics of patients followed up with a diagnosis of primary membranous glomerulonephritis (MGN) and the effects of the treatments applied on remission.

Methods: Sixty patients older than 18 years of ages, whose primary MGN diagnosis was confirmed by kidney biopsy and followed for at least 12 months between 2006 and 2012 were included in the study. The patients were divided into 3 groups according to the state of remission. The groups were compared in terms of their demographic, clinical, laboratory, and histopathological findings.

Results: Of the patients, 37 (63%) were male, the mean age was 55.7±14.8 years. While 44 (73.3%) patients were followed up with immunosuppressive treatment, 16 (26.7%) patients were followed only with conservative treatment. A high level of proteinuria ($p=0.002$) and male gender dominance were found in the group that received immunosuppressive therapy ($p=0.01$). A total of 18 (29.6%) patients had complete remission at the end of 12 months. Partial remission occurred in 30 (50%) of the patients. Female gender ($p=0.02$) and receiving immunosuppressive therapy ($p=0.01$) were independent factors associated with the development of complete or partial remission; the presence of lower glomerular sclerosis ($p=0.03$) was associated with complete remission. We did not find any relationship between the intensity of immune deposition and the state of being in remission.

Conclusion: Female gender and the presence lower glomerulosclerosis are indicators of good prognosis in primary MGN. In addition, immunosuppressive therapy positively affects the prognosis.

Keywords: Membranous Glomerulonephritis, Prognosis, Proteinuria, Remission.

Hüseyin ÖZKÖK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: drhuseyinozkok@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-9948-4233>

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, primer membranöz glomerülonefrit (MGN) tanısı ile takip edilen hastaların demografik, klinik ve patolojik özelliklerini ve uygulanan tedavilerin remisyona etkisini araştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2006-2012 yılları arasında en az 12 ay takip edilen ve böbrek biyopsisi ile primer MGN tanısı konan 18 yaş üstü altmış hasta dahil edildi. Hastalar remisyona göre 3 gruba ayrıldı. Gruplar demografik, klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgular açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların 37'si (%63) erkek olup, yaş ortalaması 55,7±14,8 yılıdır. 44 (%73,3) hasta immünyüpresif tedavi ile takip edilirken, 16 (%26,7) hasta sadece konservatif tedavi ile takip edildi. İmmünyüpresif tedavi alan grupta yüksek düzeyde proteinüri ($p=0,002$) ve erkek cinsiyet hakimiyeti saptandı ($p=0,01$). Hastaların 18'i (%29,6) 12.ay sonunda tam remisyona ($<0,2$ g/gün) girdi. Hastaların 30'unda (%50) kısmi remisyona meydana geldi. Kadın cinsiyet ($p=0,02$) ve immünyüpresif tedavi alma ($p=0,01$), tam veya kısmi remisyona gelişimi ile ilişkili bağımsız faktörlerdir; daha düşük glomerüler skleroz varlığı ($p=0,03$) tam remisyona ile ilişkilendirildi. İmmün deposit birikimi ile remisyona olma durumu arasında herhangi bir ilişki bulunamadı.

Sonuç: Primer MGN'de kadın cinsiyeti ve düşük oranda glomerüloskleroz varlığı iyi prognoz göstergeleridir. Ayrıca immünyüpresif tedavi prognozu olumlu etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: Membranöz Glomerulonefrit, Prognoz, Proteinüri, Remisyon

Membranous glomerulonephritis (MGN) is an immune complex nephropathy characterized by glomerular basement membrane thickening as a result of subepithelial immunoglobulin G storage (1). The etiology of the disease is unknown in approximately 75% of adult patients diagnosed with MGN, and is defined as primary MGN (idiopathic) (2). In situ immune complexes are formed due to the presence of antibodies against podocyte proteins. This issue has been determined to cause MGN. In 70% of the adult patients, phospholipase A2 receptor (PLA2R) on podocytes has been demonstrated as a target antigen in primary MGN (3). PLA2R appears to be a causative antigen of primary MGN in most of adults (4-5) and some pediatric populations (6). In the group in which etiologies such as infections, tumors, autoimmune diseases, drug use, or exposure to toxic agents are detected, the disease is called secondary MGN (7). Primary MGN is one of the most common causes of nephrotic syndrome in adults (2- 8). The disease is mostly seen in men in their 40s and 50s (9). The course of the disease is highly variable.

Proteinuria goes into spontaneous remission in approximately one-third of patients, permanent proteinuria is observed in one-third, and end-stage renal failure develops within 5-15 years in the remaining one-third (10-11).

In recent studies, persistent proteinuria at the nephrotic level, high creatinine level, increased β 2-microglobulin, α 1-microglobulin, and higher the anti-phospholipase A2 receptor antibody in serum have been reported as indicators associated with the prognosis of the disease (12-13). In addition, morphological changes in kidney tissue such as glomerulosclerosis draw attention as factors affecting the prognosis of patients with MGN. However, significant differences are observed in the results of the study (14). Although these indicators are associated with the prognosis of the disease, new indicators are needed as these are not perfect indicators for prognosis.

The relationship between the clinical features, renal functions, renal histopathological findings, and the

treatment received by the patients with the prognosis of the disease was retrospectively investigated in this study.

MATERIAL AND METHOD

This study was carried out by retrospectively examining the files of 92 patients who were diagnosed with MGN by kidney biopsy for the first time in the Division of Nephrology of the Department of Ege University between 2006 and 2012. Patients who did not participate in regular follow-up and whose data were incomplete or who were diagnosed with secondary MGN (such as lupus nephritis, and crescentic glomerulonephritis) were not included in the study. A total of 60 patients older than 18 years of age, who were diagnosed with primary MGN and followed-up for at least 12 months, were included in the study. The study was conducted with the approval of the Ethics Committee of Clinical Trials of the Faculty of Medicine of Ege University (Approval No. 13-5.1/5)

The data of the patients at baseline, 3rd month, 6th month, and 12th month periods were recorded from medical charts. The demographic, clinical, and laboratory data included gender, age, concomitant diseases, blood pressure, presence of peripheral edema, serum creatinine level, basal creatinine clearance level, presence of hematuria, the amount of protein excretion in 24-hour urine, serum albumin, globulin, uric acid, total cholesterol, triglyceride, and hemoglobin values.

All renal biopsy samples were routinely examined by light microscopy and immunofluorescence microscopy. In all biopsies, immunoglobulin G (IgG), IgA, IgM, C3, kappa and lambda were detected by immunofluorescence staining. Kidney biopsy specimens were re-evaluated by expert nephropathologists in the Department of Pathology, Faculty of Medicine, Ege University. Biopsy specimens were re-evaluated and scored histopathologically in terms of glomerular number, global glomerulosclerosis, segmental glomerulosclerosis and severity of tubulointerstitial fibrosis. The percentage of glomerular sclerosis detected in kidney biopsy samples were scored as 0 (0-4%), 1 (5-24%), 2 (25-49%), 3 (50-99%). Presence of segmental sclerosis was defined as absent (0) or present (1). In addition, presence of interstitial fibrosis and tubular atrophy was scored as none (0), mild (1), moderate (2) and

severe (3) by semiquantitative basis. The intensity of the staining in immunofluorescence analysis was scored as 0, 1, 2, 3, and 4, representing very weak, weak, moderate, strong, and very strong, respectively. C4d staining in immunohistochemistry was evaluated as focal or diffuse granular staining of glomerular basement membrane.

The patients were divided into low-risk (<4 g/day), medium risk (4-8 g/day), and high risk (>8 g/day) groups according to their protein excretion amounts, and only conservative or conservative and immunosuppressive treatments were started according to the risk groups. Conservative treatment included angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin receptor antagonists (ARBs), statins for dyslipidemia, hypoproteic diet, salt restriction, and diuretics as needed. The immunosuppressive treatment group consisted of only those receiving glucocorticoid (n:15) and glucocorticoid-cyclophosphamide (n:29) treatments. At the end of the 12th month, treatment responses were determined according to the amount of proteinuria in 24-hour urine.

Accordingly, patients with a proteinuria level <0.2 g/day were grouped as those who had complete remission, 0.2-2 g/day as those who had partial remission, and > 2 g/day as those who did not have remission. The demographic, clinical, laboratory, and histopathological data of the patients were compared between the groups.

Statistical Analysis

The SPSS 27.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) program was used in the analysis of variables. The conformity of univariate data to normal distribution was evaluated by the Shapiro-Wilk Francia test, while the variance homogeneity was evaluated with the Levene test. The Independent-Samples T-test was used together with the Bootstrap results in comparing two independent groups with each other according to the quantitative data. The Pearson Chi-Square and Fisher's Exact tests were used with the Monte Carlo Simulation method in comparing categorical variables with each other, while column ratios were compared with each other and expressed according to the Benjamini-Hochberg corrected p-value results. The Logistic Regression Test was used together with the Enter Method and Bootstrap results to

determine the cause-effect relationship of the categorical response variable with the explanatory variables. The quantitative variables were expressed as Mean \pm Standard deviation, while categorical variables were shown as n (%) in the tables. Variables were analyzed at a confidence level of 95%, and a p-value of less than 0.05 was considered significant.

RESULTS

Of the 60 patients included in the study, 37 (63%) were male, 23 (37%) were female, and the mean age was 55.7 ± 14.8 years. As to comorbid diseases, 10 patients (16.6%) had type 2 diabetes mellitus and 26 patients (46%) had hypertension. At admission, 53 (88%) patients had peripheral edema. In laboratory findings, the mean serum creatinine level was 1.14 ± 0.82 mg/dL, uric acid was 6.0 ± 1.4 mg/dL, albumin was 2.77 ± 0.72 g/dL, globulin was 2.7 ± 0.5 mg/dL, protein excretion in 24-hour urine was 6.08 ± 3.61 g/day and mean creatinine clearance was 85.6 ± 50.4 ml/min. Hypogammaglobulinemia was also detected in 21 (35.6%) patients (Table 1).

Table 1. General characteristics of the patients

Diagnosis Age (year)*	55.7 \pm 14.8
Gender (male), n (%)	37 (63)
Edema, n (%)	53 (88)
Hypertension, n (%)	26 (46)
Type 2 diabetes mellitus, n (%)	10 (16,6)
Hypogammaglobulinemia, n (%)	21 (35,6)
Creatinine (mg/dL)*	1.1 \pm 0.8
Uric acid (mg/dL)*	6.0 \pm 1.4
Albumin (g/dL)*	2.8 \pm 0.7
Globulin (g/dL)*	2.7 \pm 0.5
Total Cholesterol (mg/dL)*	290.9 \pm 103.1
Triglyceride (mg/dL)*	220.8 \pm 120.8
Hemoglobin (g/dL)*	12.6 \pm 2.0
Protein in 24-hour urine (g/day)*	6.1 \pm 3.6
Creatinine clearance (ml/min)*	85.6 \pm 50.4

*Mean \pm Standard deviation

When the patients were grouped according to the amount of protein excretion, it was found that 20 patients (32.8%) were in the low-risk group, 28 patients (46%) were in the medium-risk group, and 12 patients (20.7%) were in the high-risk group.

More than 10 glomeruli were detected under a light microscope 91.7% of kidney biopsy specimens. The mean glomerular sclerosis rate was 12%. Glomerular sclerosis scores were 0 (none) in 23 patients (38.3%), 1 (mild) in 26 (43.3%), 2 (moderate) in 5 (8.3%), and 3 (severe) in 6 (10%) patients. 28.3% of the patients also had focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). Tubular atrophy was found 51.6% of the patients at the time of diagnosis, whereas 42% percent of the patients had interstitial fibrosis. No severe tubular atrophy or interstitial fibrosis was detected. Mean IgG staining intensity score was above 3 (strong/very strong) in 68% of the patients. Only three biopsy (5%) showed significant IgA deposition along with IgG and C3. Significant staining of IgM deposition (score > 2) was found in 2 patients. Significant C3 deposition was found in 67% of the biopsy specimens. Diffuse granular C4d staining was found in 91% of the patients. All biopsy samples showed both lambda and kappa deposition in immunofluorescence staining.

Of the patients, 44 (73.3%) were followed up with immunosuppressive treatment, while 16 (26.7%) were followed up only with conservative treatment. There was no significant difference between the treatment groups in terms of age, the presence of hypertension, serum creatinine, serum albumin levels, the percentage of glomerular sclerosis, segmental sclerosis, interstitial fibrosis, and tubular atrophy and the degree of immune depositions ($p > 0.05$). However, frequency of males ($p = 0.01$) and proteinuria level ($p = 0.002$) at the time of diagnosis were higher in the group receiving immunosuppressive therapy compared to the patients receiving conservative treatment (Table 2).

Table 2. Comparison of demographic, clinical, and laboratory data of the treatment groups.

	Immunosuppressive treatment group, (n=44)	Conservative treatment group, (n=16)	P
Diagnosis Age (year)*	55.0±15.1	57.6±14.1	0.542 †
Gender (male), n (%)	32 (73)	6 (38)	0.013 °
Hypertension, n (%)	17 (39)	10 (63)	0.111 °
Glomerular sclerosis, n (%)*	11.4±15.2	13.6±16.1	0.623 †
IF staining intensity score			
IgG	2.7± 1.1	3.0 ±0.9	0.46
IgA	0.4 ±0.8	0.3 ± 0.8	0.75
IgM	0.7 ± 0.9	0.6 ± 0.8	0.82
C3	1.8 ±1.0	1.3 ±1.1	0.11
C4d positivity (%)	90	92	0.82
FSGS (%)	15 (34)	4 (25)	0.540 ‡
Tubular atrophy (%)			
None	19 (43)	10 (62)	0.26 °
Mild	23 (52)	6 (38)	
Moderate	2 (5)	-	
Interstitial fibrosis (%)			
None	11(25)	5 (31)	0.87 °
Mild	26 (59)	9 (56)	
Moderate	7 (16)	2 (13)	
Serum Creatinine (mg/dl)*	1.2±0.9	0.9±0.3	0.261 †
Serum albumin (g/dl)*	2.7±0.7	3.1±0.7	0.056 †
Proteinuria (g/day)*	6.9±3.7	3.7±1.7	0.002 †

†Independent Samples T-test (Bootstrap), ° Pearson Chi-Square Test (Monte Carlo), ‡ Fisher's Exact Test (Monte Carlo) *Mean ± Standard deviation, FSGS: Focal segmental glomerulosclerosis, IF: immunofluorescence

Of the 60 patients, 18 (30%) had complete remission at the end of the 12th month, while 14 (31.7%) of them were in the immunosuppressive treatment group and 4 (22%)

were in the conservative treatment group. When the patient groups with and without complete remission were compared in terms of age, gender, hypertension, FSGS,

serum creatinine and albumin levels, the amount of proteinuria in 24-hour urine and status of receiving immunosuppressive therapy, no statistical difference was found between the groups ($p>0.05$). However, the mean

glomerular sclerosis rate was found to be lower in the patient group who had complete remission ($p=0.008$) (Table 3).

Table 3. Comparison of demographic, clinical, and laboratory data of patient groups with and without complete remission.

	Group with complete remission, (n=18)	Group without complete remission, (n=42)	P
Diagnosis Age (year)*	51.0± 4.7	56.7±13.4	0.181 ^t
Gender (male), n (%)	9 (50)	30(71)	0.144 ^c
Hypertension, n (%)	6 (33)	21(50)	0.326 ^c
Type 2 diabetes mellitus, n (%)	2 (11)	8 (19)	0.708 ^f
Glomerular sclerosis n (%)*	3.3±4.5	15.0±16.6	0.008^t
FSGS, n (%)	2 (13)	12 (29)	0.201 ^f
Tubular atrophy n (%)			
None	9 (50%)	20 (48%)	0.63 ^c
Mild	9 (50%)	18 (43%)	
Moderate	0	4 (9%)	
Interstitial fibrosis n (%)			
None	7 (39%)	12 (29%)	0.14 ^c
Mild	11 (61%)	21(50%)	
Moderate	0	9 (21)	
IF staining intensity score			
IgG	3.0 ±1.0	2.7± 1.0	0.49
IgA	0.1 ±0.5	0.4 ±0.9	0.18
IgM	0.5 ±0.7	0.7 ±0.9	0.37
C3	1.6 ±1.1	1.6 ±1.1	0.93
Diffuse granular C4d positivity (%)	93	89	0.78
Creatinine (mg/dl)*	0.8±0.2	1.3±1.0	0.062 ^t
Albumin (g/dl)*	2.8±0.7	2.9±0.2	0.674 ^t
Proteinuria (g/day)*	6.2±4.1	6.1±3.1	0.942 ^t
Immunosuppressive treatment, n(%)	15 (82)	31 (74)	0.561 ^f

IF: immunofluorescence

Moreover, the intensity of immune depositions was not significantly different between patients with and without complete remission.

Partial remission occurred in 30 (50%) of the patients. Of these patients, 24 (54.5%) were in the immunosuppressive treatment group, and 6 (37.5%) were in the conservative treatment group. While 38 (87.8%) patients in the immunosuppressive treatment group had complete or partial remission, 10 (61.5%) patients in the conservative treatment group had complete or partial remission.

When the group who had complete or partial remission and the group who did not have remission were compared in terms of similar parameters, it was found that patients who had received immunosuppressive therapy mostly had complete or partial remission (p=0.002) (Table 4).

Table 4. Comparison of the demographic, clinical, and laboratory data of the patient group with complete or partial remission and the group without remission.

	Complete and partial remission group, (n=48)	Group without remission (n=12)	P
Diagnosis Age (year)*	55.3±15.3	58.2±12.7	0.606 ^t
Gender (male), n (%)	29 (58.0)	8 (80.0)	0.291 ^c
Hypertension, n (%)	20 (44.4)	6 (60.0)	0.490 ^c
Type 2 diabetes mellitus, (%)	6 (12.0)	4 (60.0)	0.052 ^f
Glomerular sclerosis n (%)*	5.6±4.3	10.1±9.2	0.125 ^t
FSGS, n (%)	8 (16.6)	5 (41.7)	0.060 ^f
Tubular atrophy (%)			
None	22 (46%)	7 (58%)	0.34 ^c
Mild	24 (50%)	3 (25)	
Moderate	2 (4%)	2 (17%)	
Interstitial fibrosis (%)			
None	13 (27%)	3 (25%)	0.87 ^c
Mild	27 (56%)	6 (50%)	
Moderate	8 (17%)	3 (25%)	
IF staining intensity score			
IgG	2.8 ±1.0	2.7± 0.9	0.79
IgA	0.3 ±0.8	0.3 ±1.0	0.86
IgM	0.6 ±0.8	1.1 ±1.6	0.26
C3	1.7 ±1.1	1.5 ±0.8	0.65
Diffuse granular C4d positivity (%)	95	80	0.68
Creatinine (mg/dl)*	1.1±0.9	1.2±0.6	0.787 ^t
Albumin (g/dl)*	2.7±0.7	2.9±0.8	0.491 ^t
Proteinuria (g/day)*	6.2±3.6	6.1±3.4	0.918 ^t
Immunosuppressive treatment, n (%)	41 (82.0)	3 (30.0)	0.002 ^f

^t Independent Samples T-test (Bootstrap), ^c Pearson Chi-Square Test (Monte Carlo), ^f Fisher’s Exact Test (Monte Carlo)

*Mean ± Standard deviation, FSGS: Focal segmental glomerulosclerosis, IF: immunofluorescence

In terms of baseline age, creatinine, serum albumin and proteinuria, there were no significant differences between patients with complete or partial remission and the patients without remission. However, the frequency of glomerular sclerosis and focal segmental sclerosis at baseline were slightly lower in patients with complete or partial remission compared to the patients without remission. On the other hand, the degree of tubular atrophy and interstitial fibrosis was found similar. The intensity of immune depositions was not significantly different between patients with and without complete or partial remission.

In the multivariate analysis, it was determined that the percentage of glomerular sclerosis lower than 25% was the determinant for remission ($p=0.037$). In addition, female gender ($p=0.021$) and immunosuppressive therapy ($p=0.014$) were independent factors for complete or partial remission (Table 5).

Table 5. Factors associated with remission.

	Odds Ratio	95% C.I. for Odds ratio		P
		Lower	Upper	
Gender (female)	6.480	1.529	74.145	0.021
Immunosuppressive therapy	8.935	1.342	59.504	0.014
Glomerular sclerosis ratio (<%25)	5.741	2.034	48.603	0.037

Multiple Logistic Regression (Method=Enter), C.I.: Confidence interval

DISCUSSION

In this study, it was found that female gender and the presence of a low rate of glomerular sclerosis in renal biopsy are associated with good prognosis in primary MGN patients and receiving immunosuppressive therapy was a factor that increased remission compared to the conservative treatment.

Studies conducted so far have reported that women had higher levels of remission as a result of a specific treatment in primary MGN disease when compared to men (15). In a study by Pan et al. (16), it was

reported that MGN was seen 2 times more frequently in men than in women. In a study by Chen et al. (17), however, the disease was similarly reported to be more common in men. Similar to the literature, approximately two-thirds of the patients in the present study were male, and female gender was shown to be a good prognostic factor for the development of complete or partial remission.

In a study by Tsai et al. (18), it has been reported that high baseline serum creatinine levels, high levels of proteinuria, and low glomerular filtration rates are poor prognosis findings in primary MGN. In a study by Xiaofan et al. (19), however, advanced age at the time of diagnosis, low glomerular filtration rate, and severe proteinuria have been reported as independent risk factors indicating a poor prognosis. In another study, it was reported that there was a relationship between serum creatine level, proteinuria and creatine clearance, and MGN prognosis (20). However, in a study by Ancak Shiiki et al. (21) including 949 patients, it was reported that advanced age and high serum creatinine levels were not associated with a poor prognosis. In a similar study by Chen et al. (22), it was reported that there was no relationship between advanced age, serum creatinine level, urine protein excretion, serum albumin level, glomerular filtration rate, and serum uric acid level, and the development of short-term remission. Similar to the literature, age and serum creatinine level, serum protein level, proteinuria level, and creatine clearance were not found to affect the development of remission in the present study.

Most MGN cases were normotensive at the time of diagnosis. However, hypertension can be seen in 10-20% of the patients. In a study by Chen et al. (22), it was reported that there was no relationship between hypertension and the development of remission. Similar to the literature, it was shown in the present study that there was no relationship between the presence of hypertension and the development of remission.

In a recent study, it has been shown that the presence of FSGS is associated with a poor prognosis in patients with MGN (23, 24). In a study by Chen et al. (25), FSGS and tubulointerstitial damage were reported to be independent risk factors indicating a poor prognosis. In the

present study, unlike the literature, it was found that there was no relationship between FSGS and the degree of tubulointerstitial damage at baseline biopsy and the development of remission. However, it was shown that those with a rate of glomerulosclerosis lower than 25% were 5.7 times more likely to enter remission than patients with a high rate of glomerulosclerosis. Some studies have shown that immune complex deposition is associated with prognosis (14, 26, 27). Recently, it was reported that glomerular IgM deposition, which is common in MGN, was an independent risk factor for decreased renal function (28). Rarely, MGN associated with dominant subepithelial IgA deposition was reported as case reports, its clinical features and outcome need to be investigated (29). In this study, no correlation was found between immune complex deposition and prognosis in our cohort. In addition, it is not possible to reach clear conclusion due to the low number of cases with IgA or IgM dominant immune deposition.

Conservative treatment is recommended in patients with low-risk primary MGN according to the KDIGO guideline because of poor prognosis findings of severe proteinuria and persistent proteinuria, while immunosuppressive therapy is recommended for patients with nephrotic syndrome or persistent proteinuria (30, 31). In a meta-analysis of 1,025 patients, when compared with conservative treatment or steroids alone, alkylated agents (cyclophosphamide or chlorambucil) alone or in combination with steroids have been reported to increase the rate of partial or complete remission (32). In a study involving 348 primary MGN patients, complete remission was found in 29% and partial remission in 39% of the patients during an average of 5 years of follow-up. The time to enter complete remission was reported as 30 months, and the time to enter partial remission as 23 months (33).

In the present study, the degree of proteinuria was significantly higher and serum albumin was slightly lower in patients receiving immunosuppressive therapy compared to the patients without receiving any immunosuppressive treatment. At the end of the 12th month, one-third of the patients had complete remission. Complete and partial remission rates were higher in the immunosuppressive treatment group compared to the conservative group (87.8% and 61.5%). It was shown that

those who received immunosuppressive therapy had an 8.9-fold better remission compared to those who did not.

Being a retrospective study, a low number of cases, and a short follow-up period are limitations of the present study. The other limitation was the inability to evaluate PLA2R antibody levels in blood and renal tissue samples. It is considered that these limitations do not change the reliability of the results found. We excluded cases of secondary MGN based on clinical and laboratory data.

In conclusion, for primary MGN patients, being female and having a low rate of glomerulosclerosis in renal biopsy at the time diagnosis are good prognosis indicators. Besides, immunosuppressive treatment in addition to conservative treatment increases the likelihood of remission of the disease. It is considered that larger retrospective studies as well as prospective studies are needed to show the prognosis of primary MGN disease with simple and reliable markers.

Conflict of interest

The authors have declared that no conflict of interest exists.

REFERENCES

1. Seitz-Polski B, Dolla G, Payre C, Girard CA, Polidori J, Zorzi K, et al. Epitope spreading of autoantibody response to PLA2R associates with poor prognosis in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27: 1517–1533.
2. Radice A, Trezzi B, Maggiore U, Pregnotato F, Stellato T, Napodano P, et al. Clinical usefulness of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) for monitoring disease activity in idiopathic membranous nephropathy (IMN). *Autoimmun Rev.* 2016; 15: 146–154.
3. Beck LH, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2009;361(1):11-21.
4. Akiyama S, Akiyama M, Imai E, Ozaki T, Matsuo S, Maruyama S. Prevalence of anti-phospholipase A2 receptor antibodies in Japanese patients with

- membranous nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19(4):653-60.
5. Du Y, Li J, He F, Lv Y, Liu W, Wu P, et al. The diagnosis accuracy of PLA2R-AB in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e104936
 6. Cossey LN, Walker PD, Larsen CP. Phospholipase A2 receptor staining in pediatric idiopathic membranous glomerulopathy. *Pediatr Nephrol* 2013;28:2307-11.
 7. Hoxha E, Harendza S, Pinnschmidt HO, Tomas NM, Helmchen U, Panzer U, et al. Spontaneous remission of proteinuria is a frequent event in phospholipase A2 receptor antibody-negative patients with membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30: 1862-1869.
 8. Lee T, Derebail VK, Kshirsagar AV, Chung Y, Fine JP, Mahoney S, et al. Patients with primary membranous nephropathy are at high risk of cardiovascular events. *Kidney Int*. 2016; 89: 1111-1118.
 9. Bally S, Debiec H, Ponard D, Dijoud F, Rendu J, Julien Fauré J, et al. Phospholipase A2 receptor-related membranous nephropathy and mannan-binding lectin deficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27: 3539-3544.
 10. Roccatello D, Sciascia S, Di Simone D, Solfietti L, Naretto C, Fenoglio R, et al. New insights into immune mechanisms underlying response to Rituximab in patients with membranous nephropathy: a prospective study and a review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2016; 15: 529-538.
 11. Morita M, Mii A, Shimizu A, Yasuda F, Shoji J, Masua Y, et al. Glomerular endothelial cell injury and focal segmental glomerulosclerosis lesion in idiopathic membranous nephropathy. *PLoS One*. 2015;10:e0116700.
 12. Zuo K, Wu Y, Li SJ, Xu F, Zeng CH, Liu ZH. Long-term outcome and prognostic factors of idiopathic membranous nephropathy in the Chinese population. *Clin Nephrol*. 2013; 79: 445-453.
 13. Hoxha E, Thiele I, Zahner G, Panzer U, Harendza S, Stahl RA. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25: 1357-1366.
 14. Zhang XD, Cui Z, Zhang MF, Wang J, Zhang YM, Qu Z, et al. Clinical implications of pathological features of primary membranous nephropathy. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):215.
 15. Zhang BO, Cheng M, Yang M, Han S, Zhang YH, Shi HG, et al. Analysis of the prognostic risk factors of idiopathic membranous nephropathy using a new surrogate end-point. *Biomed Rep*. 2016; 4: 147-152.
 16. Pan X, Xu J, Ren H, Zhang W, Xu Y, Shen P, et al. Changing spectrum of biopsy-proven primary glomerular diseases over the past 15 years: a single-center study in China. *Contrib Nephrol*. 2013; 181 :22-30.
 17. Chena X, Chenb Y, Ding X, Zhou Y, Lv Y, Li D, et al. Baseline proteinuria level is associated with prognosis in idiopathic membranous nephropathy. *Renal failure*. 2019; 41: 363-369.
 18. Tsai SF, Wu MJ, Chen CH. Low serum C3 level, high neutrophil-lymphocyte-ratio, and high platelet-lymphocyteratio all predicted poor longterm renal survivals in biopsyconfirmed idiopathic membranous nephropathy. *Sci Rep*. 2019; 9: 6209.
 19. Xiaofan H, Jing X, Chenni G, Yifan W, Xialian YU, Li L, et al. New risk score for predicting progression of membranous nephropathy. *J Transl Med*. 2019;17: 41 <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1792-8>.
 20. Alfaadhel T, Cattran D. Management of membranous nephropathy in western countries. *Kidney diseases*. 2015; 1(2): 126-37.
 21. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, Mitarai T, Yorioka N, Yoshimura A, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int*. 2004; 65(4): 1400-1407.
 22. Chen J, Fu X, Sun Y, Zhang S, Xie H, Lin H. High urinary interleukin-8 levels is associated with poor prognosis in idiopathic membranous nephropathy. *Internal Medicine Journal*. 2018; 48(2): 207-209.

23. He HG, Wu CQ, Ye K, Zeng C, Huang YY, Luo SW, et al. Focal segmental glomerulosclerosis, excluding atypical lesion, is a predictor of renal outcome in patients with membranous nephropathy: a retrospective analysis of 716 cases. *BMC Nephrol.* 2019; 20: 328. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1498-4>
24. Huh H, Lee H, Lee JP, Kim DK, Oh S, Oh YK, et al. Factors affecting the long-term outcomes of idiopathic membranous nephropathy. *BMC Nephrol.* 2017; 18: 104. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0525-6>
25. Chen Y, Tang L, Feng Z, Cao X, Sun X, Liu M, et al. Pathological predictors of renal outcomes in nephrotic idiopathic membranous nephropathy with decreased renal function. *J Nephrol.* 2014; 27(3): 307–316.
26. Gökce E, Ünlü M, Yıldız S, Cavdar C, Sarioglu S, Camsarı T. Association of Presence and Quantity of C4d with the Severity of Kidney Injury in Primary Membranous Nephropathy. *Turk Nephrol Dial Transplant.* 2017;26: 290–297.
27. Oto OA, Demir E, Mirioglu S, Dirim AB, Ozluk Y, Cebeci E, et al. Clinical significance of glomerular C3 deposition in primary membranous nephropathy. *J Nephrol.* 2021;34: 581–587.
28. Zhu-Yu X, Na-Ya H, Ya-Gui Q, Xiong-Hui C, Zhi-Jian L, Wei C, et al. Clinical characteristics and outcomes of idiopathic membranous with glomerular IgM deposits. *Clin and Exp Med.* 2021. Oct 26. [doi:10.1007/s10238-021-00768-y](https://doi.org/10.1007/s10238-021-00768-y)
29. Sawamura M, Komatsuda A, Kaga H, Saito A, Yasuda T, Wakui H, et al. Membranous nephropathy with solitary polyclonal IgA deposition: A case report and literature review. *Clin Nephrol Case Stud.* 2019; 7:60-65.
30. Chen X, Chen Y, Shi K, Lv Y, Tong H, Zhao G, et al. Comparison of prognostic, clinical, and renal histopathological characteristics of overlapping idiopathic membranous nephropathy and IgA nephropathy versus idiopathic membranous nephropathy. *Sci Rep.* 2017; 7: 11468. [doi:10.1038/s41598-017-11838-1](https://doi.org/10.1038/s41598-017-11838-1).
31. Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J, Cattran DC. The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 1417–1422.
32. Perna A, Schieppati A, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Ramuzzi G. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44(3): 385-401.
33. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int.* 2004; 66(3): 1199-205.

Psöriatik Artrit Hastalarında Hastalık Şiddeti ile QT Dispersiyonu Arasındaki İlişki

THE RELATIONSHIP BETWEEN DISEASE SEVERITY AND QT DISPERSION IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

 Kezban ARMAĞAN ALPTÜRKER¹,  Özgül SOYSAL GÜNDÜZ²

¹ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

² Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

ÖZ

Amaç: Psöriatik artrit (PsA) hastalarında eklemlerdeki kronik inflamasyona kardiyovasküler hastalıklar (KVH) eşlik edebilir. Ventriküler fibrilasyon gelişimini kolaylaştıran QT süresindeki uzama, önemli bir kardiyak problem olup artmış mortalite ile ilişkilidir. Bu çalışmada PsA hastalarında, düzeltilmiş QT (cQT) ve düzeltilmiş QT dispersiyonunun (cQTD) hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya dahil edilen daha önce KVH öyküsü olmayan 64 PsA hastasının ve 56 sağlıklı bireyin 25 mm/sn hızında 12 derivasyonlu elektrokardiyografileri (EKG) incelendi. cQTD, en büyük ve en küçük QT değerleri arası fark olarak tanımlandı ve düzeltilmiş QT (QTc) Bazett formülüne göre hesaplandı.

Bulgular: PsA hastalarının 37'si (%47) kadın, yaş ortalaması 44,2 ±12,1 yıl olup kontrol grubu ile benzerdi. Ortalama PsA hastalık süresi 8,5 ± 7,4 yıldır. Maksimum düzeltilmiş QT (cQTmax) ve cQTD süreleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel çevresi ile cQTD arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Laboratuvar değerleri, hastalık aktivasyonu ve yaşam kalitesi ölçek değerleri ile cQTD ölçüm parametreleri arasında korelasyon saptanmadı (p>0,05).

Sonuç: Çalışmamızda, ventriküler aritmi ve kardiyovasküler mortalite için artmış riski işaret eden cQTD, PsA'lı grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. EKG gibi invaziv olmayan, kolay elde edilebilir bir yöntemle kardiyak risklerin belirlenmesi PsA hastalarının takibinde önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Psöriatik artrit, kardiyovasküler hastalık, QT dispersiyonu

ABSTRACT

In psoriatic arthritis (PsA) patients, chronic inflammation in the joints may be accompanied by cardiovascular diseases (CVD). QT prolongation, which facilitates the development of ventricular fibrillation, is an important cardiac problem and associated with increased mortality.

Kezban ARMAĞAN ALPTÜRKER

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim
Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Manisa,
Türkiye

E-posta: kezban887@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-7380-6097>

In this study, we aimed to evaluate the relationship of corrected QT (cQT) and corrected QT dispersion (cQTD) with disease activity and quality of life in PsA patients.

Methods: The 12-lead electrocardiographs (ECGs) at 25 mm/s paper speed of 64 PsA patients with no previous history of CVD and 56 healthy individuals included in the study were analyzed. cQTD was defined as the difference between the maximum and minimum QT interval measurements and QTc was calculated according to Bazett's formula.

Results: The mean age was 44.2 ±12.1 years and similar to the control group. The mean duration of PsA disease was 8.5 ± 7.4 years. Maximum corrected QT (cQTmax) and cQTD intervals were found to be significantly higher in the patient group compared to the control group. There was a weak positive correlation between body mass index (BMI) and waist circumference and cQTD. No correlation was found between laboratory values, disease activation and quality of life scale values and cQTD measurement parameters (p>0.05).

Conclusion: In this study, cQTD, which indicates an increased risk for ventricular arrhythmia and cardiovascular mortality, was found to be significantly higher in the PsA group than in the control group. The determination of cardiac risks by a non-invasive, easily obtainable method such as ECG is important in the follow-up of PsA patients.

Keywords: Psoriatic arthritis, cardiovascular disease, QT dispersion

Psöriatik artrit (PsA), psöriazis ile ilişkili, ön planda kas-iskelet tutulumu ile giden multisistemik, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Spondiloartrit (SpA) grubu hastalıklar içerisinde yer alan PsA, psöriazisi olan kişilerin %20-30 kadarında görülmektedir (1). Vakaların çoğunda artrit öncesi cilt hastalığı (%10-15) mevcuttur ancak psöriazis ile eş zamanlı olarak ve %15 oranında da artritten sonra psöriazis lezyonları çıkabilir (2).

Hastalık 40-50 yaş civarında, kadın ve erkekte eşit sıklıkta görülmekte olup hastalıkta genetik faktörler önem arz etmektedir. Eklem tutulumu hafif artraljiden ciddi eroziv artropatiye kadar değişen bir seyir gösterebilir (3). Son yıllarda PsA'nın metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, osteoporoz gibi çok sayıda eklem dışı hastalıkla ilişkili olduğu ve bu ilişkilerin erken mortaliteye neden olduğu gösterilmiştir (4). PsA'daki kardiyovasküler mortalite, genel popülasyondan %30 daha yüksek bulunmuştur (5).

PsA hastalarında, miyokardiyal hastalıkların önemli prediktörlerinden olan fibrinojen ve C-reaktif

protein (CRP) seviyeleri artmaktadır. TNF-alfa ve diğer pro-inflamatuvar sitokinlerin tetiklediği olayların sonucu olan artmış insülin direncinin de endotel hücre disfonksiyonu ve ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6). Hastalığı modifiye eden anti-romatizmal ilaçlar (DMARD) veya steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAII) gibi tedaviler de kalp hastalığını şiddetlendirebilir (7). Hastalığın süresi ve şiddetiyle beraber özellikle genç popülasyonda kardiyovasküler hastalık riskinin ve mortalitenin de arttığı belirtilmiştir.

Artmış inflamasyonun görüldüğü otoimmün romatizmal hastalıklarda ritim ve iletim bozuklukları kardiyak tutulumun ciddi belirtileri olup ani kardiyak ölümün önemli nedenidir (8). QT dispersiyonunun genel popülasyonda, kardiyak ve tüm nedenlere bağlı ölümlerdeki prediktif değeri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır (9). QT süresindeki uzama, artmış aksiyon potansiyeli farkı nedeniyle homojen olmayan değişiklikler yaparak erken ve geç repolarizasyon gelişimine neden olur. Bunun sonucunda ventriküler fibrilasyon gelişimi kolaylaşır. QT aralığı, düzeltilmiş QT (cQT) ve QT

dispersiyonu (QTD), kardiyak repolarizasyon ve otonom fonksiyonun homojenliğini gösteren belirteçlerdir. Repolarizasyonun artan heterojenliği önemli bir ani kardiyak ölüm nedeni olan artmış ventriküler taşiaritmi riski ile ilişkilidir (10).

PsA hastalarında sistemik inflamasyonun aritmi gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Ancak PsA hastalarında ani kardiyak ölüm ve ventriküler aritmi riskinin muhtemel bir göstergesi olan cQT ve cQTD ile ilgili sınırlı çalışma vardır. Bu çalışmada bilinen kalp hastalığı olmayan PsA hastaları ile sağlıklı gönüllülerdeki cQT ve QTD parametrelerini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hasta ve kontrol grubu

Bu kesitsel çalışmaya, Eylül 2018 ile Kasım 2020 tarihleri arasında romatoloji polikliniğine başvuran CASPAR (The Classification of Psoriatic Arthritis Study Group) sınıflandırma kriterlerine göre PsA tanısı konulmuş olan 64 hasta (37 Kadın, 27 erkek) dahil edildi. Çalışma için Üniversite Etik Kurulu'ndan 20.01.2021 tarihli E-20478486-050.04.04-23879 sayılı onay alındı.

Çalışmaya daha önce kardiyovasküler hastalık öyküsü (miyokard enfarktüsü, koroner arter by-pass greft operasyonu, koroner arterlere stent öyküsü), periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalığı olanlar dahil edilmedi. Diabetes mellitus (DM), HT, kronik böbrek yetmezliği (KBY), kronik karaciğer hastalığı, PsA dışı inflamatuvar hastalığı tanısı olan hastalar da dışlandı. Kontrol grubu olarak sağlıklı 18–65 yaş arasında 56 kontrol hastasının EKG'si değerlendirmeye alındı. Hiçbir hasta QT intervalini veya otonomik tonusu etkileyebilecek antiaritmik ajanlar, dijital, beta blokör, ve kalsiyum kanal blokörü gibi ilaçlar kullanmıyordu.

Polikliniğe gelen hastaların yaşı ve cinsiyeti kaydedildi, boyu ve vücut ağırlığı, kan basıncı, bel çevresi ölçümleri yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ) vücut ağırlığı(kg)/ boy (metre) formülü ile hesaplandı. Sekiz saatlik gece açlığı sonrasında venöz açlık kan şekeri (AKŞ), hemogram, total kolesterol, "low density" lipoprotein (LDL-K), "high density" lipoprotein (HDL-K), trigliserid

(TG), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP, fibrinojen, albümin tetkikleri yapıldı.

Psöriazisin ciddiyeti "Psöriazis Alan ve Ciddiyet İndeksi (PASİ)" ile değerlendirildi (11). Aksiyel hastalık aktivitesi, "Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)" ile değerlendirildi (12). Yaşam kalitesi ve disabilite için sağlık değerlendirme anketi (HAQ) kullanıldı (13). PASİ $\geq 10,0$ veya BASDAI $\geq 4,0$ olması ağır hastalık olarak değerlendirildi. Periferik eklem tutulum şiddeti DAS-28 (Disease Activity Score) skoru kullanılarak hesaplandı. DAS-28 $< 2,6$ ise remisyon, 2,6-3,2 arası düşük hastalık aktivitesi, 3,2-5,1 arası orta şiddette hastalık, $> 5,1$ ise yüksek hastalık aktivitesi olarak kabul edildi (14).

QT dispersiyonu ölçümü

Her birey için 12 derivasyonlu EKG (GE Healthcare, MAC 2000), 25 mm/sn hızında çekildi. EKG görüntüleri %200 büyütüldü, ölçümler elektronik ortamda manuel EKG okuma kullanılarak, aynı kişi tarafından kör olarak yapıldı. QRS kompleksinin başlangıcından T dalga bitimine kadar olan mesafe QT intervali olarak ölçüldü. T dalgası bitiminin belirlenemediği durumlarda QT intervali ölçülmedi. QTD, standart 12 derivasyonlu EKG'de herhangi bir derivasyondaki en uzun ve en kısa QT intervali arasındaki fark olarak tanımlandı. cQT Bazett formülü ile hesaplandı. (cQT = QT mesafesi / RR intervalinin karekökü). Sağlıklı kontrollerde cQT 420–440 msn düzeyindedir. Bu değerler temel olarak alınırsa ilaç tedavisi almayan hastalarda 420 ms'nin altındaki cQT değerleri normal, 420–440 msn arasındaki değerler sınırda, 440 msn üzerindeki cQT değerleri ise yüksek olarak kabul edilmektedir (15).

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalaması±sd, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Sürekli değişkenler için bağımsız örnekler t-testi veya Mann Whitney U-testi uygun şekilde kullanıldı. Veriler arasındaki herhangi bir korelasyon Spearman ve Pearson korelasyon analizi ile test edildi. Kategorik değerlerin karşılaştırılması için ki-kare testi ile yapılmıştır. Tüm testler için çift yönlü 'p' değerinin 0,05'in altında

olması anlamlı kabul edildi. PsA grubunda değişkenler arasındaki ilişki ise Spearman korelasyon analizi (r değeri) ile incelendi.

BULGULAR

Çalışmaya 120 gönüllü (64 PsA hastası ve 56 sağlıklı kontrol) alındı. Yaş ortalaması PsA grubunda (44,2 ± 12,1 yıl) ve kontrol grubunda (42,1 ± 10,7 yıl) benzerdi (Tablo 1). Grupların diğer demografik özelliklerinin, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo-1 Psöriatik Artrit hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasındaki demografik, klinik ve laboratuvar değişkenlerin karşılaştırılması

	PsA (n=64)	Kontrol (n=56)	p değeri
Yaş (yıl)	44,2 ±12,1	42,1±10,7	0,288
Kadın Cinsiyet (n,%)	37 (47%)	30(53%)	0,367
Sigara (n, %)	30 (47%)	25(40%)	0,87
VKİ (kg/m ²)	28,4 ±4,5	26,3 ±3,3	0,004
Bel çevresi (cm)	98,9 ± 13,5	88,0 ± 11,9	0,001
AKŞ 8(mg/dL)	97,2 ± 21,6	89,9 ± 10,1	0,018
LDL kolesterol, (mg/dL)	123,6 ± 38,1	114,6 ±28,7	0,156
HDL kolesterol, (mg/dL)	52,4 ±12,2	56,1 ± 9,9	0,078
ESH (mm/saat)	22,3 ± 16,7	15,8 ± 8,6	0,009
CRP (mg/L)	8,3 ± 12,1	2,8 ± 2,6	0,001
Fibrinojen (mg/dL)	373,3 ± 105,1	299,9 ± 57,5	0,000
Albumin (g/dL)	4,0 ± 0,2	4,4 ± ,31	0,042

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein (Ort±SS: Ortalama ± Standart sapma p<0,05 düzeyinde anlamlı kabul edildi).

PsA hastalarının kullandığı ilaçlar, aktivite, fonksiyon ve yaşam kalitesi ölçüm değerleri Tablo 2'de yer almaktadır.

Tablo- 2 Psöriatik Artrit hastalarının klinik özellikleri

Değişkenler	PsA grubu
Biyolojik kullanan hasta (n,%)	24 (%37)
DMARD kullanan hasta (n,%)	22 (%34)
Hastalık süresi (yıl)	8,5 ± 7,4
BASDAI	4,3 ± 2,2
DAS-28	3,4 ± 1,2
HAQ	0,7 ± 0,6
PASİ	2,8 ± 4,0

BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi DAS-28: Disease Activity Score, HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi, PASİ: Psöriazis Alan ve Ciddiyet İndeksi, Ort±SS: Ortalama ± Standart sapma

PsA grubunda 15 hastada (%23) simetrik poliartrit, 11 hastada (%17) asimetrik poliartrit, 6 hastada (%9) DIF tutulumu vardı. PsA grubunda 33 hasta (%52) NSAİD, 12 hasta (%19) steroid tedavisi, 22 hasta (%34) metotreksat almaktaydı. 24 hasta (%37) hasta biyolojik tedavi 5 hasta (%9) Anti IL-17 ve 19 hasta (%30) Anti TNF tedavisi almaktaydı. PsA grubunda 46 hastada (%71) İnflamatuvar Bel Ağrısı (IBA), 8 hastada (%12) daktilit öyküsü ve 30 hastada (%47) tırnak tutulumu vardı.

Hastalık aktivitesiyle cQTD arasındaki ilişki değerlendirmesi açısından bakılan parametrelerde BASDAI $\geq 4,0$ aktif hastalık olarak alındığında 38 hastada (%59) aktivite saptanmış olup anlamlı bir ilişki görülmedi ($p=0,457$). Periferik eklem tutulum şiddeti DAS-28 $>2,6$ olarak değerlendirildiğinde 44 hasta (%68) aktif olup p değeri anlamlı çıkmadı ($p=0,203$). PASİ $\geq 10,0$ hasta sayısı 3 (%4) olarak değerlendirildi ($p=0,904$).

Grupların elektrokardiyografik parametreleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo-3 Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin elektrokardiyografik farklılıkları

	PsA (n=64)	Kontrol (n=56)	p değeri
Kalp atım hızı (atım/dk)	76,5 \pm 12,0	76,3 \pm 9,5	0,931
cQTmax (msn)	445,1 \pm 28,4	417,2 \pm 27,4	0,000
cQTmin (msn)	418,2 \pm 26,3	374,3 \pm 27,0	0,838
cQTD (msn)	79,4 \pm 9,5	44,2 \pm 9,2	0,000
Sistolik KB (mmHg)	126,9 \pm 16,6	123,5 \pm 8,1	0,185
Diastolik KB (mmHg)	84,1 \pm 5,5	81,2 \pm 4,5	0,004

cQTmax: düzeltilmiş QT maksimum cQTmin: düzeltilmiş QT minimum cQT: düzeltilmiş QT cQTD; cQTD; düzeltilmiş QT dispersiyonu, KB: Kan Basıncı Ort \pm SS: Ortalama \pm Standart sapma $p<0,05$ düzeyinde anlamlı kabul edildi.

Maksimum düzeltilmiş QT (cQTmax) ve cQTD süreleri PsA'lı hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti (cQTmax; sırasıyla, 445,1 \pm 28,4 msn ve 417,2 \pm 27,4 msn, $p<0,001$, cQTD; sırasıyla, 79,4 \pm 9,5 ve 44,2 \pm 9,2 msn, $p<0,001$).

VKİ ve bel çevresi ile düzeltilmiş QT dispersiyonu parametreleri arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla VKİ ile cQTD $r = 0,253$, $p = 0,038$ ve bel çevresi ile cQTD $r = 0,279$, $p = 0,003$, Tablo-4).

Tablo- 4 Psoriatik artrit hastalarında cQTD'nin demografik ve klinik hastalık değişkenleri ile korelasyonu

Değişkenler	r	p
Yaş(yıl)	-0,098	0,442
Hastalık süresi (yıl)	-0,112	0,379
VKİ (kg/m ²)	0,253	0,038
Bel Çevresi (cm)	0,279	0,003
ESH (mm/saat)	-0,148	0,242
CRP (mg/L)	-0,100	0,433
GFR ml/min/1.73 m ²	0,086	0,501
AKŞ (mg/dL)	-0,043	0,737
Albumin (g/dL)	-0,075	0,565
LDL kolesterol,(mg/dL)	-0,116	0,375
HDL kolesterol,(mg/dL)	-0,140	0,280
HAQ	0,026	0,841
BASDAI	0,223	0,079
DAS-28	-0,075	0,557
PASİ	0,030	0,819

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein, ESH: eritrosit sedimantasyon hızı, CRP: C-reaktif protein

BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi DAS-28: Disease Activity Score, HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi, PASİ: Psöriazis Alan ve Ciddiyet İndeksi $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı kabul edildi.

PsA grubunda QT dispersiyonu parametreleri ile laboratuvar değerleri, hastalık aktivasyon ve yaşam kalitesi ölçek değerleri arasında korelasyon saptanmadı ($p > 0,05$, Tablo-4).

TARTIŞMA

Bu çalışmada bilinen kardiyovasküler komorbiditeleri olmayan PsA hastaları ile sağlıklı gönüllülerde ventriküler aritmi riskini gösteren cQT ve cQTD'yi karşılaştırdık. PsA'lı hastaların cQTmax ve cQTD değerleri kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksekti. Ancak PsA'da hastalık aktivite ve şiddetini gösteren parametreler ile QT ölçümleri arasında bir ilişki saptamadık.

Son zamanlarda PsA hastalarının kardiyovasküler hastalıklara daha genç yaşlarda yakalandıkları ve bunun da mortaliteyi arttırdığı çalışmalarda belirtilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin nedenleri arasında miyokard enfarktüsü (%28), serebrovasküler hastalıklar (%4) ve konjestif kalp yetmezliği (%4) sık olarak görülmektedir (16).

Uzamış QT aralığı ve QTD'nin, birçok kardiyovasküler durumda ve kalp dışı hastalıklarda ventriküler taşikardi ve ani ölüm insidansını artırabileceği son yıllarda üzerinde durulan bir konudur (17). Ventriküler aritmilerin olası sebepleri arasında inflamasyon ve oksidatif stres yer almaktadır. İnflamatuar romatizmal hastalıklarda KVH riskinin arttığı bilinmektedir. Romatoid artrit (RA), Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) ve Sistemik Skleroz gibi otoimmün hastalıklarda QT intervalinin ve QTD'nin arttığı gösterilmiştir (18-19). Aritmi gelişimi ile inflamasyon arasındaki ilişki diğer romatizmal hastalıklarda araştırılmıştır ancak, PsA hastalarında ritim ve iletim anormallikleri ile ilgili veriler çok azdır.

Obezite, proinflamatuar bir durum olarak kabul edilmekte ve PsA için tek başına bile risk faktörü olabileceği belirtilmektedir (20). Bu açıdan kardiyovasküler

bozuklukların öngörücüsü olan metabolik sendrom parametrelerini belirlemek önemlidir. Literatüre benzer şekilde bizim çalışmamızda da PsA grubu metabolik olarak değerlendirildiğinde VKİ, bel çevresi ve açlık kan şekeri düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksekti.

Proinflamatuar sitokinlerin ve bağışıklık hücrelerinin sürekli olarak yükseldiği kronik inflamasyon durumu, endotel disfonksiyonuna ve aterosklerotik plak oluşumuna yol açmaktadır (16-21). CRP gibi inflamatuvar belirteçler, kardiyak hastalığı öngörmede yararlı prognostik faktör olabilir. Çalışmalar, hastaların CRP değerlerinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (21). Bu çalışmalarda inflamasyonla bağlantılı olarak kardiyovasküler hastalıkların PsA hastalarında yüksek sıklıkta olduğunu ve inflamatuvar hastalığın şiddeti ile kuvvetli bir ilişki içinde olduğunu göstermektedir. Psöriazis ve kronik artritli hastalarda yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalarda, yüksek CRP değerinin, orta yaş kadın ve erkek grubunda uzamış cQT aralığı ile ilgili olduğunu göstermiştir (21-22). Çalışmamızda da PsA grubundaki CRP ölçümleri kontrole göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. CRP yüksekliği ile EKG verileri arasında ilişki yoktu.

Kontrol hastaları ile karşılaştırıldığında, psöriazis hastalarında kalp hızında ve diastolik kan basıncında da ciddi bir artış görülmüştür (18). Bu çalışmalardaki sonuçlarda PsA olan hastalarda diastolik ve sistolik kan basıncı artışlarının daha sık olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda PsA grubunda kalp atım hızında fark görülmezken, sistolik ve diastolik kan basınçları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Standart 12 derivasyonlu EKG'larda 440 msn üzerindeki QTc değerleri yüksek olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda cQTmax değeri $445,1 \pm 28,4$ ile yüksek tanımına uymaktadır. cQTD'nun normal aralığı konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Bildirilen değerler 31 ± 11 ms'den 54 ± 27 ms'ye kadar değişmektedir. Ancak QT aralığında 50 milisaniyelik bir artışın mortalite artışı ile ilişkili olduğu çalışmalarda belirtilmiştir (15-23). Çalışmamızda istirahat sırasında normal bireylerde cQTD = $47,8 \pm 12,8$ msn olarak saptanmıştır. PsA grubunda ise cQTD $79,4 \pm 9,5$ olarak bulundu ve kontrol grubuna göre

anlamli olarak yüksek saptandı. RA hastaları ile yapılan çalışmalarda yüksek ESH QT uzaması ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu bulgu, RA hastalarında inflamatuvar sitokinlerin doğrudan kardiyak elektrofizyolojiyi etkileyerek, yapısal KVH gelişimini hızlandırabileceğini göstermiştir (23-24).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı olan hastalarda QTc süresi ile CRP değerleri arasında bir ilişki olduğunu gösteren bir çalışmada CRP değeri ne kadar yüksek olursa, QTc süresinin o kadar uzun olduğu belirtilmiştir (25). Bizim çalışmamızda ise ESH kontrol grubuna göre belirgin olarak artmıştı ancak cQTD ile korele değildi. Ayrıca çalışmamızda aktif hastalarda bakılan DAS28, PASİ ve BASDAI skorları ile cQTD arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Aktivite ölçekleri ile cQTD arasındaki korelasyon da anlamlı çıkmadı.

Farklı bağ dokusu hastalıkları incelendiğinde, anti-SSA/Ro antikorları olan hastalarda QTD uzaması ile kompleks ventriküler aritmilerin gelişimi arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir (24). Ayrıca SLE ve RA hastalarını karşılaştıran bir çalışmada SLE grubundaki kadınların, daha yüksek inflamatuvar belirteç düzeylerinin olduğu ve RA ile karşılaştırıldığında SLE'deki QTD süresinin 26 ms daha uzun olduğu görülmüştür (26).

Yakın zamandan kontrol grubuna kıyasla psöriazisli hastalarda artmış QT ve QTD aralıkları olduğu saptanmış ve yine başka bir çalışmada da kardiyak yünden semptomsuz ve kalp tutulumu olmayan ankilozan spondilitli hastalarda QTD artışı olduğu gösterilmiştir (17-27). Bu çalışmada da, PsA hastalarındaki ventriküler aritminin iyi bilinen belirteçleri olan cQTmax ve cQTD'nun, kontrol grubundaki bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit ettik. Uzamış bir QT aralığı ve artan cQTD ilişkili artmış ventriküler taşikardi/fibrilasyon, ani kardiyak ölüm riski taşımaktadır.

Çalışmanın kısıtlılıkları; retrospektif olması ve hastalarda koroner arter hastalığı varlığının tespitinde; klinik değerlendirme ve laboratuvar dışında iskeminin olup olmadığını gösterebilecek objektif bir tetkik yapılmamasıdır. QT ölçümlerinin manuel hesaplanması da kısıtlılık olarak görülebilir. Ancak aynı klinisyen tarafından ve kör olarak değerlendirilmesi, gruplar arasında bulunan

farkın değerli olduğunu göstermektedir. Ayrıca hasta sayısı literatürdeki birçok çalışmadan fazladır.

Sonuç olarak çalışmamızda, ventriküler aritmi ve kardiyovasküler mortalite için artmış riski işaret eden cQTD, PsA'lı grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. EKG gibi non invaziv, kolay elde edilebilir bir yöntemle uzun dönemde aritmi gelişme riskinin belirlenmesi önemlidir. Bu bulgu, hastaların artmış kardiyak morbidite ve mortalite riski taşıdıklarını düşündürmekte ve takiplerinde bu açıdan dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Brockbank, J.; Gladman, D., Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Drugs* 2002, 62, 2447-2457.
2. Kurd, S. K.; Gelfand, J. M., The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2009, 60, 218-224.
3. Bodur, H., Psöriyatik Artrit Tedavisi. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Turkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi* 2008, 54.
4. Kaine, J.; Song, X.; Kim, G.; Hur, P.; Palmer, J. B., Higher incidence rates of comorbidities in patients with psoriatic arthritis compared with the general population using US administrative claims data. *Journal of managed care & specialty pharmacy* 2019, 25, 122-132.
5. Mok, C.; Kwok, C.; Ho, L.; Chan, P.; Yip, S., Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis & Rheumatism* 2011, 63, 1182-1189.
6. Davidovici, B. B.; Sattar, N.; Jörg, P. C.; Puig, L.; Emery, P.; Barker, J. N.; Van De Kerkhof, P.; Stähle, M.; Nestle, F. O.; Girolomoni, G., Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and comorbid conditions. *Journal of Investigative Dermatology* 2010, 130, 1785-1796.

7. Kitas, G.; Erb, N., Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003, 42, 607-613.
8. Çevik, F. C.; Yazici, S.; Tahtasiz, M.; Kara, A. F.; Habib, Ç.; Atilgan, Z.; Tekbas, E.; Saraç, A. J., Romatoid artritli hastalarda kardiyak tutulumun noninvaziv elektrofizyolojik parametrelerle değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi* 2010, 37, 228-235.
9. Tamer, A.; Gündüz, H.; Karabay, O., The Effect Of coronary risk factors on Qt intervals and Qt dispersion. *Kardiyoloji Derg* 2004, 17, 1.
10. Proietti, I.; Raimondi, G.; Skroza, N.; Pampena, R.; Bernardini, N.; La Viola, G.; Nicolucci, F.; Tolino, E.; Zuber, S.; Scordamaglia, B., Cardiovascular risk in psoriatic patients detected by heart rate variability (HRV) analysis. *Drug development research* 2014, 75, S81-S84.
11. Bahmer, F., The size of lesions, or point counting as a step toward the solution of the PASI problem. *Archives of dermatology* 1989, 125, 1282-1283.
12. Garrett, S.; Jenkinson, T.; Kennedy, L. G.; Whitelock, H.; Gaisford, P.; Calin, A., A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *The Journal of rheumatology* 1994, 21, 2286-2291.
13. Fries, J. F.; Spitz, P.; Kraines, R. G.; Holman, H. R., Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1980, 23, 137-145.
14. Prevoo, M.; Van'T Hof, M. A.; Kuper, H.; Van Leeuwen, M.; Van De Putte, L.; Van Riel, P., Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 1995, 38, 44-48.
15. Katz RI, Quijano I, Barcelon N, et al: Ventricular tachycardia during general anesthesia in a patient with congenital long QT syndrome. *Can J Anesth* 2003;50: 398-403.
16. Wong, K.; Gladman, D. D.; Husted, J.; Long, J. A.; Farewell, V. T.; Long, J. A., Mortality studies in psoriatic arthritis. Results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis & Rheumatism* 1997, 40, 1868-1872.
17. Soylu, K.; İnci, S.; Aksan, G.; Nar, G.; Yüksel, E. P.; Ocal, H. S.; Çapraz, M.; Yüksel, S.; Şahin, M., Evaluation of inhomogeneities of repolarization in patients with psoriasis vulgaris. *Archives of medical science: AMS* 2016, 12, 1225.
18. Simsek, H.; Sahin, M.; Akyol, A.; Akdag, S.; Ozkol, H. U.; Gumrukcuoglu, H. A.; Gunes, Y., Increased risk of atrial and ventricular arrhythmia in long-lasting psoriasis patients. *The Scientific World Journal* 2013, 2013.
19. Seferović, P.; Ristić, A.; Maksimović, R.; Simeunović, D.; Ristić, G.; Radovanović, G.; Seferović, D.; Maisch, B.; Matucci-Cerinic, M., Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology* 2006, 45, iv39-iv42.
20. Herron, M. D.; Hinckley, M.; Hoffman, M. S.; Papenfuss, J.; Hansen, C. B.; Callis, K. P.; Krueger, G. G., Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Archives of dermatology* 2005, 141, 1527-1534.
21. Paschoal, R. S.; Silva, D. A.; Cardili, R. N.; Souza, C. d. S., Metabolic syndrome, C-reactive protein and cardiovascular risk in psoriasis patients: a cross-sectional study. *Anais brasileiros de dermatologia* 2018, 93, 222-228.
22. Lazzerini, P. E.; Capecchi, P. L.; Bertolozzi, I.; Morozzi, G.; Lorenzini, S.; Simpatico, A.; Selvi, E.; Bacarelli, M. R.; Acampa, M.; Lazaro, D., Marked QTc prolongation and torsades de pointes in patients with chronic inflammatory arthritis. *Frontiers in cardiovascular medicine* 2016, 3, 31.
23. Panoulas, V. F.; Toms, T. E.; Douglas, K. M.; Sandoo, A.; Metsios, G. S.; Stavropoulos-Kalinoglou, A.; Kitas, G. D., Prolonged QTc interval predicts all-cause mortality in patients with rheumatoid arthritis: an association driven by high inflammatory burden. *Rheumatology* 2014, 53, 131-137.
24. Lazzerini, P. E.; Capecchi, P. L.; Laghi-Pasini, F., Assessing QT interval in patients with

- autoimmune chronic inflammatory diseases: perils and pitfalls. *Archives of Disease in Childhood* 2016.
25. Viscido, A.; Capannolo, A.; Petroni, R.; Stefanelli, G.; Zerboni, G.; De Martinis, M.; Necozone, S.; Penco, M.; Frieri, G.; Latella, G., Association between Corrected QT Interval and C-Reactive Protein in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Medicina* 2020, 56, 382.
 26. Geraldino-Pardilla, L.; Gartshteyn, Y.; Piña, P.; Cerrone, M.; Giles, J. T.; Zartoshti, A.; Bathon, J. M.; Askanase, A. D., ECG non-specific ST-T and QTc abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus compared with rheumatoid arthritis. *Lupus science & medicine* 2016, 3, e000168.
 27. Yıldırım, A.; Aksoyek, S.; Calguneri, M.; Aytemir, K.; Kabakci, G.; Ovunc, K.; Nazlı, N.; Özmen, F.; Oto, A.; Kes, S., QT dispersion as a predictor of arrhythmic events in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2000, 39, 875-879.

Bebeklik dönemindeki kolik ağrıları ailesel Akdeniz Ateşini öngörebilir mi?

CAN COLIC PAIN DURING INFANCY PREDICT FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER?

Özge ALTUĞ GÜCENMEZ¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği İzmir, Türkiye

ÖZ

Ailesel Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever-FMF), tekrarlayıcı ataklarla seyreden; ateş, karın ağrısı ve göğüs ağrısı ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hem FMF'li çocuklarda hem de kolikli bebeklerde problemler gastrointestinal sistemle ilişkili olmasına karşın, bu iki patoloji arasında ilişkiyi inceleyen ya da infantil kolik varlığının FMF için bir belirleyici ön tanı olup olmadığını inceleyen bir araştırmaya literatürde rastlanmamıştır.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, FMF'li çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında infantil kolik tanısı alma durumu açısından bir fark olup olmadığını araştırmaktır.

Yöntem: Araştırma 100 FMF tanılı çocuk ve 100 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 200 çocuk dahil edildi. Hem FMF grubu hem de kontrol grubunun; yaş, cinsiyet, doğum kilosu, doğum sırası, ilk altı ay bakan kişi bilgileri kaydedildikten sonra her iki grupta yer alan çocukların; ilk altı ay ek gıda alımı ve ilk 6 ay anne sütü ile beslenme ile ilgili bilgileri evet/hayır şeklinde kaydedildi. Infantil kolik öyküsü var/yok şeklinde sorgulandı. Her iki grupta anneye ait; yaş, eğitim durumu ve çalışma durumu ile ilgili bilgiler kaydedildi.

Bulgular: FMF'li çocuklar ve sağlıklı kontroller arasında; yaş, anne yaşı, annenin eğitim durumu, çocuğun doğum sırası ve ilk altı ay ek gıda alımı ($p<0,001$) ve ilk altı ay anne sütü ile beslenme ($p=0,002$) değişkenleri arasında istatistiksel anlamlı fark görülürken, infantil kolik tanısı dahil olmak üzere karşılaştırılan diğer açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Sonuç: Elde edilen sonuçlar, infantil kolik tanısı açısından sağlıklı çocuklar ve FMF tanılı akranları arasında bir fark olmadığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Abdominal ağrı, kolik, ailesel akdeniz ateşi

ABSTRACT

Familial Mediterranean Fever (FMF), is an autosomal recessive disease characterized with recurrent fever, abdominal pain, and chest pain attacks. Although the problems are related to the gastrointestinal system in children with FMF and infantile colic, there are no studies examining the relationship between these two pathologies or whether the presence of infantile colic is a predictive pre-diagnosis for FMF.

Özge ALTUĞ GÜCENMEZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği İzmir, Türkiye
E-posta: droaltug@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9872-3463>

Objective: The aim of this study was to investigate whether there is a difference between children with FMF and healthy controls in terms of infantile colic diagnosis.

Method: A total of 200 children, including 100 children with FMF and 100 healthy controls, were included in the study. After recording information about the age, gender, birth weight, birth order, and caregiver information for the first six months for children in both FMF and healthy control groups, information about supplemental food intake for the first six months and breastfeeding for the first six months were recorded as yes/no questions. History of infantile colic diagnosis was questioned as yes/no. Information about the age, education and employment status of mothers were recorded in both groups.

Results: Among children with FMF and healthy controls, while there was a statistically significant difference between the variables of age, maternal age, mother's education level, child's birth order and additional food intake in the first six months ($p<0.001$) and breastfeeding in the first six months ($p=0.002$), no statistically significant difference was observed between other variables including infantile colic diagnosis ($p>0.05$).

Conclusion: The results indicate that there is no difference between healthy children and their peers with FMF in terms of infantile colic diagnosis.

Key words: Abdominal pain, colic, familial Mediterranean fever

Ailesel Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever-FMF), tekrarlayıcı ataklarla seyreden; ateş, karın ağrısı ve göğüs ağrısı ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. FMF en sık görülen kalıtsal periyodik otoinflamasyon sendromudur (1) ve genellikle Türkler, Yahudiler, Ermeniler ve Araplar gibi Akdeniz Havzası ve çevresinde konumlanmış toplumlarda sık görülür. Bu etnik gruplarda FMF prevalansı 1/200-1000 olup, yüksek taşıyıcılık oranı gözlenmektedir (2-4). Gastrointestinal sistem inflamasyonuna bağlı oluşan semptomlar FMF hastalarında genellikle en sık görülen problemlerdir (3, 4).

İnfanıl kolik, uzun süreli, şiddetli ve yatıştırılması zor ağlama nöbetleri ile karakterize erken bebeklik döneminin davranışsal bir sendromu olarak tanımlanmaktadır. Kolik, bebeklerin yaklaşık %20'sini etkiler (5) ve birinci basamak sağlık sektöründe en sık karşılaşılan belirtilerden biridir. Belirtiler, yaşamın ilk üç-dört ayından sonra kendiliğinden düzelir (5). Kolik iyi huylu bir sendrom olarak kabul edilse de aileler, sağlık çalışanları ve sağlık sistemi açısından büyük bir yük oluşturmaktadır.

'Kolik' açısından öngörülen mekanizmalar, intraluminal gaz sorunları, gastrointestinal motilite bozuklukları ve abdominal ağrıyı içermektedir, ancak hiçbiri kesin olarak kanıtlanamamıştır (6, 7). Son araştırmalar kolik açısından bağırsak mikrobiyotasının rolüne odaklanmış ve bir düzineden fazla vaka kontrol çalışması, kolikli bebeklerin bağırsak mikrobiyotasında kolik olmayanlara kıyasla farklılıklar olabileceğini bildirmiştir (8-10). Hem FMF'li çocuklarda hem de kolikli bebeklerde problemler gastrointestinal sistemle ilişkili olmasına karşın, bu iki patoloji arasında ilişkiyi inceleyen ya da infanıl kolik varlığının FMF için bir belirleyici ön tanı olup olmadığını inceleyen bir araştırmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışmanın birincil amacı, FMF'li çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında infanıl kolik tanısı alma durumu açısından bir fark olup olmadığını araştırmaktır. İkincil amaçlar ise; FMF'li çocuklarda infanıl kolik tanısı varlığı ile hastalıkla ilgili özellikler ve demografik karakteristikler arasındaki ilişkileri incelemek, infanıl kolik tanısı olan ve olmayan FMF'li çocukların ve değerlendirme sonuçlarını karşılaştırmak ve infanıl kolik tanısı olan ve olmayan

sağlıklı çocukların değerlendirme sonuçlarını karşılaştırmaktı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın dizaynı

Bu çalışma kesitsel gözlemsel türde tasarlandı. Araştırmanın etik kurul onayı Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 22.12.2021 tarih ve 2021/38-26 onay numarası ile alındı. Araştırmaya katılmadan önce tüm katılımcılar yazılı bir bilgilendirilmiş onam imzaladı ve çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü.

Katılımcılar

Araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Araştırmaya uzman çocuk romatoloğu tarafından FMF tanısı almış 1-12 yaş aralığındaki çocukların ve aynı yaş grubundaki sağlıklı kontrollerin anneleri dahil edildi. Araştırmanın sonuçlarını etkileyebilecek, gastroenteral, nörolojik, kardiyak, pulmoner ya da ortopedik ek bir hastalığı olan, farklı bir sistemik hastalığı bulunan ya da son altı ay içinde cerrahi operasyon ya da intraartiküler enjeksiyon öyküsü olan çocukların anneleri araştırmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilmesi gereken katılımcı sayısı; literatürde FMF'li çocuklarda yürütülmüş benzer başka bir araştırma olmadığından; %5 Tip 1 hata oranı, %90 güç ve 0,5 (orta) etki büyüklüğü ön kabulleri ile, G*Power 3.1.9.4 programında önsel (a priori) örneklem büyüklüğü hesaplama bölümü kullanılarak, FMF grubunda 86, kontrol grubunda 86 olmak üzere toplamda en az 172 olarak hesaplandı.

Ölçümler

Hem FMF grubu hem de kontrol grubunun; yaş, cinsiyet bilgileri kaydedildikten sonra FMF grubunun; semptom başlangıcı, kolşisin dozu, ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı öyküsü, artrit varlığı sorgulandı. Ek olarak, her iki grupta yer alan çocukların; doğum kilosu, kaçınıcı çocuk olduğu, ilk altı ay bakan kişi, ek gıda alımı ve anne sütü ile beslenmesi ile ilgili bilgiler kaydedildi. Kolik öyküsü var/yok şeklinde sorgulandı. Her iki grupta anneye ait; yaş,

eğitim durumu, çalışma durumu ve sosyal güvence ile ilgili bilgiler kaydedildi.

İstatistiksel analiz

Araştırmada toplanan verilerin istatistiksel analizi için SPSS 21.0 (SPSS Inc., versiyon 21; IBM, Raleigh, NC) yazılımı kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Normal dağılım; Kolmogorov-Smirnov testi sonuçları, standart sapma değerleri, histogramlar, basıklık, çarpıklık değerleri ve Detrended Q-Q plot grafikleri ile incelendi. Çözümlemede sayımla elde edilen bulgular için sayı ve yüzde dağılımları, ölçümle elde edilen bulgular için normal dağılım durumunda ortalama±standart sapma, normal dağılım olmaması durumunda ortanca (çeyrekler arası aralık [IQR 25/75]) dağılımları sunuldu.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ya da Fisher kesin olasılık testi kullanılırken, sürekli verilerin analizinde parametrik koşullar sağlanmadığından Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız değişkenler arası korelasyon seviyelerinin analizi için parametrik koşullar sağlanmadığından Spearman Sıra Korelasyon Katsayısı kullanıldı. Korelasyon analizi sonucu elde edilen sonuçlar: $>0,90$: mükemmel düzey, $0,90-0,71$: iyi düzey, $0,70-0,51$: orta düzey, $0,50-0,31$: zayıf düzey ve $\leq 0,3$: anlamsız şekilde yorumlandı (11).

BULGULAR

Araştırma 100 FMF tanılı çocuk ve 100 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 200 çocuğun katılımı ile tamamlandı. FMF grubu ve sağlıklı kontrollerin demografik özellikleri, infantil kolikle ilgili ölçüm sonuçları ve grup karşılaştırmalarının ayrıntıları Tablo 1'de yer almaktadır. Analiz sonucunda FMF'li çocuklar ve sağlıklı kontroller arasında; yaş, anne yaşı, annenin eğitim durumu, çocuğun doğum sırası ve ilk altı ay ek gıda alımı ($p < 0,001$) ve ilk altı ay anne sütü ile beslenme ($p = 0,002$) değişkenleri arasında istatistiksel anlamlı fark görülürken, karşılaştırılan diğer açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$, Tablo 1).

Tablo 1. FMF grubu ve sağlıklı kontrollerin demografik özellikleri ve infantil kolikle ilgili sonuçlarının karşılaştırılması

	FMF Grubu (n=100) n/n, n(%) ya da Median (IQR 25/75)	Kontrol Grubu (n=100) n/n ya da Median (IQR 25/75)	p*
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	59/41	46/54	0,66 ^a
Yaş (ay)	138,0 (103,0/174,75)	78,0 (44,3/119,3)	<0,001 ^{b*}
İzlem Süresi (ay)	48,0 (27,0/80,0)	---	---
Semptom Başlangıç Yaşı (ay)	37,0 (24,0/60,0)	---	---
Ailede FMF Öyküsü (Var/Yok)	54/46	---	---
Başlangıç Semptomu: Ateş (Var/Yok)	89/11	---	---
Başlangıç Semptomu: Karın Ağrısı (Var/Yok)	72/28	---	---
Başlangıç Semptomu: Göğüs Ağrısı (Var/Yok)	3/97	---	---
Başlangıç Semptomu: Artrit (Var/Yok)	16/84	---	---
Kolşisin Dozu (mg)	2,0 (2,0/2,0)	---	---
Doğum Ağırlığı (gram)	3225,0 (3000,0/3600,0)	3200,0 (2925,0/3487,50)	0,306 ^b
Annenin Yaşı (yıl)	26,0 (24,0/30,0)	29,0 (25,0/33,8)	<0,001 ^{b*}
Annenin Eğitim Düzeyi			
Okur-Yazar	3 (%3)	4 (%4)	
İlkokul	50 (%50)	15 (%15)	<0,001 ^{a*}
Ortaokul	12 (%12)	4 (%4)	
Lise	27 (%27)	37 (%37)	
Lisans ve lisansüstü	8 (%8)	40 (%37)	
Annenin Çalışma Durumu (Çalışıyor/Çalışmıyor)	16/84	41/59	<0,001 ^{a*}
Kaçıncı Çocuk (İlk/ikinci veya daha sonra)	50/50	61/39	0,155 ^a
İlk altı ay anne sütü ile beslenme (Evet/Hayır)	92/8	76/24	0,002 ^{a*}
İlk altı ay ek gıda alımı (Evet/Hayır)	24/76	46/54	0,001 ^{a*}
İnfanıl Kolik (Var/yok)	45/55	52/48	0,322 ^{a*}

*p<0,05; n: sayı, %: yüzde, IQR 25/75: Çeyrekler arası aralık, FMF: Ailesel Akdeniz Ateşi

a: Ki-Kare testi

b: Mann-Whitney U Testi

FMF grubunda infantil kolik tanısı varlığı ile hastalıkla ilgili özellikler ve demografik karakteristikler arasındaki ilişkilerin incelenmesi sonucunda; annenin yaşı ile infantil kolik varlığı arasında istatistik olarak anlamı negatif yönde bir ilişki tespit edilmesine rağmen,

korelasyonun düzeyi bu ilişkinin “anlamsız” güçte olduğu görüldü ($\rho=-0,218$, $p=0,029$, Tablo 2). Infantil kolik tanısı varlığı ile korelasyon düzeyi incelenen diğer değişkenler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$, Tablo 2).

Tablo 2. FMF grubunda Infantil Kolik varlığı ile hastalıkla ilgili özellikler ve demografik karakteristikler arasındaki ilişkiler

n:100	İnfanatil Kolik (Var/Yok)	p^*
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	-0,182 ϕ	0,069
Yaş (Ay)	-0,09 ρ	0,932
Semptom Başlangıç Yaşı (Ay)	0,104 ρ	0,301
İzlem Süresi (Ay)	-0,022 ρ	0,826
Ailede FMF Öyküsü (Var/Yok)	0,149 ϕ	0,136
Başlangıç Semptomu: Ateş (Var/Yok)	-0,03 ϕ	0,974
Başlangıç Semptomu: Karın Ağrısı (Var/Yok)	0,027 ϕ	0,788
Başlangıç Semptomu: Artrit (Var/Yok)	-0,011 ϕ	0,913
Kolşisin Dozu (mg)	0,088 ρ	0,385
Annenin Yaşı (Yıl)	-0,218ρ	0,029*
Doğum Ağırlığı (Gram)	0,072 ρ	0,475
Annenin Çalışma Durumu (Çalışıyor/Çalışmıyor)	-0,011 ϕ	0,913
Kaçıncı Çocuk (İlk çocuk/ İlk çocuk değil)	-0,181 ϕ	0,072
İlk altı ay anne sütü ile beslenme (Evet/Hayır)	-0,178 ϕ	0,075
İlk Altı Ay Ek Gıda Alımı (Var/Yok)	0,151 ϕ	0,132

* $p<0.05$;

ϕ : Phi Square Test,

ρ : Spearman Korelasyon Katsayısı (ρ),

İnfanatil kolik tanısı olan ve olmayan FMF' li çocukların değerlendirme sonuçlarının karşılaştırılmasına ilişkin ayrıntılar Tablo 3' te sunulmuştur. Analizler sonucunda karşılaştırılan gruplar arasında yalnızca annelerin yaşı açısından anlamlı fark tespit edilirken ($p=0,030$), diğer parametreler açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

İnfanatil Kolik tanısı olan ve olmayan sağlıklı çocukların değerlendirme sonuçlarının karşılaştırılması sonucunda ise çocukların yaş ($p=0,001$) ve ilk altı ay ek gıda alım durumları ($p=0,041$) arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilirken ($p<0,05$), diğer parametreler açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$, Tablo 4).

Tablo 3. İnfantil Kolik tanısı olan ve olmayan FMF'li çocukların değerlendirme sonuçlarının karşılaştırılması

	İnfantil Kolik FMF (n=45) n/n, n(%) ya da Median (IQR 25/75)	İnfantil Kolik Olmayan FMF (n=55) n/n ya da Median (IQR 25/75)	p*
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	31/14	28/27	0,069 ^a
Yaş (ay)	144,0 (97,0/169,0)	135,0 (112,0/177,0)	0,931 ^b
İzlem Süresi (ay)	54,0 (24,0/79,0)	48,0 (30,0/84,0)	0,824 ^b
Semptom Başlangıç Yaşı (ay)	42,0 (27,0/72,0)	36,0 (24,0/60,0)	0,299 ^b
Ailede FMF Öyküsü (Var/Yok)	17/29	26/29	0,136 ^a
Başlangıç Semptomu: Ateş (Var/Yok)	40/5	49/6	0,999 ^c
Başlangıç Semptomu: Karın Ağrısı (Var/Yok)	33/12	39/16	0,788 ^a
Başlangıç Semptomu: Artrit (Var/Yok)	7/39	9/46	0,913 ^a
Kolşisin Dozu (mg)	2,0 (2,0/3,0)	2,0 (2,0/2,0)	0,383 ^b
Doğum Ağırlığı (gram)	3300,0 (3000,0/3650,0)	3200,0 (3000,0/3500,0)	0,473 ^b
Annenin Yaşı (yıl)	25,0 (22,50/29,50)	27,0 (25,0/31,0)	<0,030 ^{b*}
Annenin Eğitim Düzeyi			
Okur-Yazar	1 (%2,2)	2 (%3,6)	
İlkokul	21 (%47,7)	29 (%52,7)	0,773 ^a
Ortaokul	5 (%11,1)	7 (%12,7)	
Lise	15 (%33,3)	15 (%27,3)	
Lisans ve lisansüstü	3 (%6,7)	5 (%9,1)	
Annenin Çalışma Durumu (Çalışıyor/Çalışmıyor)			
	7/38	9/46	0,913 ^a
Kaçıncı Çocuk (İlk/ikinci veya daha sonra)			
	27/18	23/32	0,070 ^a
İlk altı ay anne sütü ile beslenme (Evet/Hayır)			
	39/6	53/2	0,135 ^c
İlk altı ay ek gıda alımı (Evet/Hayır)			
	14/31	10/45	0,132 ^a

*p<0,05; n: sayı, %: yüzde, IQR 25/75: Çeyrekler arası aralık, FMF: Ailesel Akdeniz Ateşi

a: Ki-Kare testi

b: Mann-Whitney U Testi

c: Fisher Kesin Olasılık Testi

Tablo 4. İnfantil Kolik tanısı olan ve olmayan sağlıklı çocukların değerlendirme sonuçlarının karşılaştırılması

	İnfantil Kolik	İnfantik Kolik Olmayan	<i>p</i> *
	Sağlıklı (n=52) n/n, n(%) ya da Median (IQR 25/75)	Sağlıklı (n=48) n/n ya da Median (IQR 25/75)	
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	28/24	18/30	0,101 ^a
Yaş (ay)	64,5 (38,5/104,5)	100,0 (55,5/158,5)	0,001^b
Doğum Ağırlığı (gram)	3100,0 (2900,0/3600,0)	3200,0 (3100,0/3300,0)	0,217 ^b
Annenin Yaşı (yıl)	29,0 (25,0/34,0)	29,0 (25,3/32,0)	0,329 ^b
Annenin Eğitim Düzeyi			
Okur-Yazar	4 (%7,7)	0 (%0)	0,065 ^a
İlkokul	7 (%13,5)	8 (%15,4)	
Ortaokul	0 (%0)	4 (%7,7)	
Lise	18 (%34,6)	19 (%36,5)	
Lisans ve lisansüstü	23 (%44,2)	17 (%32,7)	
Annenin Çalışma Durumu (Çalışıyor/Çalışmıyor)	35/17	24/24	0,079 ^a
Kaçıncı Çocuk (İlk/ikinci veya daha sonra)	24/28	15/33	0,127 ^a
İlk altı ay anne sütü ile beslenme (Evet/Hayır)	38/14	38/10	0,476 ^a
İlk altı ay ek gıda alımı (Evet/Hayır)	29/23	17/31	0,041^a

**p*<0,05; n: sayı, %: yüzde, IQR 25/75: Çeyrekler arası aralık,

a: Ki-Kare testi

b: Mann-Whitney U Testi

TARTIŞMA

FMF'li çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında infantil kolik tanısı alma durumu açısından bir fark olup olmadığının araştırıldığı bu çalışma sonucunda, infantil kolik tanısı konulması açısından gruplar arası anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi. Ek olarak, infantil kolik tanısı olan FMF'li çocuklar ile infantil kolik tanısı olmayan FMF'li çocuklar arasında anne yaşı açısından anlamlı fark olduğu

görüldü. Son olarak, infantil kolik tanısı olan sağlıklı çocuklar ile infantil kolik tanısı olmayan sağlıklı çocuklar arasında ise yaş ve ilk altı ay ek gıda alım durumları açısından anlamlı fark gözlemlendi. İnfantil kolik Rome IV kriterlerinde, "bebeğe bakan kişi tarafından bildirilen, bebekte belirgin bir neden olmaksızın ortaya çıkan, önlenemeyen, çözülemeyen, tekrarlayıcı ve uzun süreli ağlama, huzursuzluk veya sinirlilik dönemleri' olarak tanımlanmasına rağmen 'Kolik' kelime anlamı olarak karın

kökenli anlamına gelmektedir (12). Hastalığın etyolojisinde; artan intraluminal gaz, bağırsak dismotilitesi ve visseral ağrı gibi gastrointestinal mekanizmaların rol oynadığı ileri sürülmüştür, ancak bunların hastalık etyolojisindeki rolleri kanıtlanamamıştır (5, 9). Benzer şekilde, visseral kökenli abdominal ağrı, ishal, psödo obstrüksiyon, perforasyon ve bağırsak dismotilitesini içeren gastrointestinal sistem semptomları klasik FMF başlangıç tablosunda da yer almaktadır (13). Hastalığın tedavisinde sıklıkla kullanılan kolşisinin de gastrointestinal sistem semptomlarının ortaya çıkmasında etkili olabileceği gösterilmiştir (13). Öte yandan, araştırmamızda infantil kolik varlığı açısından FMF' li çocuklar ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bunun nedeni, araştırmaya katılan sağlıklı kontrollerde infantil kolik tanısı sıklığının (%52), literatürde sağlıklı çocuklar için önerilen sıklığa (%10-30) göre daha yüksek olması olabilir. Araştırmaya katılan FMF'li çocuklarda infantil kolik sıklığı %45 olarak tespit edilmiştir ve bu değer de benzer şekilde literatürde sağlıklı çocuklar için önerilen infantil kolik sıklığından yüksektir. Ek olarak, araştırmada infantil kolik ile ilgili bilgilerin hastaların annelerinden retrospektif olarak sorgulanması, infantil kolik sıklığının yüksek bulunmasında etkili olmuş olabilir. Bu nedenle bu konuda daha fazla hasta ve sağlıklı kontrol üzerinde yapılacak prospektif tarama çalışmalarından farklı sonuçlar elde edilebilir.

Araştırmamızda FMF' li çocuklarda infantil kolik varlığı ile ilişkisi incelenen demografik ve klinik parametrelerin hiçbirisi için yeterli güçte anlamlı korelasyon tespit edilememiştir. Bilgimize göre, FMF'e özgü klinik parametreler (semptom başlangıç yaşı, ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı öyküsü, artrit varlığı, kolşisin dozu) ile infantil kolik varlığını inceleyen başka bir araştırma bulunmamaktadır. Sağlıklı çocuklarda demografik özellikler ile infantil kolik varlığının ilişkisini inceleyen araştırmalarda elde edilen veriler ile araştırmamızda elde edilen bulgular ise benzerlik taşımaktadır. Önceki araştırmalarda; infantil kolik ile anne yaşı, anne eğitim durumu, annenin çalışma durumu, anne sütü ile beslenme ve ek gıda alımı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (15, 16). Milidou ve ark. yaptıkları araştırmada düşük doğum ağırlığının infantil kolik riskini

artırabileceğini belirtmiş, ancak bu risk artışı yalnızca çok düşük doğum ağırlığına (<2000 gram) sahip çocuklar için gösterilmiştir (17). Araştırmamızda yer alan FMF tanılı çocuklar arasında yalnızca bir çocuğun doğum ağırlığı 2000 gramın altındayken (1900 gram), kalan 99 çocuğun doğum ağırlıkları 2000 gramın üstünde tespit edildi. Araştırmamızdaki FMF' li grubun neredeyse tamamının görece normal doğum ağırlığına sahip olması, bu değişkenler arasında ilişki tespit edilemeyeşini açıklayabilir.

İnfantil kolik tanısı alan çocukların annelerin %40'ı, anne sütünün içeriğindeki laktozun infantil kolik semptomlarının ortaya çıkmasında ya da şiddetlenmesinde etkili olduğunu düşündüklerini belirtmektedir(18). Araştırmamızda da infantil kolik tanısı alan ve almayan sağlıklı çocukların gıda alışkanlıkları karşılaştırıldığında, infantil kolik tanısı alan çocukların annelerinin, ilk altı ay içerisinde anne sütü dışında ek gıdaya yöneliminin daha fazla olduğunu görülmüş, ancak anne sütüne devam açısından bir fark görülmemiştir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın uzun süredir devam eden, ilk altı aylık dönemde anne sütünün çocuk gelişiminin önemine yönelik çalışmaları bu sonucun ortaya çıkmasında etkili olmuş olabilir (19). Araştırmanın güçlü yanları, FMF ve infantil kolik tanuları arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk araştırma olması ve karşılaştırma için kontrol grubunun bulunmasıdır. Araştırmamızın en önemli limitasyonu ise verilerin retrospektif olarak annelerin beyanı esas alınarak toplanmış olmasıdır. Bu nedenle araştırmanın değişkenleri için elde edilen bilgilerin bir kısmı; seçim yanlılığına, yanlış sınıflandırmaya veya bilgi yanlılığına maruz kalmış olabilir. Ek olarak, araştırma yapılan önsel örneklem büyüklüğü güç hesaplamasına göre yeterli güce sahip olsa da daha önceki araştırmalar retrospektif araştırmaların nadir sonuçlar için prospektif çalışmalara göre çok daha büyük bir örneklem büyüklüğüne ihtiyaç duyabileceğini önermektedir.

Sonuç olarak, araştırmamızda elde edilen sonuçlar ilk altı aylık dönemde infantil kolik tanısı almış olmanın, FMF'i öngörmek için yeterli bir ön tanı olmadığına işaret etmektedir. Araştırmamızda retrospektif yöntemle elde edilen bulguların doğrulanabilmesi için, daha büyük bir

örneklem büyüklüğü ile yapılacak prospektif araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Yılmaz R, Ozer S, Ozyurt H, Erkorkmaz U, Sahin S. Familial Mediterranean fever gene mutations in the inner northern region of Turkey and genotype-phenotype correlation in children. *J Paediatr Child Health*. 2009;45:641-5.
2. Saatçi U, Ozen S, Ozdemir S, et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr*. 1997;156:619-23.
3. Eliakim M, Levy M, Ehrenfeld M. Recurrent Polyserositis: Familial Mediterranean Fever, Periodic Disease. Elsevier/North-Holland Biomedical Press Amsterdam, 1981.
4. Stelmach GE, Teasdale N, Di Fabio RP, Phillips J. Age related decline in postural control mechanisms. *Int J Aging Hum Dev*. 1989;29:205-23.
5. Lucassen PL, Assendelft WJ, van Eijk JT, Gubbels JW, Douwes AC, van Geldrop WJ. Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community. *Arch Dis Child*. 2001;84:398-403. 10.1136/ad.84.5.398
6. Gupta SK. Is colic a gastrointestinal disorder? *Curr Opin Pediatr* 2002;14:588-92. 10.1097/00008480-200210000-00005.
7. Geertsma MA, Hyams JS. Colic--a pain syndrome of infancy? *Pediatr Clin North Am*. 1989;36:905-19. 10.1016/S0031-3955(16)36728-1.
8. Sung V, Cabana MD. Probiotics for colic: is the gut responsible for infant crying after all? *J Pediatr*. 2017;191:6-8. 10.1016/j.jpeds.2017.09.010.
9. Sung V, Pärtty A. Chapter 12 The association between intestinal microbiota and infant crying and behaviour. In: Browne PD, Claassen E, Cabana MD, editors. *Microbiota in health and disease: from pregnancy to childhood*. Wageningen, The Netherlands: Wageningen Academic Publishers; 2016. p. 219-43.
10. Sung V. Infantile colic. *Aust Prescr*. 2018 Aug;41(4):105-110. doi: 10.18773/austprescr.2018.033.
11. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth Analg*. 2018 May;126(5):1763-1768. doi: 10.1213/ANE.0000000000002864.
12. Zeevenhooven J, Koppen IJN, Benninga MA. The new Rome IV criteria for functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2017;20:1-13. <https://doi.org/10.5223/pghn.2017.20.1.1>
13. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *Am J Gastroenterol*. 2003 Dec;98(12):2594-604. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.08784.x.
14. Zengin H, Çınar N, Altınkaynak S. Approach to Infantile Colic Baby. *J Hum Rhythm*. 2016;2:1-5.
15. Talachian E, Bidari A, Rezaie MH. Incidence and risk factors for infantile colic in Iranian infants. *World J Gastroenterol*. 2008 Aug 7;14(29):4662-6. doi: 10.3748/wjg.14.4662.
16. Saavedra MA, da Costa JS, Garcias G, Horta BL, Tomasi E, Mendonça R. [Infantile colic incidence and associated risk factors: a cohort study. *J Pediatr (Rio J)*. 2003 Mar-Apr;79(2):115-22.
17. Milidou, I, Søndergaard, C., Jensen, M. et al. Birth Weight, Gestational Age, and the Risk of Infantile Colic - the Danish National Birth Cohort. *Pediatr Res* 70, 337 (2011). <https://doi.org/10.1038/pr.2011.562>
18. Türkoğlu Ünal E, Bülbül A, Kara Elitok G, Avcı H, Uslu S. Evaluation of the Knowledge Level and Attitude of Mothers About Infantile Colic. *Haydarpaşa Numune Med J* 2021;61(1): 38-44. doi: 10.14744/hnhj.2020.47135
19. <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/A%207.pdf>

Severe Immune Thrombocytopenia in Pregnancy Treated with Eltrombopag. A Case Report.

ELTROMBOPAG TEDAVİSİ ALTINDA OLAN GEBEDE CİDDİ İMMÜN TROMBOSİTOPENİ. BİR VAKA RAPORU.

 Serkan GÜVEN¹,  Hakan AKTUNA¹,  Seval AKPINAR²,  Burhan TURGUT²

¹9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı, İzmir

²Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ

ABSTRACT

Immune Thrombocytopenia (ITP) which is a common, acquired and autoimmune disease is defined as low platelet count secondary to increased platelet destruction or impaired thrombopoiesis by anti-thrombocyte antibodies. Pregnancy-associated thrombocytopenia accounts for 5% of all the cases. Thrombopoietin (TPO) mimetic drugs, such as Eltrombopag, have been used successfully in many patients with ITP; however data on its use in pregnancy is limited. In this report, a case who was followed up with ITP and given Eltrombopag during her pregnancy, cause it could not have been controlled by any other treatment is presented. Enoxaparin therapy was initiated for thromboprophylaxis after the patient's platelet count responded to Eltrombopag treatment. Delivery was carried out by cesarean section. Baby was born with low birth weight and there was not any malformation. Nevertheless, further research is needed to find out whether there is a relationship between Eltrombopag use in pregnancy and low birth weight.

Keywords: Immune Thrombocytopenia (ITP), eltrombopag, pregnancy, low birth weight

ÖZ


İmmün trombositopeni (ITP), hızlanmış trombosit yıkımına ikincil düşük trombosit sayısı veya anti-trombosit antikorları tarafından bozulmuş trombopoez ile tanımlanan yaygın kazanılmış otoimmün bir hastalıktır. Eltrombopag gibi trombopoietin (TPO) -mimetik ilaçlar, ITP si olan birçok bireyde başarıyla kullanılmıştır, ancak gebelikteki kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Bu sunumumuz da ITP tanısı ile takip edilen ve gebeliği esnasında diğer tedavi yöntemleri ile kontrol altına alınamaması nedeniyle eltrombopag verilen bir olgu sunulmuştur. Eltrombopag tedavisine yanıt alınan hastaya tromboproflaksi amacı ile enoxaparin başlanmıştır. Doğum 38. hafta da sectio ile gerçekleştirilmiştir. Düşük doğum ağırlıklı doğan bebekte herhangi bir malformasyon mevcut değildi. Düşük doğum ağırlıklı doğumlar ve eltrombopag kullanımı arasındaki ilişki hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekir.

Anahtar Kelimeler: İmmün trombositopeni (ITP), eltrombopag, gebelik, düşük doğum ağırlığı

Serkan GÜVEN

9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta:serkan.guven@deu.edu.tr

 <https://orcid.org/0000-0001-8933-1081>

Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disease that is characterized by antibody-mediated platelet destruction and diminished platelet production (1). Immune thrombocytopenia occurs in about 1 in 10,000 in the general population (1). Thrombocytopenia can be frequently seen during pregnancy, but ITP is responsible for only 4%-5% of thrombocytopenias seen during pregnancy (2).

Glucocorticoids and intravenous immunoglobulin (IVIG) are used in the treatment of ITP during pregnancy (3). Other treatment options come to the fore in the cases resistant to these conventional treatments, but there are safety problems regarding the use of these treatments during pregnancy. Eltrombopag is an orally used, small molecule, non-peptide TpoR agonist that increases the platelet count. Administration of thrombopoietin receptor (TpoR) agonists is an effective treatment option for non-pregnant patients with ITP. However, studies on its use during pregnancy are limited. Available data from published case reports and postmarketing experience with use in pregnant women are insufficient to assess any drug-associated risks for adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction and developmental toxicity studies, oral administration of eltrombopag to pregnant rats during organogenesis resulted in embryoletality and reduced fetal weights at maternally toxic doses (4-5). Here, we will present a patient who used eltrombopag during the third trimester of her pregnancy and gave birth to a newborn without malformation.

CASE REPORT

A 29-year-old and 16-weeks pregnant woman, who is multigravida, was admitted to our emergency department with epistaxis and petechial rash in her body. In the examinations of the patient, the platelet count was found to be 3,000 u/l. Leukocyte and hemoglobin values were normal. Liver enzymes were not elevated. The coagulation tests of the patient without hemolysis were also evaluated as normal. Therefore, immune thrombocytopenia was considered in the patient. Due to the low platelet count and the high risk of bleeding, methylprednisolone and IVIG treatment at 1 mg/kg equivalent to prednisolone was started urgently. The patient's platelet count increased to

192,000/ μ l and she was discharged with 32 mg/day oral methylprednisolone and followed up. Two weeks later, while the patient was receiving 32 mg/day oral methylprednisolone, the platelet count was found to be 15,000/ μ l in the control CBC and the patient was re-interned and IVIG treatment was applied. The patient's platelet count increased to 88,000/ μ l and she was discharged with 32 mg/day oral methylprednisolone. Three weeks later, while the patient was receiving 16 mg/day oral methylprednisolone, platelet count in the CBC was found to be 1,000/ μ l and she was re-interned again. The patient was given IVIG and discharged while her platelet count was 36,000/ μ l. After one week, the patient's platelet count was 8,000/ μ l and the patient was interned for the fourth time. IVIG treatment was applied again. Her platelet count inclined up to 35,000/ μ l and the patient was discharged but the patient's platelet count dropped back to 1,000/ μ l after one week. Despite the initiation of dexamethasone and IVIG treatment, her platelet count remained between 1000 and 5000/ μ l. Since IVIG and steroid treatment during pregnancy was safer than other drugs used in ITP, IVIG and steroid treatment was repeated. It was not considered in the treatment because the patient was Rh - and had difficulty accessing Anti-D. Splenectomy was planned because there was no response to IVIG and steroid treatment. The patient was consulted to the general surgery and anesthesia departments for splenectomy. It was stated that the operation might have a high risk in terms of surgery and the patient did not give consent to splenectomy. Due to the low platelet count and the need for early response, it was decided to use eltrombopag instead of immunosuppressive drugs such as azathioprine and rituximab by sharing the safety profiles of the drugs with the patient. The patient was informed about eltrombopag treatment. After obtaining informed consent from the patient, eltrombopag was started at 25 mg/day at the 25th week of her pregnancy. Eltrombopag dose was increased up to 50mg/day on the third day of the treatment due to the failure to achieve the desired response. On the fourth day of eltrombopag treatment, the platelet count was observed to exceed 20,000/ μ l. When the platelet count reached 62,000/ μ l, the patient was discharged and followed up on a weekly basis. Eltrombopag is a drug with a high risk of thrombosis, and this risk is higher when the platelet count

is above 100,000 u/l. Therefore, when the platelet value increased above 100,000/ μ l, 60 mg subcutaneous Enoxaparin treatment was started at 28 weeks of gestation for venous thromboembolism prophylaxis. Complete blood count, liver and kidney function tests were followed regularly in clinical follow-ups. She was followed up in the obstetrics and gynecology department in terms of fetal toxicity. The delivery was performed by cesarean section at the 38th week of pregnancy. A healthy baby weighing 2470 grams was born. There was no malformation and the newborn's platelet count were 230,000/ μ l at birth. No complications were observed in the patient or the baby after delivery. Eltrombopag and enoxaparin treatment, which was started for the mother, was continued after delivery.

DISCUSSION

ITP during pregnancy is a clinical condition that should be managed well. Glucocorticoids are often used as initial treatment. IVIG is also a common treatment option (3). Treatment with TpoR agonists is effective, but there is not enough knowledge acquired from studies to clarify the issues with its use during pregnancy. Therefore, it is not recommended for use in pregnancy unless certain conditions develop. Due to possible teratogenicity, to form an international consensus report on the use of TpoR agonists during pregnancy should be studied. Based on our current knowledge, when a woman wishes to get pregnant, she should stop using TpoR agonist and conceive by controlling her platelet count with corticosteroid treatment (5). We do not have a consensus regarding the use of TpoR agonists in patients who do not respond to the treatments used during pregnancy. From this viewpoint, our case has an important place in terms of showing that it can be used in this patient group and guiding clinical observations.

In the case report by Ferreira et al. (6), a case involving eltrombopag administered in the last period of pregnancy, the birth of a baby with low birth weight was reported. In 25 weeks pregnant morbidly obese patient who was diagnosed with pulmonary sarcoidosis, 50mg/day eltrombopag treatment was initiated at the 27th gestational week and corticosteroid treatment was initiated by 120 mg/day to be reduced gradually during the clinical follow-

up, due to the ineffectiveness of the treatments applied before. Enoxaparin was administered to prevent thrombotic events, when the platelet count exceeded 70,000/ μ l in the case. Since the platelet count was 119,000/ μ l on the 15th day of the eltrombopag treatment, the dose of eltrombopag was reduced by 25 mg/day together with 90 mg/day methylprednisolone at 29 weeks of pregnancy. Eltrombopag treatment was stopped due to the platelet count of 346,000/ μ l at the 30th week of gestation. The patient who developed preeclampsia at the 37th week of gestation, gave birth to a 2400 grams baby girl, without any malformation and bleeding disorder. The newborn's platelet count on postpartum day 3 was found to be 282,000/ μ l (6).

In the case of Suzuki N et al., low birth weight was found in the baby of the patient who received eltrombopag treatment before pregnancy and continued to use eltrombopag throughout her pregnancy with her consent. The patient, who received 12.5 mg/day eltrombopag treatment throughout her pregnancy, was admitted with preeclampsia at the 37th week of her gestation. The patient delivered a baby weighing 1670 grams without any malformation by cesarean section. The platelet count of the baby after birth was found to be 418,000/ μ l in the complete blood count (7).

In the case report of Purushothaman et al. (8), 27 years old multigravida woman with known ITP diagnosis was admitted with mucosal bleeding. During the 2-week hospitalization, She did not respond to steroid and immunosuppressive therapy by her 26th week of gestation. Due to the high costs, short duration of action and other potential maternal and fetal side effects of IVIG and anti-D immunoglobulin, it was decided to give TPO-mimetic drug, eltrombopag. After initiating treatment with eltrombopag, the patient's platelet count changed between 30,000/ μ l and 50,000/ μ l. A baby without malformation was born at the 36th weeks of gestation with a weight of 1860 grams, by preterm vaginal delivery (8).

In this study, our priority was to obtain a rapid response to prevent intracranial hemorrhages that may develop. Additionally, we tried selecting the most appropriate treatment by evaluating the risk together with

the patient, considering the patient's wishes, considering the complications that other treatments may cause both on the mother and newborn. Our case had resisted all the treatments used in the previous month and had been hospitalized 4 times. At her last hospitalization, despite conventional treatments her platelet count remained between 1,000-3,000/ μ l. Thus, Eltrombopag was initiated as 25mg/day when the patient's platelet count was 3,000/ μ l, and her platelet count increased to 8,000/ μ l on the third day of treatment. At once, eltrombopag treatment was increased to 50 mg/day. The next day, the platelet count was 62,000/ μ l in complete blood count.

In this study, there was a resistant and profound thrombocytopenia. The patient and baby were in danger of life. Finally, we gave eltrombopag to our patient and we got a rapid response to the treatment. A baby was born without malformation after delivery without any bleeding complications. The baby was born with a low birth weight of 2470 g. Low birth weight was also found in other cases reported concerning eltrombopag use in pregnancy.

In pregnant women with ITP, the preterm birth rate was reported as 8.5% and low birth weight by 1.4% (9). The possibility that preterm birth and low birth weight may accompany should also be considered in pregnant patients with ITP.

It is not known exactly why eltrombopag treatment causes low birth weight. However, it is thought that the passage of blood clot products or eltrombopag through the placenta may be the cause. Eltrombopag treatment in pregnancy has not been sufficiently studied yet, and current cases suggest a relationship between eltrombopag and low birth weight babies. We need a more clinical experience to find evidence of the relationship between low birth weight baby and eltrombopag.

REFERENCES

1. George JN, Woolf SH, Raskob GE. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A guideline for diagnosis and management of children and adults. American Society of Hematology. *Ann Med*. 1998;30:38-44
2. Loustau V, Pourrat O, Mandelbrot L, Godeau B. Immune thrombocytopenia and pregnancy: state of knowledge and unanswered questions. *Rev Med Interne* 2015;36(3):167-72.
3. Sun D, Shehata N, Ye XY. Corticosteroids compared with intravenous immunoglobulin for the treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2016;128(10):1329-35.
4. Gernsheimer T, James AH, Stasi R, How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013;121(1):38-47.
5. González-López TJ, Fernández-Fuertes F, Hernández-Rivas JA, Sánchez-González B, Martínez-Robles V, Alvarez-Román MT, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in persistent and newly diagnosed ITP in clinical practice. *Int J Hematol*. 2017;106:508-16.
6. Ferreira IJMCF, Sousa F, Vasco EM, Areia ALFA, Moura JPAS, CardJ, et al. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018 Oct;47(8):405-408.
7. Suzuki N, Hiraga J, Hariyama Y, Takagi Y, Ohashi H, Kishigami Y, et al. *Int J Hematol*. 2018 Jul;108(1):109-111.
8. Purushothaman J, Puthumana KJ, Kumar A, Innah SJ, Gilvaz S. *Asian J Transfus Sci*. 2016 Jul-Dec;10(2):155-8.
9. Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology. *Br J Haematol*. 1996;95:21-6.

Treatment Management of Leptomeningeal and Brain Metastases as a First Recurrence Site in a Case with Germ Cell Testicular Tumor

İLK NÜKSÜ LEPTOMENİNGEAL VE BEYİN METASTAZI OLAN GERM HÜCRELİ TESTİS TÜMÖRLÜ BİR OLGUDA TEDAVİ YÖNTEMİ

 Sabin GÖKTAŞ AYDIN¹,  Ahmet BİLİCİ¹,  Aşlı ÇAKIR²,  Ömer Fatih ÖLMEZ¹,  Ayşenur CİLA³,  Dilek ÜNAL⁴

¹Medipol Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Medipol Üniversitesi Hastanesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Medipol Üniversitesi Hastanesi, Radyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Medipol Üniversitesi Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Patients with testicular germ cell tumors (TGCT) usually presented with a testicular mass and retroperitoneal lymph nodes metastases, but brain and leptomeningeal metastases are rarely encountered in oncology practice. There are not any proven treatment options for relapsing TGCT with brain or leptomeningeal metastasis. We herein present a rare case of TGCT of brain and leptomeningeal metastasis as a first sign of recurrence with literature review.

Keywords: testicular germ cell tumor, brain metastasis, leptomeningeal metastasis

ÖZ

Testiküler germ hücreli tümör (TGCT) olan hastalar genellikle testis kitlesi ve retroperitoneal lenf nodu metastazları ile başvururlar ancak onkoloji pratiğinde beyin ve leptomeningeal metastazlara nadiren rastlanır. Beyin veya leptomeningeal metastazlı TGCT'nin tekrarlaması için kanıtlanmış herhangi bir tedavi seçeneği yoktur. Biz burada nadir görülen bir beyin ve leptomeningeal metastazlı TGCT olgusunu literatür taraması ile birlikte ilk rekürrens belirtisi olarak sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: testis germ hücreli tümör, beyin metastazı, leptomeningeal metastaz

Sabin GÖKTAŞ AYDIN

Medipol Üniversitesi hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Eposta: drsbingoktas@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-0077-6971>

Central nervous system (CNS) metastases occur in approximately 1 percent of men with testicular cancer at the time of diagnosis, and between 0.4 and 4 percent subsequently develop brain metastases (1,2). Nevertheless, leptomeningeal metastasis of testicular germ cell tumors (TGCT) is very rare (3). Herein, we report an unusual case with leptomeningeal metastasis as a first sign of recurrence and a rare treatment schedule to contribute to the literature.

CASE

42-year-old men achieved complete response after front line treatment for metastatic TGCT. He presented with the complaint of hearing loss, imbalance and urinary incontinence. While the systemic disease was under control, tumor markers were elevated as follows: β -HCG: 113.9 mU/l and AFP: 19.73 IU/ml. Brain MRI revealed newly developed parenchymal and perineural metastasis associated with the 7th cranial nerve and leptomeningeal metastasis was also found in the spinal MRI (Figure 1,2) and FDG-PET/CT scan.

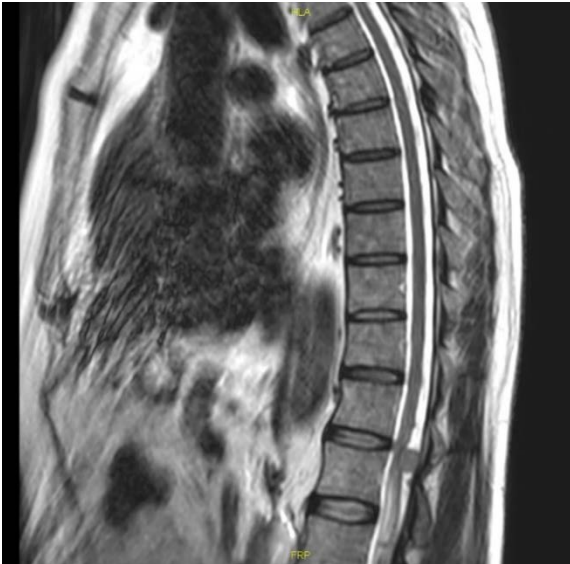


Figure 1: Contrast enhanced T1-weighted image shows right IAC (White arrow), left Vth nerve (White arrow) and right PCA (white small arrow) leptomeningeal metastasis.

Figure 2.

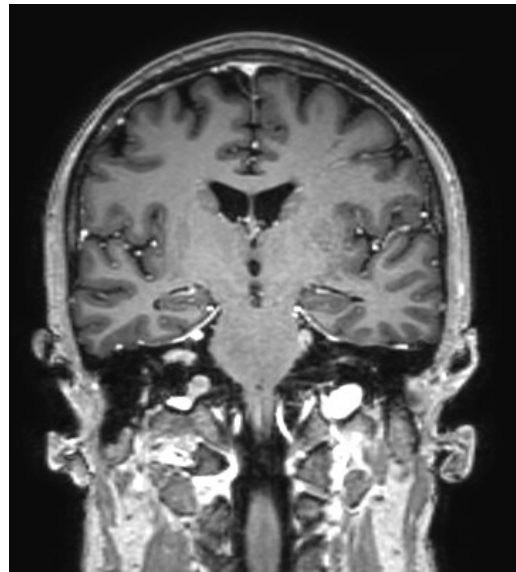


Figure 2: Coronal T2-weighted image shows one of the intradural extramedullary metastasis(arrow) displacing the spinal cord.

Figure 3, Coronal and sagittal FDG-PET/CT images shows leptomeningeal involvement with FDG uptake in spinal cord. Histopathological images of the biopsy taken from the brain lesion to confirm the diagnosis of germ cell tumor metastasis are shown in Figures 4,5 and 6.

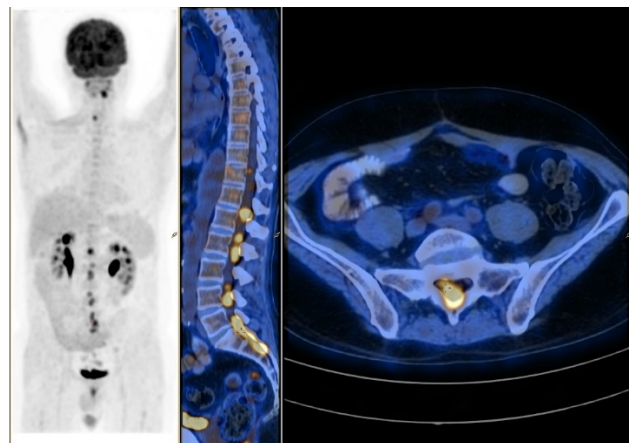


Figure 3: Coronal and sagittal PET/CT images shows leptomeningeal involvement with FDG uptake in spinal cord.

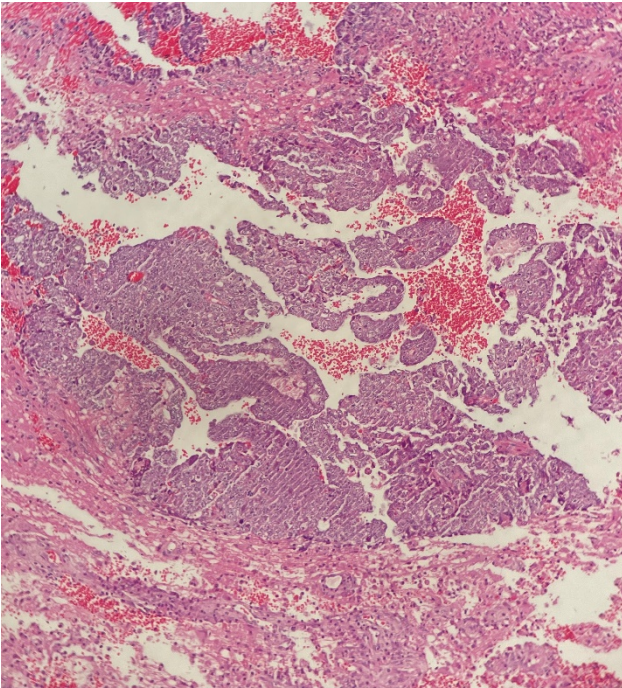


Figure 4: Large, epithelioid malignant tumor with prominent nucleoli showing in solid and papillary growth patterns; and adjacent glial tissue (HEx40)

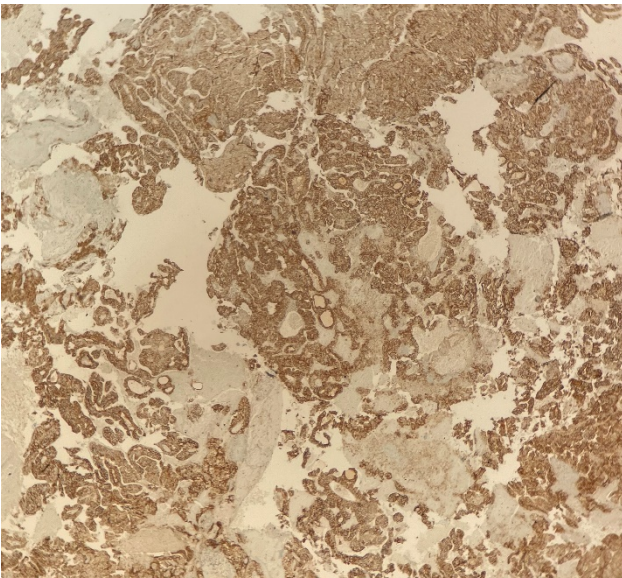


Figure 5: Most tumor cells express cd30, which indicates the embryonal carcinoma component (CD30 x100)

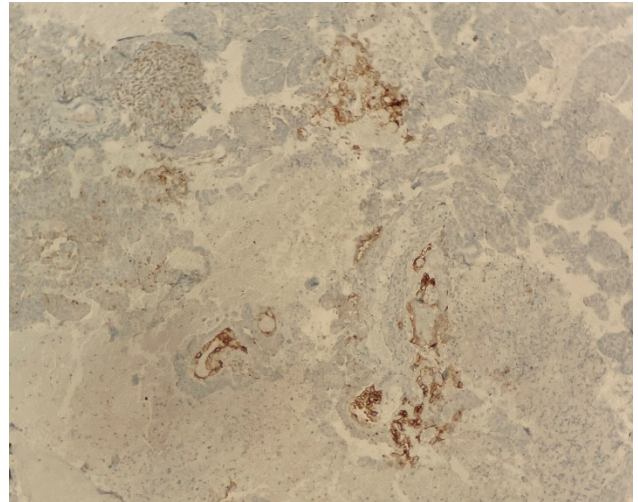


Figure 6: Glypican3 expression in yolk sac tumor component (Glypican X100)

Whole brain radiation therapy (WBRT) and whole spinal neuroaxis RT were administered. After three months systemic progression occurred and he treated with three courses of paclitaxel, ifosfamide and cisplatin (TIP) chemotherapy as salvage regimen, and then he underwent of autologous hematopoietic progenitor cells transplantation because of good response to RT and systemic chemotherapy. After transplantation complete radiological response was found. Also, tumor markers were within the normal limits. While the patient was routinely followed-up, he was hospitalized in February 2021 due to poor general condition and CMV infection. Fourteen months after brain and leptomeningeal metastasis, he died due to infection and disease progression.

DISCUSSION

Initial management of advanced TGCTs is based on the risk stratification (4). Metastatic seminomas are classified as either good or intermediate risk based upon whether metastases to organs other than the lungs or lymph nodes are present. On the other hand, non-seminomatous TGCTs are divided into good-, intermediate-, and poor-risk categories (3). For men with intermediate or poor risk, despite there is no data regarding the right number of chemotherapy cycle, four cycles of BEP regimen is usually the standard of care (4).

Brain and leptomeningeal metastasis are very rare but they are poor risk factor and their optimal treatment approach could not be clearly shown in patients with TGCTs. The treatment options include resection and/or RT and chemotherapy. In a report 228 of 523 patients with TGCT had brain metastasis at diagnosis, and 295 patients relapsed with brain metastasis and the primary tumor site was testis (83.1%) and most patients with brain metastasis died within first year (2). In our case, we initially preferred WBRT and whole spinal neuroaxis RT rather than chemotherapy because of systemic disease was under control and to gain quickly respond to neurological symptoms. Similarly to literature, patient's survival after brain metastasis occurred was 14 months.

High-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell transplantation is an option for relapsed TGCTs. Kalra et al reported 19 relapsed TGCT patients with brain metastasis who treated with high-dose chemotherapy and/or local management, and 11 patients (44%) were alive at a median follow-up of 2 years (5). We used also stem cell transplantation after TIP regimen as salvage chemotherapy, in our patient.

Despite the brain metastasis, development of leptomeningeal metastasis is very rare, and there are just one pediatric case in the literature (6). A 9-year-old male patient was diagnosed with a germ cell tumor in the pineal gland and remission was achieved after chemoradiotherapy. One month after the completion of radiotherapy, a 1.3 cm mass was detected, and serum tumor markers also increased in follow up. Despite radiotherapy, high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation the patient died after three months of treatment (6).

In the literature, there is no similar case of TGCT recurring with brain and leptomeningeal metastasis as a first site of recurrence. Patients with brain metastases are also very few. In patients with TGCT under follow-up who had neurological complaints, brain and/or leptomeningeal metastases should be kept in mind in differential diagnosis of elevated tumors markers and neurological symptoms. Thus our case contributes to the literature with its treatment modality and imaging as a unusual relapsed TGCT.

Written informed consent was obtained from the patient. There is no conflict of interest.

REFERENCES

1. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-staging-of-testicular-germ-cell-tumors>
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:7.
3. Feldman, D.R., Lorch, A., Kramar, A. et al. Brain Metastases in Patients With Germ Cell Tumors: Prognostic Factors and Treatment Options—An Analysis From the Global Germ Cell Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2016.34, 345–351. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.7000>.
4. Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial. *Cancer* 2003; 97:1869.
5. Kalra, M., Adra, N., Hanna, N., Abonour, R., Einhorn, L.H., 2020. High-dose chemotherapy plus peripheral blood stem cell transplantation for patients with relapsed germ cell tumors and active brain metastases. *Cancer* 126, 1202–1207. <https://doi.org/10.1002/cncr.32628>.
6. Jeong YB, Wang KC, Phi JH. et al. A Case of Nongerminomatous Germ Cell Tumor with Fulminant Course Concomitant Leptomeningeal Metastasis Brain Tumor *Res Treat* 2016;4:21-25. <http://dx.doi.org/10.14791/btrt.2016.4.1.21>

Marfan Sendromu Hastada Non-Koroner Sinüs Valsalvanın Dev Anevrizması

GIANT ANEURYSM OF NON-CORONARY SINUS OF VALSALVA IN A PATIENT WITH MARFAN SENDROM

 Emre ÖTEYAKA¹,  Gizem SARI²,  Mehmet Turan BASUNLU²,  Mustafa Özer ULUKAN¹,
 Atalay KARAKAYA¹,  Amir AGHAYEV¹,  Yılmaz YOZGAT²,  Abdullah ERDEM²,  Murat UĞURLUCAN¹,  Halil TÜRKÖĞLU¹

¹Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Valsalva sinüslerinin anevrizmaları, aort anulusu ile sinotübüler bileşke arasındaki aort kök bölgesinin dilatasyonu olarak tanımlanır. Valsalva sinüsünün izole anevrizmaları nadir görülen kardiyovasküler patolojilerdir. Sinüs valsalva anevrizması, konjenital veya edinsel kökenli olabilir. Konjenital, özellikle bağ dokusu bozukluklarına sekonder ve konjenital kardiyak defektlerle birlikte görülebilir. Edinsel anevrizmalar ise enfeksiyonlara ve travmaya sekonder olarak oluşabilir. Küçük boyutlu rüptüre olmamış anevrizmalar cerrahi müdahalesiz takip edilebilirken bunun dışındaki tüm hastalarda müdahale gerekir ve cerrahi altın standart tedavi yöntemidir.

Bu yazıda, aort yetmezliği ile birlikte non-koroner valsalva sinüsünün dev anevrizması olan ve uygun tedavisi yapılan 12 yaşında Marfan sendromlu hasta anlatılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Aort, Non-Koroner sinüs, Anevrizma, Marfan Sendromu, Cerrahi tedavi.

ABSTRACT


Aneurysms of the sinuses of Valsalva are defined as dilatation of the aortic root region between the aortic annulus and the sinotubular junction. Isolated aneurysms of the sinus of Valsalva are rare cardiovascular pathologies. Sinus valsalva aneurysm may be of congenital or acquired origin. It can occur congenital, secondary to connective tissue disorders or in association with congenital cardiac defects. Acquired aneurysms may occur secondary to infections and trauma. Small-sized unruptured aneurysms may be followed without surgical treatment; however, surgery may be required in all other patients and surgery is the gold standard treatment method.

In this article, a 12-year-old patient with Marfan syndrome who had aortic regurgitation and giant aneurysm of the non-coronary sinus of Valsalva and was treated appropriately will be presented.

Keywords: Aorta, Non-Coronary sinus, Aneurysm, Marfan Syndrome, Surgical Treatment

Emre ÖTEYAKA

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, İstanbul
E-posta: eoteyaka@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-5889-2257>

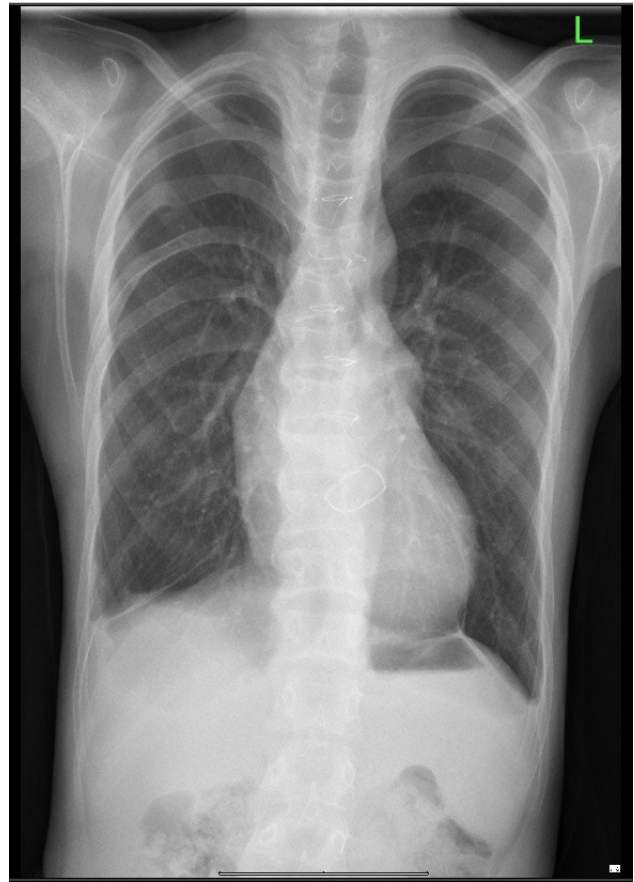
Aort sinüsleri, aortun sistol sırasında koroner arterleri tıkamadan açılmasını sağlayan keselerdir. Aort kapağının 3 sinüsü vardır ve koroner arterlere göre isimlendirilirler: Valsalva'nın sağ, sol ve koroner olmayan sinüsleri (1). Aort damarında anevrizma geliştiği gibi nadir de olsa valsalva sinüslerinde genişleme ve anevrizma oluşabilmektedir. Anevrizmalar valsalva sinüslerinden herhangi biriyle sınırlı olabilir ya da birkaç valsalva sinüsünü kapsayabilir. Etiyolojiye bakıldığında, valsalva sinüsü anevrizmaları konjenital, bağ dokusu bozukluklarına sekonder ve konjenital kardiyak defektlerle birlikte görülebilir. Edinsel anevrizmalar ise daha çok enfeksiyonlara ve travmaya sekonder olarak kazanılmış patolojilerdir. Küçük boyutlu rüptüre olmamış anevrizmalar cerrahi müdahalesiz takip edilebilirken bunun dışındaki tüm hastalarda sinüs valsalva anevrizmaları müdahale gerektirir ve cerrahi altın standart tedavi yöntemidir (2).

Bu yazıda, Marfan sendromlu hastada non-koroner valsalva sinüsünün dev anevrizması ile baş vuran hastayı ve tedavi stratejimizi sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

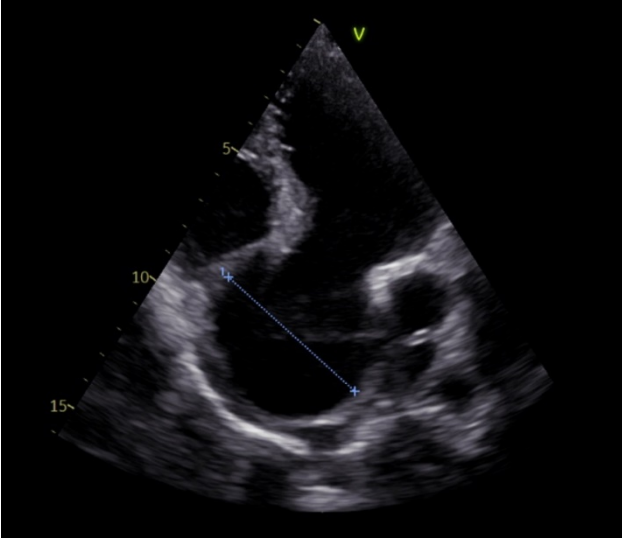
Tanısı konulmuş Marfan sendromu 12 yaşındaki erkek hasta aort yetersizliği nedeniyle takip edilmektedirken aort yetersizliğinin artması ve hastanın nefes darlığı şikayetlerinin gelişmesi üzerine tarafımıza yönlendirildi. Hikayesinde 2011 yılında, 2 yaşındayken ileri mitral yetmezliği nedeniyle mitral ring annuloplasti operasyonu mevcuttu. Ailede sadece annesine Marfan Sendromu teşhisi koyulmuştu ve takip edilmekteydi. Hem hastada hem de annesinde yapılan genetik araştırmada Fibrillin-1 gen defekti saptanmıştı. Fizik muayenede Marfan Sendromu'nun tipik fenotipik özellikleri (tipik yüz görünümü, yüksek damak, dişlerde çarpıklık, uzun alt ekstremiteler, parmaklarda araknodaktili, pektus ekskavatum, pektus karinatum, kifoskolyoz ve inferior lens subluksasyonu) ile birlikte aort yetmezliğini işaret eden en iyi sol 3. interkostal aralıkla duyulan birinci kalp sesinde zayıflama, ikinci kalp sesinden sonra başlayan, diastolik, dekresendo tarzında üfürüm ve mitral stenozunu düşündüren sertleşmiş 1. kalp sesi, 2. kalp sesinin açılma sesi oskültasyon bulguları saptandı. Medikal tedavi olarak sadece günde tek doz 50

mg metoprolol kullanılmaktaydı. Anjiyotensin reseptör blokerleri de hastanın tedavisine eklenmeye çalışılmış ancak hastanın günlük aktivitelerini bile idame ettiremeyecek şekilde hipotansif seyretmesi üzerine tedaviden çıkarılmıştır. Hasta 31,8kg kiloydu ve 159 cm boyundaydı. Vücut yüzey alanı 1,19 m² hesaplandı. Kalp hızı 96/dk ve tansiyonu 110/30mmHg ölçüldü. Akciğer grafisinde kardiyotorasik indeks artmıştı ve 2011 yılında geçirmiş olduğu mitral kapak operasyonuna ait mitral ring ile birlikte sternum kapama telleri görülmekteydi (**Resim 1**).



Resim 1: Hastanın akciğer grafisi. Artmış kardiyotorasik indeks, geçirmiş olduğu mitral kapak operasyonuna ait mitral ring ile birlikte sternum kapama telleri görülmekte.

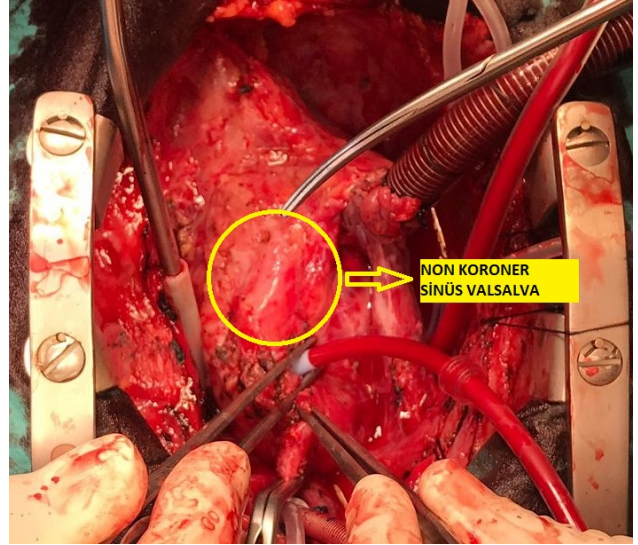
Ekokardiyografi ile değerlendirilen hastada non-koroner sinus valsalva anevrizması [En geniş yerinde 61 mm (z skoru + 9,59) ölçüldü] (Resim 2), orta-ileri aort yetersizliği, orta mitral darlığı, hafif mitral yetersizliği saptandı.



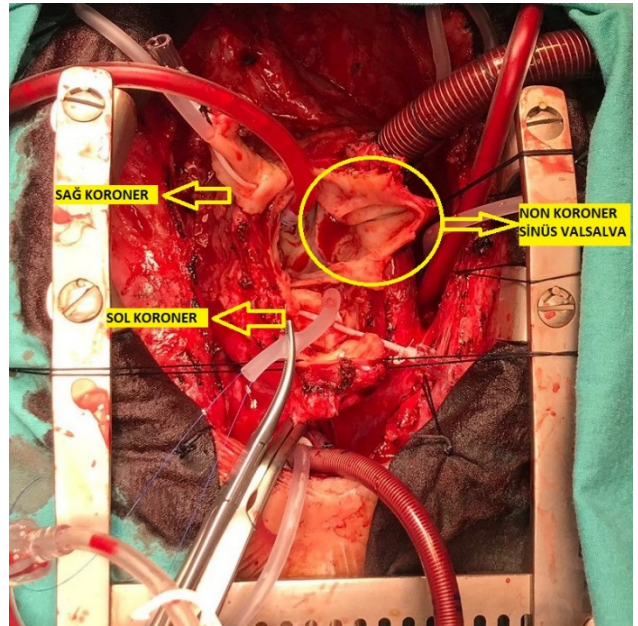
Resim 2: Hastanın ekokardiyografisi. Ekokardiyografide dev non-koroner sinüs valsalva anev-rizması görülmekte.

Ekokardiyografide interventriküler septum diyastol sonu çapı 9 cm (z skor + 2,41), sol ventrikül posterior duvar diyastol sonu çapı 9 mm (z skor +3,23), sol ventrikül diyastol sonu çapı 49 mm (z skor +2,91) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %55 olarak bulundu.

Kardiyoloji ve kalp damar cerrahisi konyesinde detaylı olarak değerlendirilen hasta için, mevcut kollajen doku hastalığı da göz önünde bulundurulduğunda non-koroner sinüs valsalva anevrizması ve aort yetersizliğinin tedavisi ve ileride gelişebilecek aort anevrizmasını engellemek amacıyla hastaya "Bentall de Bono" operasyonu planlandı. Mitral kapağa müdahale edilmesine gerek olmadığına karar verildi. Hasta ve yakınlarına işlem ile ilgili detaylı bilgi verildikten ve onamları alındıktan sonra hastaya operasyon planlandı. Standart redomedian sternotomi sonrası distal aortik ve "two stage" kanülasyonla kardiopulmoner bypassa geçildi. Aortik kross klemp koyulduktan sonra aortotomi yapıldı ve osteal kan kardiyoplejisi verilerek kardiyak arrest sağlandı. Non-koroner valsalva sinüsünün ileri derecede dilate olduğu görüldü (Resim 3a, b).



Resim 3a: Peroperatif non-koroner sinüs valsalva anevrizması, aortotomi öncesi.



Resim 3b: Peroperatif non-koroner sinüs valsalva anevrizması, aortotomi sonrası.

Aort kapak rezeke edildi. Koroner arterler buton olarak hazırlandı. 25 numara St. Jude (St. Jude Medical Inc. , St. Paul, Minnesota, ABD) mekanik kapak ve No: 28 dakron greft (JO-TEC GmbH, Lotzenäcker 23D, 72379, Hechingen, DE) ile kapaklı kondüit hazırlandı.

Kon-duit aort köküne tek tek pledgetedli Ti-Cron sütürlerle implante edildi. Her iki koroner buton grefte uygun pozisyonlara anastomoz edildi. Greftin distal anastomozu arkus aortaya uç uca yapıldı. Sorunsuz bir şekilde sonlandırılan operasyonda toplam kros klemp süresi 86 dk ve kardiyopulmoner bypass süresi 108 dk idi. Hasta iyi şartlarda yoğun bakım ünitesine alındı, 8 saat sonra ekstübe edildi. Ertesi gün servise çıkarılan hasta post-operatif 6. günde taburcu edildi. Hasta operasyondan sonra yaklaşık 6 aydır sorunsuz olarak takip edilmektedir.

TARTIŞMA

Valsalva sinüslerinin anevrizmaları, aort anulusu ile sinotübüler bileşke arasındaki aort kök bölgesinin genişlemesi olarak tanımlanabilir (1). Sinüslerin çapları yaşa ve cinsiyete göre değişir; ancak erkeklerde vücut yüzey alanı için ayarlanmış kabul edilen üst sınırlar 4 cm, kadınlarda 3,6 cm'dir (3). Anatomik olarak sol koroner sinüs, mitral duvarın ön yaprağına ve sol ventrikül serbest duvarına yakındır. Sağ koroner sinüs, interventriküler septum ve sağ ventrikülün üzerindedir. Koroner olmayan sinüs, interventriküler septumun üzerinde, hafifçe ön mitral yaprakçık üzerinde ve serbest olarak transvers sinüs üzerinde yer alır (4).

Valsalva sinüs anevrizmalarının çoğu konjenitaldir ve sıklıkla Marfan sendromu, Ehler Danlos sendromu veya bağ dokusu bozukluklarına ikincildir. Edinsel anevrizmalar, bakteriyel endokardit, sifilitik veya tüberküloz enfeksiyonları gibi sinüsleri etkileyen enfeksiyöz ajanlardan kaynaklanabilir. Göğüs travması, iyatrojenik nedenler veya ateroskleroza sekonder medial nekroz diğer edinilmiş etiyojilerdir. Otopsi serilerine göre sinüs valsalva anevrizmalarının tahmini insidansı %0,09'dur (3). Konjenital etiyojide görülme sıklığı artar ve %0,1-3,5 arasında değişir (5). Patoloji azalan sıklıkta sırasıyla sağ koroner sinüsü, koroner olmayan sinüsü ve sol koroner sinüsü etkiler. Erkekler kadınlardan 4 kat daha sık etkilenir (3). Hastamız, non-koroner sinüs valsalvada 6,1 cm çapında anevrizma tanısı konan 12 yaşında bir erkekti.

Marfan sendromu fibrillin geninde defekt sonucu gelişir ve kas-iskelet, kardiovasküler sistem ve oküler sistemde kollajen yapı ve fonksiyonlarındaki defekt sonucu çeşitli özellikler gösterir. Çoğunlukla aorta, pulmoner arter,

karotid ve splenik arter gibi büyük damarlarda belirti verir. Duvardaki kronik diseksiyon ve intimanın transvers yırtıkları sonucu tüm aort boyunca genişleme veya sakküler anevrizmaya neden olur. Aortadaki olay çoğunlukla sinüs valsalvadan başlayıp trunkus brakiosefalikusta sonlanır. Marfan sendromlu hastalar kardiovasküler anormallikler açısından 3. ve 4. dekatlara kadar asemptomatiklerdir. Bu dönemden sonra hastalarda akut veya kronik aort diseksiyonu, mitral kapak prolapsusu ve aritmilerle beraber konjestif kalp yetmezliği görülebilir.

Pyeritz ve McKusick, ve Spangler çalışmalarında saptadıkları kardiyak belirtiler ve bunların görülme sıklıklarını detaylı olarak yayınlamışlardır. Olguların 2/3'ünde mitral valv prolapsusu belirtilerinin hakim olduğu mitral ve aortik yetmezlik belirtileri vardır (6). Bizim olgumuzda mitral kapak yetmezlik bulgusu hasta henüz 2 yaşındayken ortaya çıkmış, operasyon gerektirmiş, 12 yaşındayken hastada non-koroner sinüs valsalva anevrizması ile birlikte ileri aort yetmezliği saptanması üzerine hasta ikinci kere opere edilmiştir. Mitral kapak tamiri sırasında uygulanan teknik, kullanılan ring materyali ve ring ölçüsünün hastanın uzun süre asemptomatik ve sorunsuz seyretmesi ve hatta ikinci operasyonu sırasında mitral kapağa müdahale gerektirmemesi açısından önemli olduğu düşünülmüştür. Ancak zaman içerisinde ortaya çıkan aort kök patolojisi ile ilk operasyonu arasında bir ilişki kurulamamış, Marfan sendromunun doğal seyrinde gelişen bir hastalık olduğuna kanaat getirilmiştir. Tedavisinde olan metoprololün de anevrizma gelişiminin önlenmesine çok fazla da etkisinin olmadığı görülmüştür.

Patoloji ilk olarak 1840 yılında Thurnam tarafından tarif edilmiştir. Valsalva sinüs anevrizması olan hastaların çoğu genellikle asemptomatiktir veya nefes darlığı, çarpıntı ve göğüs ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlara kliniğe başvurabilirler. Diğer semptomlar aritmi, kalp bloğu, anevrizma kesesinde tromboembolik komplikasyonlara yol açan trombüs oluşumu, iskemik kalp hastalığına yol açan koroner kompresyon veya çok sık aort yetersizliği olabilir.

Sağ ve non-koroner sinüs anevrizmalarının yırtılması genellikle sağ atriyum veya sağ ventriküle doğru olur ve soldan sağa şant ve sağ kalp yetmezliğine yol açar. Rüptüre anevrizmaları olan hastalar sıklıkla akut başlangıçlı dispne, egzersiz intoleransı ve konjestif kalp yetmezliği ile başvururlar (4). Marfan sendromu teşhisi ile daha önce mital kapak onarımı geçiren ve rutin olarak takip edilen hastamızda zaman içinde artan nefes darlığı şikayetleri için yapılan detaylı ekokardiyografi incelemesi ile ileri aort yetmezliği ve non-koroner sinüs valsalva anevrizması nedeniyle "Bentall de Bono" operasyonu başarıyla gerçekleştirilmiştir.

Sinüs valsalva anevrizmalarının tanısında çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Ekokardiyografi, aort sinüslerinin boyutları ve varsa kapak patolojisi hakkında bilgi verir. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme altın standart tanı aracı olarak kabul edilmektedir; ancak çoğu durumda gerekli değildir. Koroner ateroskleroz açısından yüksek riskli hastalarda konvansiyonel koroner anjiyografi gerekebilir; aksi takdirde, modern bilgisayarlı tomografi anjiyografisi, mevcut çağdaki koroner patolojileri açıkça ortaya koymaktadır (3). Bizim olgumuzda ilk inceleme aracı olarak ekokardiyografi tercih edilmiştir. Sonrasında, tarafımıza sevk eden dış merkezde kardiak kateterizasyon yapılmış ve anjiyografide ileri aort yetersizliği ile birlikte çok geniş sinüs valsalva anevrizması görülmüştür. Kliniğimizde hastanın ekokardiyografisi tekrarlanmış ve mevcut tetkikler yeterli görülmüştür. Ayrıca patolojinin daha detaylı değerlendirilmesi amacıyla bilgisayarlı tomografiye gerek duyulmamıştır.

Sinüs valsalva anevrizmasının ilk başarılı onarımı 1957'de Lillehei tarafından yapılmıştır (7). Sinüs valsalva anevrizmalarında rüptür durumunda endovasküler kapama cihazları ile umut verici sonuçlara rağmen, cerrahi altın standart tedavi yöntemidir (3). Rüptür ve kalp yetmezliği olan hastaların ameliyata kadar stabilizasyonu için medikal tedavi başlatılır. Anevrizma rüptürü durumunda, rüptür sol-sağ şant nedeniyle akut başlangıçlı konjestif kalp yetmezliğine yol açabileceğinden hastalar hızlı bir şekilde tedavi için değerlendirilmelidir. Ventriküler septal defekt veya aort yetersizliği durumunda da cerrahi endikedir. Diğer cerrahi endikasyonlar

anevrizmaların boyutuna bağlıdır ve 5,5 cm'den büyük anevrizmalarda, biküspit aort kapağında 5 cm'de, bağ dokusu bozukluklarında 4,5 cm'de ve yıllık anevrizma büyüme hızı 0,5 cm'den fazla olan hastalarda cerrahi endikedir (3). Çocukluk çağına ise bu endikasyonlar ile ilgili halen kabul görmüş endikasyonlar net değildir ve hastalar bireysel olarak değerlendirilmektedir. İnfektif endokardit profilaksisi, vaskülit sendromları, hipertansiyon, ritim bozuklukları ve iskemik kalp hastalığı gibi anevrizmanın etiolojisine karşı da medikal tedavi gereklidir (8). Hastamızda sinüs valsalva anevrizmasının en geniş çapı 6,1 cm idi. Ayrıca hastamızda Marfan sendromu mevcuttu. Bu durumda hastamıza cerrahi tedavi önerdik. Operasyon sırasında anevrizma duvarının incelendiğini gözlemledik. Marfan sendromu olması nedeniyle hastamızda sinüs valsalva anevrizması onarımı yerine, ileride gelişebilecek asendan aort anevrizması için de profilaktik tedavi olması amacıyla "Bentall de Bono" prosedürü uyguladık.

Cerrahi tedavinin amacı, normal aort kapak fonksiyonları ile aort kökü geometrisini korumaktır (9). Küçük anevrizmalar için primer onarım uygulanabilir; ancak daha büyük olgularda rezeksiyon ve yama onarımı tercih edilir. Olguların %30-50'sinde hastalığa aort yetersizliği eşlik ettiği için aort kapak değiştirme oranı düşük değildir (3). Varsa ek patolojiler de ameliyat sırasında tedavi edilir. Hastamızda ameliyat öncesi EKO ile saptanan orta önemli derecede aort yetersizliği vardı. "Benthall de Bono" ameliyatı ile aort yetersizliği düzeltildi.

Sonuç olarak sinüs valsalva anevrizmaları nadirdir ve büyük boyutlu anevrizmalarda komplikasyon ve ölümü önlemek için tedavi endikedir. Aort kökü geometrisini ve kapak fonksiyonlarını korumaya yönelik cerrahi, tedavinin ana hedefleridir; ancak, mümkün olmadığında ve özellikle bizim hastamızda da olduğu gibi kolajen doku hastalıkları varlığında aort kökü replasmanı ve hatta asendan aort replasmanı gerekebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. De Paulis R, Salica A. Surgical anatomy of the aortic valve and root-implications for valve repair. *Ann Cardiothorac Surg.* 2019 May;8(3):313-321.
2. Ugurlucan M, Yildiz Y, Guler E, Ulukan MO, Oztas, DM, Ata EC, Turkoglu, H. (2019). Giant aneurysm of the non-coronary sinus of valsalva. *Brazilian journal of car-diovascular surgery*, 35, 589-590.
3. Weinreich M, Yu PJ, Trost B. Sinus of valsalva aneurysms: review of the literature and an update on management. *Clin Cardiol.* 2015;38(3):185–189. doi: 10.1002/clc.22359.
4. Vural KM, Sener E, Taşdemir O, Bayazit K. Approach to sinus of valsalva aneurysms: a review of 53 cases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(1):71–76. doi: 10.1016/s1010-7940(01)00758-8.
5. Sharma A, Yedlapati N, Bob-Manuel T, Woods T, Donovan D, Ibebuogu UN. Sponta-neous rupture of sinus of valsalva aneurysm presenting as perivalvular hematoma. *J Cardiovasc Echogr.* 2018;28(3):201–203. doi: 10.4103/jcecho.jcecho_6_18.
6. Erk MK, Yüksel M, Marfan Sendromu. *Ondokuzmayıs Üni. Tıp Fak. Derg.* 1988;5(4):557-567
7. Mayer ED, Ruffman K, Saggau W, et al: Ruptured aneurysms of the sinus of Valsalva. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 81-85.
8. Sridhar GS, Sadiq MA, Ahmad WA, Supuramaniam C, Watson T, Abidin IZ, et al. Unruptured sinus of valsalva aneurysm with right ventricular outflow tract obstruction and supracristal ventricular septal defect: a rare case. *Tex Heart Inst J.* 2015;42(5):462–464. doi: 10.14503/THIJ-14-4483.
9. Abralov K, Alimov A. Short-term results of sinus of valsalva aneurysm repair. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2017;8(1):13–17. doi: 10.1177/2150135116673809.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Mesleksel Değerler ve Etik Eğitimi (1997-2019)

PROFESSIONAL VALUES AND ETHICS EDUCATION AT DOKUZ EYLUL UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE (1997-2019)

 Ahmet Can BİLGİN¹,  Sema ÖZAN²,  Cemal Hüseyin GÜVERCİN¹  Salih Semih ŞEMİN¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Tıp fakültelerinden, sağlık alanına ve toplum sağlığının gelişimine katkı sunma sorumluluğunu alan, sağlık hakkını, mesleksel değerleri savunan hekimler yetiştirmesi beklenmektedir. Bu kapsamda ele alındığında, mezuniyet öncesi tıp eğitiminde öğrencilere, mesleksel değerler ve tıbbi etik ile ilgili hedeflerin kazandırılması önemlidir. Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Tıp Fakültesi 1996'da, mezuniyet öncesi tıp eğitimi programında köklü bir değişiklik yaparak aktif eğitim sistemine geçiş kararı almıştır. Aktif eğitime geçişle birlikte fakültede Mesleksel Değerler ve Etik (MDE) eğitimi geliştirilmiş, bilimsel dayanaklar, kılavuzlar, geri bildirimler ışığında güncellenerek sürdürülmüştür. Bu eğitimlerde öğrencilerin mesleksel değerleri öğrenmesi ve içselleştirmesi, meslek yaşamında karşılaştıkları etik sorunları tanıması, sorunun tıbbi, sosyal ve yasal boyutlarını da dikkate alarak çözüm seçeneklerini değerlendirmesi ve iyi hekimlik değerlerini koruyan kararlar verebilme yetkinliğini kazanması hedeflenmiştir. MDE eğitiminin hedefleri mezuniyet öncesi tıp eğitiminin tüm yıllarına entegre edilmiştir. Bu yazının amacı DEÜ Tıp Fakültesi'nin aktif eğitime geçişi ile birlikte geliştirilen ve 2019 yılına dek yürütülen Mesleksel Değerler ve Etik Eğitiminin tanıtımını yapmaktır.

Anahtar Kelimeler: Tıbbi etik, mesleksel değerler eğitimi, etik eğitimi, tıp eğitimi

ABSTRACT

Medical faculties are expected to train physicians who take the responsibility of contributing to the field of health and the development of public health, and who defend the right to health and professional values. In this context, it is important to provide students with objectives related to professional values and medical ethics in undergraduate medical education. Dokuz Eylul University Faculty Of Medicine made a radical change in the undergraduate medical education program in 1996 and decided to switch to an active education system. With the transition to active education, Professional Values and Ethics (PVE) education has been developed at the faculty and has been updated and maintained on the basis of scientific evidence, guidelines and feedback.

Ahmet Can BİLGİN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye Eposta: ahmetcanbilgin@gmail.com

 orcid.org/0000-0002-6087-9358

In this training, it is aimed that students learn and internalize professional values, recognize the ethical problems they will encounter in their professional life, evaluate the solution options by considering the medical, social and legal dimensions of the problem, and gain the competence to make decisions that protect the values of good medical practice. The objectives of PVE education are integrated into all years of undergraduate medical education. The purpose of this article is to introduce the Professional Values and Ethics Education, which was developed with the transition of Dokuz Eylül University Faculty Of Medicine to active education and carried out until 2019.

Keywords: Medical ethics, professional values education, ethics education, medical education

Tıp fakültelerinden, sağlık alanına ve toplum sağlığının gelişimine katkı sunma sorumluluğunu alan, sağlık hakkını, mesleksel değerleri savunan hekimler yetiştirmesi beklenmektedir (1,2). Bu kapsamda ele alındığında, mezuniyet öncesi tıp eğitiminde öğrencilere, mesleksel değerler ve tıbbi etik ile ilgili hedeflerin kazandırılması önemlidir. Mesleksel ve etik değerlere ilişkin eğitim, biyolojik hedefler için planlanan ve yürütülen eğitimden farklıdır. Bu hedeflere ulaşılmasında dolayısıyla eğitiminde kişisel, çevresel, toplumsal, evrensel vb birçok etken belirleyici olmakta, eğitim sürecini daha karmaşık hale getirmektedir (3). Mesleksel değerler ve tıbbi etik alanındaki hedefler, bilişsel boyutu da olmakla birlikte, ağırlıklı olarak duyuşsal öğrenme alanındadır. Tutum, değer ve inançlarda değişimi amaçlamaktadır (4). Duyuşsal alan hedeflerinin öğrenilmesinde en üst basamak, kişilik haline getirmedir (4). Bir hekimden beklenen, mesleğin değerlerini benimsemiş olması, savunması ve hekimliğinde bunlara uygun davranabilmesidir. Mezuniyet öncesi tıp eğitiminde mesleksel değerlere ve etik ilkelere uygun davranmayı kişilik haline getirmek iddialı olsa da ulaşılması arzulanan basamak olmaya devam etmektedir.

Bu açılardan düşünüldüğünde tıbbi etik ile ilgili hedeflerin kazandırılmasında kuramsal bilgi paylaşımı, temel ya da tek eğitim yöntemi olmamalıdır. Kuramsal bilgi paylaşımının, öğrencinin hem kendi inançlarına hem de genelde inançlara yönelik eleştirel düşünmesinde, alternatif yaklaşımların üstünde durma ve anlamaya

çalışmasında katkısı yetersiz kalmaktadır (5). Ayrıca, tıp öğrencilerinin etik ile ilgili konuları diğer dersler kadar önemsemedikleri, “marjinal” ya da “fluffy” (iddiasız, gösterişsiz) buldukları şeklinde araştırma sonuçları da bildirilmektedir (6 - 8). Dolayısıyla öğrencilerin bu alandaki algılarını, inançlarını, yaklaşımlarını sorgulamalarını ve tartışmalarını, esneklik kazanmalarını gerekirse değişime açık hale gelmelerini sağlayacak, daha çok öğrenci merkezli ve probleme dayalı aktif eğitim yöntemlerinin uygulanması gerekmektedir (9). Öğrencilerin ağırlıklı tercihi ve önerisi de bu doğrultudadır. Onlar da kuramsal derslerden çok uygulamalı eğitimleri, etik sorunları ve farklı bakış açılarını özgürce tartışabilecekleri, kendilerini düşünmeye yönlendiren, bilgileri uygulamaya dönüştürme fırsatı veren interaktif eğitim etkinliklerini, küçük grup etkinliklerini vb önermektedirler (9, 10). Henüz 20. yüzyılın başlarında iken bu gereksinim William Osler tarafından ifade edilmiştir. Osler, öğrencilere neden-niçin arayışında yardımcı olmak gerektiğini, uygulamalı eğitimlerin önemini vurgulamıştır (11). Harden’ın 1984’te tanımladığı ve aktif eğitime temel oluşturan, öğrenci merkezli, probleme dayalı, topluma dayalı, seçmeli ve sistematik eğitim etkinliklerini merkeze alan “SPICES” modeli (Student centred / Problem based / Integrated / Community based / Electives / Systematic), tıbbi etik hedeflerinin kazandırılması açısından da değerli bir yaklaşım olmuştur (12).

DEÜ Tıp Fakültesi, 1996’da, mezuniyet öncesi tıp eğitimi programında köklü bir değişiklik yaparak aktif

eğitim sistemine geçiş kararı almış ve Harden'in "SPICES" modelini temel alarak 1997-1998 eğitim yılında aktif eğitimi uygulamaya geçirmiştir (12,13). Bu yazının amacı DEÜ Tıp Fakültesi'nin aktif eğitime geçişi ile birlikte geliştirilen ve 2019 yılına dek yürütülen Mesleksel Değerler ve Etik (MDE) Eğitiminin tanıtımını yapmaktır. Tanıtım, 2019 yılına dek olan dönem ile sınırlandırılmıştır, bunun nedeni, 2019'da yapılan müfredat değişiklikleri ile mesleksel değerler ve etik eğitimi hedeflerinin karşılanmasında önemli yeri olan Probleme Dayalı Öğrenme (PDÖ) oturumları, edebiyatın etik eğitimlerinde kullanılması, küçük grup çalışmaları vb. etkinliklerin belirgin ölçüde azaltılmış olmasıdır.

Mesleksel Değerler ve Etik eğitiminin geliştirilmesi

DEÜ Tıp Fakültesi'nde 1997-1998 eğitim yılında uygulanması başlanan aktif eğitim sisteminde, ilk üç yıl programın merkezinde PDÖ oturumları yer almış, 2000-2001 yılından itibaren dört ve beşinci yıllarda Taska Dayalı Öğrenim (TDÖ) uygulanmaya başlanmıştır. Altıncı yıl ise intörn hekimlik yılıdır. İlk üç yılda uygulanan Özel Çalışma Modülleri (ÖÇM) ve klinik dönemlerdeki seçmeli stajlarla öğrencilere ilgi duydukları alanlara daha fazla eğilme olanağı sağlanmıştır. 2009'da eğitim programı aynı ilkelere dayalı olarak yeniden güncellenmiştir (14).

Aktif eğitim sürecinin başlatılması ile birlikte eğitim programında sosyal, toplumsal ve davranışsal çıktılara özellikle önem verilmiştir. Program, hekimlerin "temel mesleki bilgi ve becerilere sahip olma ve bunlara çözümler üretebilme, tıp uygulamalarının gerektirdiği değerlere ve sorumluluğa sahip olma gibi özellikleri elde etmelerini" hedeflemiştir (15). Bu süreçte daha kapsamlı olarak geliştirilen ve uygulamaya koyulan MDE eğitiminin "tıbbi etik, insan hakları ve sağlık hukuku, tıp tarihi ve tıbbi sosyoloji ve antropoloji başlıklarında ve tüm tıp eğitimi boyunca sürdürülmesi planlanmıştır" (15). MDE programı, özellikle Dünya Hekimler Birliği'nin 1999'daki 51. genel kurulunda yayınladığı, tıbbi etik ve insan hakları konularının tıp eğitimine entegrasyonu ile ilgili tutum belgesine (16) ve Türk Tabipleri Birliği'nin "iyi hekimlik" gereklerine dayandırılarak hazırlanmıştır (15). Süreç içerisinde programın 2003 ve 2014 Ulusal Çekirdek Eğitim Programı'ndaki mesleksel değerler ve etik gereklerine de

uyumlu olması gözetilmiştir. 2009'daki program revizyonunda ve 2011'de Ulusal Yeterlilikler Çerçevesi ile uyum gözetilerek yapılan güncellemede, mezuniyet öncesi program çıktıları arasında "mesleksel değerlere ve etik ilkelere uygun hekimlik uygulamaları yapabilme" hedefi özellikle yer almıştır (14).

Literatürde, tıbbi etik eğitiminin mezuniyet öncesi tıp eğitiminin tüm yıllarına entegre edilmesi, yöntemler farklı da olsa içeriğin yaşamdan örneklerle ilişkilendirilmesi, zenginleştirilmesi önerilmektedir (17-18). MDE eğitimi, Dönem 1'in başından itibaren eğitimin tüm yıllarına entegre edilmiş şekilde, klinik öncesi ve klinik eğitim dönemlerinde sürdürülmüştür (10). MDE hedefleri klinik öncesi ve klinik dönemde aşağıda açıklanan eğitim etkinlikleri yoluyla karşılanmıştır.

Klinik öncesi dönem

Tıp eğitiminin ilk üç yılında temel eğitim etkinlikleri interaktif sunumlar/büyük grup çalışmaları, PDÖ oturumları, küçük grup çalışmalarındaki senaryo temelli olgu tartışmaları, grup ödevlerinin tartışıldığı küçük grup çalışmalarıdır. İlk üç yılda ayrıca özel çalışma modüllerinde etik konularda projeler gerçekleştirilmiştir. Aşağıda bu etkinliklere ilişkin açıklamalar verilmiştir.

PDÖ oturumları

İlk üç dönemde, PDÖ senaryolarına etik konuların/durumların entegre edilmesi hedeflenmiştir. Bunun için öncelikle, PDÖ senaryolarının, hekimin uygun etik tutum ve davranış sergilemesini, olumlu örnek olmasını sağlayacak şekilde yazılması sağlanmakta, bunun kontrolü yapılmaktadır. Ayrıca, zaman zaman müfredatla uyumlu olacak şekilde etik ile ilgili bir konunun sorgulanması, hedef çıkartılması, tartışılması hedeflenmektedir. Bunun için de senaryoya hekimin etik açıdan yaklaşımını sorgulatan sorular eklenmektedir. Dönem 3 PDÖ senaryoları kapsamından bir örnek Şekil-1'de verilmektedir.

Şekil 1: Dönem 3'ün PDÖ senaryosundan örnek

.... "Konsültasyona gelen Dr. Gülfem Demirel, hastanın durumunu hızla değerlendirerek oral yolla 50 mg metoprolol uygular. Eşine ve Ayşe Hanım'a hastalığını açıklar, tıkalı damarını acil anjiyografi uygulayarak balon anjiyoplasti yöntemi ile veya damardan verilecek bir ilaçla açabileceklerini anlatır. Ancak buldukları hastanede anjio laboratuvarı olmadığı için ve en yakın anjio merkezi 2 saat uzaklıkta olduğu için damar açıcı ilaç ile damarın açılmasının mevcut şartlarda daha uygun olduğunu anlatır. Bu ilaç ile ilgili olası yan etkileri anlatır. Ayşe Hanım ilaç ile ilgili bilgilendirilmiş onam formunu imzalayarak, ilacın uygulanmasına izin verir. Bunun üzerine hastaya 100mg Alteplase (doku plazminojen aktivatörü) toplam 1,5 saat içinde IV infüzyon yolu ile verilir.
İlgili soru: Dr. Gülfem Hanım'ın uygulayacağı tedavi hakkında hastayı ve yakınlarını bilgilendirme biçimi ve hastadan onay formu alması konusunda ne düşünüyorsunuz? Tartışınız."

2019-2020 öğretim yılında mezuniyet öncesi tıp eğitimi programında yapılan değişiklik ile aktif eğitim uygulamalarında ilk üç yıl programının merkezinde olan PDÖ eğitim etkinlikleri çok büyük ölçüde kaldırılmış dolayısıyla Mesleksi Değerler ve Etik eğitiminin önemli bir öğesi devreden çıkmıştır.

İnteraktif sunumlar

Toplumdan, sosyal yaşamdan, tarihten ilgili örneklerin paylaşarak tip etiğinin temel, önemli ve güncel konularının tartışılması hedeflenmiştir. Dönem 1, 2 ve 3'te yer alan interaktif sunum başlıkları Tablo-1'de verilmiştir.

Tablo 1: Dönem 1, 2 ve 3'te yer alan interaktif sunum başlıkları

Dönemler	Sunum başlıkları
Dönem 1	Tıbbi etik kavramına giriş, tıp tarihine giriş, hekimlik ve insan hakları kavramları, sağlık ve çevre ile ilgili haklar, hasta hakları, bilimsel araştırmalarda etik sorunlar, ilaç kullanımında hekimin etik sorumluluğu, sağlık ve hukuk, güncel etik sorunlar, tarih boyunca sağlık kuruluşları
Dönem 2	Üreme sağlığı ve etik, Genetik ve etik, Bulaşıcı hastalıklar ve etik (AİDS örneği), Bulaşıcı hastalıklar tarihi, Tıp tarihinde doğum ve ölüm, Tarihte hekim hasta ilişkileri, Engelliler ve etik, Teknoloji-araştırma ve etik, Eşitsizlikler, Ekip hizmeti (Konsültasyon, meslektaşlar arasında ilişkiler)
Dönem 3	Aydınlatılmış onam, Etik olgu çözümlemesi

Küçük Grup Çalışmaları (KGÇ)

Fakültemiz MDE eğitimlerinde önemli yeri olan KGÇ, öğrencileri pasif bilgi alıcısı konumundan çıkararak, eğitim sürecine aktif katılımlarına, görüşlerini paylaşmalarına, geribildirim vermelerine ve yansıtma yapmalarına, alternatif fikirleri/ kavramları keşfetmelerine, mesleki değerlerin gelişmesine fırsat sağlayan, belli hedeflere ulaşmak için birbirleri ve eğitici ile etkileşim içinde çalıştıkları eğitim etkinlikleridir (19, 20). MDE eğitiminde iki şekilde gerçekleştirilmiştir:



1) Olgu KGÇ'leri: Olguların yer aldığı senaryolar üzerinden tartışmaların yürütülmesi şeklindedir. Olgular, tıp eğitiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Öğrenciler, sağlık alanında yaşanan gerçek örneklerin sunulduğu olgularla karşılaştıklarında, olgudaki sorunu, olası nedenlerini birlikte araştırıp tartışabilmekte, ilgili bilgi ve mevzuatla uygulama arasındaki ilişkiyi daha açık görebilmekte, eğitici rehberliğinde çözüm yollarını

bulabilmektedir (21, 22). Dönem 3'te, yılda iki kez, 13-15 kişilik gruplarla çalışılmıştır. Her çalışmada dört olgu verilmiş, olgulardaki durumun analizi, etik ilkelerle, kılavuzlarla, yasalar ile bağlantısı tartışılmıştır. Bu

olguların ele aldığı konular ve ilgili bir örnek Şekil 2'de gösterilmiştir.

Şekil 2: Olguların tartışıldığı senaryolardan bir örnek (3. sınıf)

GÜNCEL MESLEKİ SORUNLAR VE ETİK

VERİLEN OLGULAR, HEKİMLERİN MESLEKİ YAŞAMLARINDA KARŞILAŞTIKLARI KİMİ GÜÇ DURUMLARI GÖSTERMEKTEDİR. BU OLGULARI ETİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİNİZ.

DÖNEM 3

MESLEKSEL DEĞERLER VE ETİK UYGULAMASI

Emekli maden işçisi Hakkı Demir (67) bir süredir devam eden öksürük, balgam çıkarma ve kilo kaybı yakınmaları nedeniyle oğlu ile birlikte Dr Leyla Karaca'ya başvururlar. Dr. Karaca hastayı muayene eder ve hastanın PA akciğer grafisi ve BT'sinde şüpheli bir lezyon görür. Hastanın da onayı ile biyopsi yapmayı planlar. Hastanın oğlu Dr Karaca ile yaptığı özel görüşmesinde, biyopsi sonucunda kanser çıkarsa bunu babasına söylememesini, "bronşit" olarak söylemesini, eğer babası kanser olduğunu öğrenirse yaşamdan büsbütün kopacağını ve tedaviyi de kabul etmeyebileceğini söyler. Biyopsi sonucu akciğer kanseri tanısı doğrulanır. Hastaya tanısını söyleme konusunda ikilemde kalan Dr Karaca karar verebilmek için "Etik Danışmanlık" almayı uygun görür ve hastanenin etik uzmanına başvurur.

1. Bu olguda tartışma konuları nelerdir?
2. Bu konuyu değerlendirmede hangi etik ve yasal düzenlemelere başvurulmalıdır?

Hasta hakları	Araştırma ve yayın etiği	Etik, hukuk, malpraktis
Tıbbi girişimlerde aydınlatılmış onam	Araştırmalarda aydınlatılmış onam	Gebeliğin sonlandırılması
Sır saklama yükümlülüğü	Etik kurullar	Hasta onamı olmaksızın tıbbi girişimde bulunma
Özel yaşamın gizliliğinin korunması	Terapötik araştırmalar	Yeterliliği olmayan hasta
Öncelik sırasının belirlenmesini isteme	Risk/yarar değerlendirme	Şüpheli veya sanığın beden muayenesi ve vücudundan örnek alınması
Endüstri ile ilişkilerde çıkar sağlama yasağı	Fabrication (Uydurmacılık)	Sağlık hizmetinden kaynaklanan zarar
Sağlık hizmetlerinden adil ve hakkaniyete uygun yararlanma	Falsification (Değiştirme, tahrif, saptırma)	Kanuta dayalı olmayan tedaviyi önerme
Tıbbi özen yükümlülüğü	Plagiarizm (Aşırmacılık)	Hastanın zarar görmesi
Acil durumlarda onam	Salamizasyon (Dilimleme, bölerek yayınlama)	Muayenesiz tedavi yasağı
Pediatride onam	Duplication (Çoklu yayın)	Hastadan haksız kazanç sağlama
	Onur yazarlığı / armağan yazarlık	
	/hayalet yazarlık	
	Yazar olma ölçütleri	

Uzmanlaşma-İleri teknoloji Olağandışı durumlarda etik Triaj ölçütleri Olağandışı durumlarda aydınlatma yükümlülüğü Sınırlı kaynakların adil dağıtımı ve önceliklerin belirlenmesi	Sağlık alışanları arasındaki ilişki Meslektaşlar arasında dayanışma ve saygı Konsültasyon olgusu Etik danışmanlık Ekip hizmeti Hekimlerin diğer sağlık çalışanlarıyla ilişkisi	Genetik ve etik Genetik danışmanlık Prenatal testler Toplumsal cinsiyet Cinsiyet seçimi
--	---	--

2) MDE ödevlerinin tartışıldığı KGÇ'ler: İlk üç yılda öğrenciler 13-15 kişilik küçük gruplara ayrılmakta, her gruptan ilk yıl bir kitabı okumaları, ikinci yıl bir konuyu araştırmaları, üçüncü yıl bir filmi izlemeleri istenmektedir. Filmler, öğrencilerin gerçek yaşam durumlarına hazırlanmalarına, kuramsal bilgiyi yaşamla birleştirmelerine ve yaşama transferlerini sağlamalarına katkı sağlamaktadır (23, 24). Tıp etiği eğitiminde kullanıldıklarında filmlerden soyut kavramlar ve fikirler çıkarılabilir, üzerinde düşünülüp tartışılabilir, izleyenler görüşlerini dile getirebilir ve duygularını sergileyebilirler. Filmler, öğrenmenin gerçekleşebileceği çok katmanlı bir çekirdek sağlayarak, aynı zamanda incelenebilecek, eleştirilebilir ve ahlaki ikilemleri vurgulamak için örnek olabilecek sayısız sahne ve senaryo sunmaktadır. Öğrenme coşkusunu teşvik eder, temaları vurgular, tartışmayı ve yansıtmayı geliştirir ve bazen klinik konular, sosyal ve sağlık hizmetleri politikası konuları, kültürel farklılıklar ve bilim hakkında belirli öğretim noktalarını göstermeye yardımcı olurlar. Filmler, tıbbi uygulamanın insani boyutlarını geliştirecek beceriler kazanmaya katkı sağlamak için de kullanılabilir (25). Edebiyatın tıp eğitiminde kullanımı öğrencileri okumaya, eleştirel düşünmeye teşvik etmesi, eleştirel düşünme becerilerine ilişkin ayrıntılı ve zengin bilgiler sağlaması, bilgilerini gerçek yaşam durumlarında kullanma yeteneğini geliştirmesi vb. açılardan önemli katkıları olmaktadır (26, 27). Kitap ve filmler, etik, bilim ve hekimlik değerlerini tarihsel ve toplumsal bağlamlarda irdeleyen kitapların/filmlerin arasından seçilmiştir. Seçimlerde, yurt içi ve yurt dışı uygulama örneklerinden, literatürden yararlanılmış, konu alanı ile ilgili öğretim üyelerinin önerileri alınmış, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı öğretim üyelerinin bizzat inceleme ve değerlendirmeleri sonucunda belirlenmiştir. Öğrencilerin önerileriyle de liste

zenginleşmektedir. Öğrenciler kitapları/filmleri kendileri seçmekte, istediklerini de değiştirebilmektedirler. Öğrencilere bunlara ilişkin bireysel rapor yazma ödevi verilmekte, bunun için yaklaşık üç ay zaman tanınmaktadır. Rapor kapsamında öğrencilerden beklenenler değerlendirme bölümünde tanıtılmaktadır. Bahar dönemi sonunda da her grup ile ödevi üzerine tartışma oturumu gerçekleştirilmektedir. Her oturumun sonunda yapılandırılmış formlarla öğrencilerden geri bildirim alınmaktadır. Tablo 2'de, belirlenen kitap, konu, film örnekleri verilmektedir. 2019 -2020 öğretim yılında mezuniyet öncesi tıp eğitimi programında yapılan değişiklik ile ilk yıl MDE eğitiminde uygulanmakta olan kitap okuma ile ilgili uygulamalar ve kitapların tartışıldığı küçük grup çalışmaları kaldırılmış dolayısıyla MDE eğitiminin önemli diğer bir öğesi daha devreden çıkmıştır.

Tablo 2: Mesleki Değerler ve Etik (MDE) Ödevleri

Dönem 1 Kitap Değerlendirmeleri	Dönem 2 Tartışma Konuları	Dönem 3 Film Değerlendirmeleri
Hastalık Hastası-Moliere Teneke- Yaşar Kemal İnci- John Steinbeck Dokuzuncu Hariciye Koğuşu- Peyami Sefa Genç Bir Köy Hekimi- Mihail Bulgakov Sol Ayağım- Christy Brown Hekim Olmak- Türkan Saylan Bir Halk Düşmanı- İbsen Dr. Knock veya Tıbbın Zaferi - Jules Romains Guguk Kuşu- Ken Kesey Veba- Albert Camus Ölüm Bir Varmış Bir Yokmuş- J. Saramago Türkan- Ayşe Kulin Şahika- A. J. Cronin İki Doktor Bir Yolculuk- Warren H. Winkle Doktor Çehov'dan Öyküler- A. Çehov Can Dostum- Philippe Pozzo di Borgo Beatrice'den Sonra Birinci Yüzyıl-A. Malouf Nietzsche Ağladığında- Irwin Yalom Sana Gül Bahçesi Vaat Etmedim Johanne Greenberg Kemik bahçesi Tess Gerritsen Beşinci Tüp Michael Palmer Kız Kardeşim İçin Jodi Picoult Talihli Bir Adam John Berger Değirmen - Reşat Nuri Güntekin Belirleyici Robin Cook Doktorlar Nasıl Düşünür? Jerome Groopman Bozkır Çocuklarına Bir Umut Nejat Akar Genç Doktora Mektuplar Perri Klass Köy Doktoru H. Balzac Mazhar Osman Liz Behmoaras Auschwitz Bir Doktorun Görgü Tanıklığı -M. Nyiszli	Aydınlatılmış onam Gizlilik / Mahremiyet Gerçeği söyleme Ötenazi Tıp etiği ilkeleri Yaşamın sonu ile ilgili etik sorunlar Gebeliğin sonlandırılması Genetik ve etik Bulaşıcı hastalıklar ve etik AIDS ve etik Araştırmada incinebilir gruplar İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda etik sorunlar Sağlık çalışanlarına şiddet Acil durumlarda etik Engellilik ve etik Kök hücre çalışmaları ve etik Aşı ve etik Sağlıkta eşitsizlik Pediatri ve tıbbi etik İnsan hakları ve hekimlik Yayın etiği Hayvan deneyleri Hekim, Endüstri ilişkileri ve etik Organ aktarımı ve etik Halk sağlığı ve etik Psikiyatri ve etik Olağandışı durumlar ve etik Hasta hakları Yardımcı üreme teknikleri ve etik Tıpta Yapay Zeka ve Etik	Patch Adams -Tom Shadyac Sicko -Michael Moore Guguk Kuşu- Milos Forman Philadelphia- Jonathan Demme Uç Noktalar- Michael Apted Doktor -Randa Haynes Tanrıyı Oynayanlar- Joseph Sargent Lorenzo'nun Yağı- George Miller Gattaca -Andrew Niccol Esma (Asmaa) -Amr Salama Köstebek (The Insider)- Michael Mann Kız Kardeşimin Hikayesi- N. Cassavetes Doktor Ölüm -Barry Levinson İbni Sina: Hekim -Philipp Stölzl Salgın(Contagion)- Steven Soderbergh Duvak- John Curran Ve Orkestra Çalmaya Devam Ediyor- R. Spottiswoode Can Dostum -Eric Toledano İnşallah- Anais Barbeau Bir Ayrılık- Asgar Ferhadi Fil Adam- David Lynch Unutma Beni -Richard Glatzer Sekizinci Gün- Jaco van Dormael Sol Ayağım- Jim Sheridan I am Because We Are- Nathan Rismann Arka Bahçe- Fernando Meirelles Sevgili Doktor- Miwa Nishikawa John Q -Nick Cassavetes Motosiklet Günlüğü- Walter Salles İçimdeki Deniz -Alejandro Amenabar

Özel Çalışma Modülleri (ÖÇM):

ÖÇM, öğrencilerin çekirdek müfredat dışında ilgi duydukları alanlarda araştırma yapmalarına, daha ayrıntılı

öğrenmelerine, çalışmalarının sonuçlarını sözlü, yazılı, görsel vb yollarla sunmalarına, kendi kendine öğrenme becerilerini geliştirmelerine vb. olanak veren eğitim etkinlikleridir (28- 29). DEÜ Tıp Fakültesi'nde ÖÇM' ler, tıp

eğitiminin ilk üç yılında sosyal sorumluluk projeleri, yayın derleme ve araştırma başlıkları altında yürütölmektedir. Her akademik dönemin başında öğretim üyelerinin açmayı planladıkları ÖÇM konuları öğrencilere ilan edilmekte, öğrenciler ilgi duydukları konularda

çalışabilmek için başvuru yapmakta, atandıkları projede çalışmaktadır. Öğrenciler, MDE alanından ilan edilen ve seçip atandıkları bir projede de küçük gruplar halinde çalışabilmüşlerdir. Tablo 3’de MDE ile ilgili açılmış olan ÖÇM’lerden örnekler yer almaktadır.

Tablo 3: MDE ile ilgili açılmış olan ÖÇM’lerden örnekler

<ul style="list-style-type: none"> • Tıp ve sanat • İzmir’de sağlık kurumları tarihi • Beynimize adını verenler • Bir sorumluluk projesi: Öğrenci Dergisi (DEÜ Tıp Fakóltesi 10. ÖÇM Sempozyumu, Sosyal Sorumluluk Projesi En İyi Çalışma Ödölü, 2016-2017) • Sindirim sistemine adını verenler (DEÜ Tıp Fakóltesi 7. ÖÇM Sempozyumu, Yayın Derleme Poster Birincilik Ödölü, 2012-2013) • Eleştirel düşünme • Beş duyu • Beyaz önlükte kara lekeler (DEÜ Tıp Fakóltesi 10. ÖÇM Sempozyumu, Yayın Derleme Birincilik Ödölü, 2016-2017) • Preklinik Dönemdeki Tıp Fakóltesi öğrencilerinde homofobik tutum araştırması: DEÜ Üniversitesi örneği • DEÜ Tıp Fakóltesi öğretim üyelerinin tıpta yapay zeka uygulamalarının yaratabileceği etik sorunlara ilişkin görüş ve tutumları
--

Klinik dönem

İlk yıllardaki etik eğitimin klinik döneme taşınması oldukça önemlidir bu nedenle ilgili konuların ilk yıldan başlayarak altıncı yılın sonuna dek eğitim programına entegre edilmesi önerilmektedir (17). DEÜ Tıp Fakóltesi’nde MDE eğitimi klinik dönemlerde de interaktif tartışma oturumları, tasklardaki ilgili hedefler ve seçmeli stajlar aracılığıyla sürdürölmüştür. Aşağıda bu etkinliklere ilişkin bilgi verilmektedir.

İnteraktif tartışma oturumları

İnteraktif tartışma oturumlarında Dönem 4’te aydınlatılmış onam ve gizlilik, Dönem 5’te çıkar çatışmaları, Dönem 6’da halk sağlığı etiği, hekimlerin yasal sorumlulukları ve meslek yaşamında ilişkiler konuları ele alınmıştır.

Taska Dayalı Öğrenim

TDÖ’nün uygulandığı Dönem 4 ve 5 için belirlenen MDE hedefleri klinik çalışma rehberlerinde öğrencilere duyurulmuştur. Klinik çalışma rehberleri, öğrencilerin öğrenme sürecini desteklemek amacıyla hazırlanmış kaynaklardır. Öğrencileri taskın öğrenme hedeflerine yönlendirme, konulara odaklanmalarını, bilgileri multidisipliner bakış açısı ile entegre etmelerini sağlama, task kapsamında yapmaları gereken etkinlikleri, becerileri, etik yaklaşımı, farklı öğrenme kaynaklarını gösterme vb. açılardan temel bir kaynaktır (30). Rehberlerde, “Konuyla ilgili mesleki değerler ve etik sorunları belirle” başlığı altında task ile ilgili öğrenilmesi, tekrar hatırlanması beklenen önemli etik konular belirtilmektedir (Şekil 3).

Şekil 3: Dördüncü ve 5. sınıf Tıp klinik çalışma rehberlerinden örnekler (“Konuyla ilgili mesleki değerler ve etik sorunları belirle” başlığı altında)

<ul style="list-style-type: none">• 4. sınıf “Karında Ağrı ve Kitle” taskı klinik çalışma rehberinden Malpraktis nedir, nasıl uygulanmalıdır? - Ölümcül ihmal karşısında tutumumuz ne olmalıdır? - Hastadan ve/veya yakınlarından bilgi saklamak doğru mudur?• 4. sınıf “Karında ağrı, Gastrointestinal Kanama” taskı klinik çalışma rehberinden Hastalar hastalıkları hakkında yeterli bilgilendiriliyorlar mı? - Tedavilerin yan etkilerini olası zararlarını biliyorlar mı? - Alternatif tedavi yöntemleri hakkında bilgi verilmiş mi? - Tanı ve tedavi öncesi yöntemleri aydınlatılmış onamları alınmış mı?• 5. sınıf “Baş ağrısı” taskı klinik çalışma rehberinden: Hekim olarak kronik hastalığı olan hastaları gerçekten ciddiye alıyor muyuz? Hastaların hekime başvurmadan kendi kendilerine ilaç kullanmasının sakıncaları, akut ve kronik dönemde yarattığı sorunlar nelerdir? Ülkemizde kontrolsüz, analjezik kullanımı yaygınlığı nasıldır? Erken ve geç dönemde yarattığı sorunlar nelerdir?• 5. sınıf “Kardiyopulmoner Rehabilitasyon (KPR)” taskı klinik çalışma rehberinden KPR uygulamasındaki etik sorunlar nelerdir? KPR ne zaman sonlandırılır? Kimler organ bağışısı yapabilir, hasta yakınlarının hakları nelerdir?• 5. sınıf “Gebelik takibi/Komplikasyonlar” taskı klinik çalışma rehberinden Medikal abortus endikasyonları nelerdir? Gebelikte Down sendromu saptanan bir hastanın gebeliğinin sonlandırma kararı nasıl verilmelidir?
--

Seçmeli stajlar

Dönem 4, 5 ve 6’da Tıp Tarihi ve Etik seçmeli stajları yer almıştır. Bu stajlarda öncelikle öğrencilerle birlikte, daha çok onların ilgi alanlarına göre bir konu belirlenmektedir. Staj boyunca bu konu üzerinde kuramsal tartışmalar yapılmaktadır. Ayrıca konuyla ilgili bir edebiyat yapıtı ya da bir film seçilip öğrencinin bunlar üzerine bir değerlendirme yapması istenmektedir.

Öğrenci değerlendirmesi

MDE eğitiminde öğrenci değerlendirmesi aşağıda özetlenen farklı yöntemlerle yapılmaktadır.

Çoktan seçmeli sorular: İlk üç dönemdeki, interaktif sunumlarla karşılanan MDE hedeflerinin değerlendirilmesi blok sonu kuramsal sınavlarda çoktan seçmeli sorular kullanılarak yapılmıştır. İlk yıl ayrıca, kliniğe giriş eğitimi kapsamında öğrenciden hekim-hasta iletişimini değerlendirmesi istenmiştir. Kliniğe giriş etkinliklerinin değerlendirilmesinde öğrenciler bir hekim hasta karşılaşması izlemekte ve derslerinde öğrendikleri sistematığe uygun olarak hastanın öyküsünü yazmaktadırlar. Bu sırada ayrıca, açık uçlu bir soru ile öykü

alma sürecinde hekim-hasta iletişiminin temel bileşenlerine ilişkin gözlemlerini de yazmaları istenerek bu konudaki farkındalıkları da değerlendirilmektedir.

Ödevler: Öğrencilere ilk üç yılda, mesleki yaşamda karşılaşabilecekleri etik sorunların farkına varmaları, bunlar üzerine akıl yürütmeleri, çözümler üretebilmeleri ve gerekçelendirmeleri amacıyla ödevler verilmektedir. Birinci yıl, okudukları bir kitap için, ikinci yıl tıp tarihi ve etik ile ilgili bir konu için, üçüncü yıl ise izledikleri bir film için rapor hazırlamaktadır. Raporunda öncelikle kısa bir genel değerlendirme yapmaları istenmektedir. Ayrıca, ilgili etik sorunların tanımlanması ve çözümü, kendi olası yaklaşımı, konunun tarihsel ve toplumsal bağlamını düşünerek ilginç bulduğu bölümler, önemsendiği alıntılar, katıldığı/karşı çıktığı düşünceler, filmi/kitabı anlatmak için seçeceği en az 3 anahtar sözcük, izlemeyi/okumayı yararlı bulup bulmadığı, arkadaşlarına önerip önermeyeceği, önermek isteyeceği farklı film/kitap ismi ve neden önermek istediği gibi başlıkların altını doldurmaları istenmektedir. Konu ödevi için istenen rapor kapsamında, genel özet, anahtar sözcükler, tıp tarihi ve etik ya da toplumsal konularla ilgili yapılan ilgili tartışmalar

(karşıt görüşler, dayandıkları değerler, gerekçeleri) ve öğrencinin konu/makaleye ilişkin kendi görüşleri istenmektedir. Tüm raporlar intihal açısından gözden geçirilmektedir. Öğrencinin ayrıca bahar dönemi sonunda yapılan ilgili tartışma oturumuna da katılması gerekmektedir. 2019-2020 öğretim yılında mezuniyet öncesi tıp eğitimi programında yapılan değişiklik ile ilk yıl MDE eğitiminde yer alan kitap ödevleri ve ilgili uygulamalar kaldırılmış dolayısıyla MDE eğitiminin önemli diğer bir ögesi daha devreden çıkmıştır.

Öğrenciler 4. ve 5. yıllarda task sonu değerlendirme formlarında yer alan “koruyucu hekimlik ve etik ilkelere uygun yaklaşım sergileme” ögesi üzerinden değerlendirilmişlerdir. Seçmeli stajlarda öğrencinin değerlendirilmesi yeterlilik üzerinden yapılmaktadır. Bunun için öğrencinin devamı, katılımı, seçtikleri konu ile ilgili yaptıkları yazılı değerlendirmeler ve sunumlar dikkate alınmaktadır. MDE eğitimi fakültede yürütülen program değerlendirme çalışmaları kapsamında sürekli izlenmiş ve gerek duyulan modifikasyonlar yapılmıştır (31).

SONUÇ

DEÜ Tıp Fakültesi MDE eğitimi 1997-2019 yılları arasında çok yönlü, farklı eğitim yöntem ve teknikleri kullanılarak, diğer anabilim dallarıyla ve fakültenin kurullarıyla birlikte çalışılarak her alanda etkin biçimde yürütülmüştür. Bu eğitimlerde öğrencilerin mesleksel değerleri öğrenmesi ve içselleştirmesi, meslek yaşamında karşılaşacakları etik sorunları tanınması, sorunun tıbbi, sosyal ve yasal boyutlarını da dikkate alarak çözüm seçeneklerini değerlendirmesi ve iyi hekimlik değerlerini koruyan kararlar verebilme yetkinliğini kazanması hedeflenmiştir. Genel olarak ele alındığında eğitim programlarındaki güncellemelerin bilimsel dayanaklar çerçevesinde çağdaş, güncel, ileriye doğru olması beklenir. 2019’da fakültedeki yönetsel değişiklik ardından gerçekleşen eğitim programındaki değişiklikler, MDE eğitimini etkilemiş, bu eğitimin kazanımlarında önemli rolü olan PDÖ senaryoları çok az sayıya indirilmiş, kitap okuma, tartıştırma ve rapor yazma ödevleri kaldırılmış, küçük grup çalışmalarının sayısı azaltılmıştır. Mesleksel değerler ve etik kazanımlarının elde edilmesi mezuniyet

öncesi ve sonrası süreçleri kapsayan uzun soluklu bir uğraşdır. Her düzeydeki eğitim ortamlarının bu kazanımları destekleyecek uygunlukta olması, öğrenci ve öğretim üyesi geribildirimlerinin bu açılardan da değerlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sayek İ, Turan S, Baykan Z, Batı H, Demirören M. Türkiye Sosyal Güvenilir (Hesap Verebilir) Tıp Fakültesi Belirleyicileri Ulusal Belgesi. Tıp Eğitimi Programlarını Değerlendirme Ve Akreditasyon Derneği Sosyal Güvenirlik Çalışma Grubu, Tıp Eğitimi Programlarını Değerlendirme ve Akreditasyon Derneği (TEPDAD), 2019.
2. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Standartları, Tıp Eğitimi Programlarını Değerlendirme Ve Akreditasyon Derneği (TEPDAD), 2021.
3. Shamim, M.S., Torda, A., Baig, L.A. et al. Systematic development and refinement of a contextually relevant strategy for undergraduate medical ethics education: a qualitative study. BMC Med Educ 21, 9 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12909-020-02425-6>
4. Demirel Ö. Kuramdan Uygulamaya Eğitimde Program Geliştirme. 4.baskı. PEGEM Yayıncılık, Ankara 2022.
5. Consensus statement – Teaching medical ethics and law within medical education: A model for the UK core curriculum. J Med Ethics. 1998; 24:188–92.
6. Brooks L, Bell D. Teaching, learning and assessment of medical ethics at the UK medical schools. J Med Ethics. 2017;43:606–612. doi:10.1136/medethics-2015-103189
7. Aldughaiter SK, Almaziyad MA, Alsultan SA, et al. Student perspectives on a course on medical ethics in Saudi Arabia. Journal of Taibah University Medical Sciences. 2012; 7(2): 113-117.
8. Leo T, Eagen K. Professional education, the medical student response. Perspectives in Biology and Medicine. 2008; 15(4): 508-516.

9. Ozgonul L, Alimoglu MK. Comparison of lecture and team-based learning in medical ethics education. *Nurs Ethics*. 2019; 26(3):903-913
10. Bilgin AC, Timbil S, Guvercin CH, Ozan S, Semin S. Preclinical Students' Views On Medical Ethics Education: A Focus Group Study In Turkey. *Acta Bioeth*. 2018;24(1):105-115.
11. Dicle O. Değişen tıp eğitimi ve probleme dayalı öğrenme yönteminin temel felsefesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2001;15 (Özel Sayı Aktif Eğitim): 25-59
12. Harden R M, Sowden S & Dunn W R (1984) Some educational strategies in curriculum development: the SPICES model. *ASME Medical Education Booklet No. 18. Med Ed* 18, 284-97.
13. Musal B, Akalın E, Kılıç K, Esen A, Alıcı E. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Probleme Dayalı Öğretim Programı, Süreçleri Ve Eğitim Yönlendiricilerinin Rolü. *Tıp Eğitimi Dünyası*. 2002; 9: 39-49.
14. Musal B. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Programı: Temel Özellikleri Ve Revizyon Çalışmaları, *Tıp Eğitimi Dünyası*. 2011; 33:42-48
15. Civaner M, Okuyan ZA, Şemin S. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Mesleki Değerler ve Etik Eğitimi: Üç Yıllık Deneyim, Sorunlar Ve Öneriler. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2001;15 (Özel Sayı Aktif Eğitim): 57-61
16. World Medical Association Medical Ethics Manual, The World Medical Association, Inc 3rd edition 2015, ISBN 978-92-990079-0-7, [Erişim tarihi: 11 Haziran 2021]. Erişim adresi: https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/Ethics_manual_3rd_No_v2015_en.pdf
17. Eckles RE, Meslin EM, Gaffney M, Helft PR. Medical ethics education: where are we? Where should we be going? A review. *Acad Med*. 2005;80(12):1143-52.
18. Louhiala P. Philosophy for medical students-- why, what, and how. *Med Humanit*. 2003;29(2):87-8.
19. Harden R, Laidlaw J. Essential skills for a medical teacher. An introduction to teaching and learning in medicine. 1st ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2012.
20. Özkan S., Tıp eğitiminde küçük gruplarla öğretimin düzenlenmesi. İçinde: Ed: Sayek İ, Turan S, Naçar M, Akalın AA. *Tıp eğitici el kitabı. Güneş Tıp Kitapevleri*, 2016;113-127
21. Mıdık Ö. Sınıf derslerinde olgu kullanımı. *Türkiye Klinikleri Özel Sayı*. 2016; 1(1):8-16
22. Thistlethwaite JE, Davies D, Ekeocha S, Kidd JM, MacDougall C, Matthews P, Purkis J, Clay D. The effectiveness of case-based learning in health professional education. A BEME systematic review: BEME Guide No. 23. *Med Teach*. 2012;34(6):421-444.
23. Lumlertgul N, Kijpaisalratana N, Pityaratstian N, Wangsaturaka D. Cinemeducation: A pilot student project using movies to help students learn medical professionalism. *Med Teach*. 2009;31(7):327-332.
24. Fritz GK, Poe RO. The role of a cinema seminar in psychiatric education. *Am J Psychiatry*. 1979;136(2):207-210.
25. Colt H, Quadrelli S, Friedman LD. The picture of health medical ethics and the movies, Oxford University Press 2011. NY, USA
26. Kim DH. Evaluation of critical thinking course for premedical students using literature and film. *Korean J Med Educ*. 2019;31(1):19-28.
27. Jacobson L, Grant A, Hood K, et al. A literature and medicine special study module run by academics in general practice: two evaluations and the lessons learnt. *Med Humanit*. 2004;30(2):98-100.
28. Riley SC. Student Selected Components (SSCs): AMEE Guide No 46. *Med Teach*. 2009 Oct;31(10):885-94.
29. Tunçok Y. Özel çalışma modülleri (ÖÇM)Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2001;15 (Özel Sayı Aktif Eğitim): 85-89
30. Özkan H, Değirmenci B, Musal B, İtil O, Akpınar H, Akalın E, Özkan Ş, Alıcı E. Mezuniyet öncesi klinik tıp eğitiminde task'a dayalı öğrenim ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi örneği.

Dokuz Eylöl Üniversitesi Tıp Faköltesi Dergisi.
2001;15 (Özel Sayı Aktif Eğitim): 11-23

31. Musal B, Taskiran C, Gursel Y, Ozan S, Timbil S, Velipasaoglu S. An example of program evaluation project in undergraduate medical education. Education for Health: Change in Learning & Practice. 2008; 21(1), 1-7.

Yutma Fonksiyonunun Merkezi Kontrolü

CENTRAL CONTROL OF SWALLOWING FUNCTION

 Yağmur ELMALI¹,  Selen SEREL ARSLAN¹

¹Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Fakültesi, Ankara, Türkiye

ÖZ

Yutma fonksiyonu; besinin ağızdan mideye iletilmesini ifade eden karmaşık, sensorimotor bir süreçtir. Yutma fonksiyonunun kontrolünde beyin sapından serebral kortekse kadar farklı seviyelerde merkezi sinir sistemi bölümleri görev alır. Periferik duyu girdileri ve kortikal girdiler merkezi patern jeneratörlerine ulaşır. Merkezi patern jeneratörler, yutmanın tetiklenmesi, ardışık ve ritmik yutma paterninin oluşturulması ve yutma zamanlamasını ayarlamaktadır. Oluşturulan nöral patern birden fazla motor nöron havuzuna sıralı olarak dağıtılarak ilgili yutma kaslarının sıralı ritmik kasılmasını sağlar. Serebellum, bazal gangliyonlar, talamus, hipotalamus ve amigdala yutmada aktive olan subkortikal yapılardır. Serebellum ve bazal gangliyonlar orofaringeal bölgenin koordineli çalışmasına katkıda bulunur. Serebral korteksteki primer motor korteks, primer somatosensoriyel korteks, yardımcı motor alan, singulat korteks, süperior temporal girus, insula ve hipokampus gibi birçok bölge yutma fonksiyonunda görev alır. Serebral korteksteki bölgelerin aktivasyonu yutmanın istemli ve refleksif aşamalarına göre değişiklik gösterir. Tüm bu yapıların etkileşimi sonucunda etkili ve güvenli yutma gerçekleşir. Merkezi kontrolün farklı seviyelerindeki lezyonlar yutma bozukluğu ile sonuçlanabilir. Bu nedenle yutma fonksiyonunun merkezi kontrolünde görevli yapıların bilinmesi ve görevlerinin algılanması oldukça önemlidir. Bu derlemenin amacı; yutma fonksiyonunda görev alan merkezlerin anatomik yapılarını tanımlamak ve yutma fonksiyonu ile ilişkilerini açıklamaktır.

Anahtar Kelimeler: Yutma, Santral Sinir Sistemi, Nörofizyoloji

ABSTRACT

Swallowing function is a complex sensorimotor process that refers to the delivery of food from the mouth to the stomach. Different levels of the central nervous system, from the brain stem to the cerebral cortex, are involved in the control of swallowing function. Peripheral sensory inputs and cortical inputs reach the central pattern generators. Central pattern generators regulate swallowing triggering, sequential and rhythmic swallowing patterns, and timing of swallowing. The created neural pattern is distributed sequentially to more than one motor neuron pool, providing sequential rhythmic contraction of the related swallowing muscles. The cerebellum, basal ganglia, thalamus, hypothalamus, and amygdala are subcortical structures that are activated during swallowing.

Yağmur ELMALI

Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Fakültesi, Ankara, Türkiye
Eposta: yagmurelmalı97@gmail.com

 orcid.org/0000-0002-1762-1415

The cerebellum and basal ganglia contribute to the coordinated work of the oropharyngeal region. Many regions in the cerebral cortex including the primary motor cortex, primary somatosensory cortex, supplementary motor area, cingulate cortex, superior temporal gyrus, insula, and hippocampus are involved in swallowing function. Activation of regions in the cerebral cortex changes according to the voluntary and reflexive stages of swallowing. As a result of the interaction of all these structures, effective and safe swallowing occurs. Lesions at different levels of central control may result in dysphagia. Therefore, it is very important to know the structures responsible for the central control of the swallowing function and to perceive their functions. The aim of this review is to describe the anatomical structures of the centers involved in the swallowing function and to explain their relationship with the swallowing function.

Keywords: Deglutition, Central Nervous System, Neurophysiology

Yutma fonksiyonu oral hazırlık, oral iletim, faringeal ve özofageal fazlar olmak üzere dört aşamada tanımlanan dinamik, sensorimotor bir süreçtir (1). Oral hazırlık ve oral iletim fazı istemli kontrol edilirken, faringeal ve özofageal fazlar istemsiz kontrol altındadır (2).

Yutma fonksiyonunun kontrolünde beyin sapından serebral kortekse kadar farklı seviyelerde birçok merkezi sinir sistemi bölümü görev alır. Merkezi Patern Jeneratörleri (MPJ)'ni içeren beyin sapı yutma merkezi, nöral kontrol sisteminin merkezinde yer alır ve kontrolün ilk seviyesini temsil eder. İkinci kontrol merkezi bazal ganglionlar, serebellum, talamus, hipotalamus ve amigdala gibi subkortikal yapılardır. Üçüncü yutma kontrol seviyesi ise kortikal yutma merkezleridir (1). Bu yapıların birbirleriyle etkileşimi sonucunda yutma güvenli ve etkin olarak tamamlanır (3). Yutma fonksiyonunu kontrol eden bu merkezlerde meydana gelen problemler yutma bozukluğu ile sonuçlanmaktadır (4). Bu nedenle yutma fonksiyonunda görevli merkezleri ve üstlendikleri görevleri tanımlamak oldukça önemlidir. Bu derlemede yutma fonksiyonunda görev alan merkezlerin anatomik yapılarını tanımlamak ve yutma fonksiyonu ile ilişkilerini açıklamak amaçlanmıştır.

Yutma Fonksiyonunda Beyin Sapı Kontrolü

Yutma fonksiyonu için önemli yapıların yer aldığı beyin sapı yutma sürecinin duyuşal afferentlerini, MPJ'leri ve motor efferentlerini içermekte olup, genel olarak

yutmanın refleks aşamalarıyla ilgilidir (5). Beyin sapı yutma merkezi, beynin üst medüller ve pontin bölgelerinde bulunan retiküler oluşum içinde bilateral olarak bulunur (6).

Duyusal girdi nöral kontrol merkezlerini uyararak yutma fazlarının motor sürecini ayarlar (5). Yutmanın oral hazırlık fazında dil, yumuşak damak, ağız tabanı ve dişlerdeki reseptörlerden bolusun boyutu ve dokusuna ait duyuşal bilgiler alınır. Bu bilgiler gıdanın yutulmaya uygun şekilde hazırlanması için geri bildirim sağlar ve çiğneme fonksiyonu düzenlenir (1). Faringeal fazda bolusun ön fausial arka teması ile yutma refleksi tetiklenir. Faringeal fazın tetiklenme zamanı bolusun dokusu, hacmi ve tadına göre değişebilir. Özofageal fazda alınan duyuşal bilgiler bolusun mideye geçişi için sekonder peristaltizmi uyarır. Bolusun mideye geçiş süresi boyutu ve dokusuna göre değişiklik gösterir (2). Örneğin viskozitesi yüksek bir bolus orofaringeal geçiş sürelerinde ve üst özofageal sfinkterin açılma ve gevşeme sürelerinde artışa sebep olabilir (7).

Yutma fonksiyonunun duyuşal bilgileri beyin sapına trigeminal, fasiyal, glossofaringeal ve vagal sinirler tarafından taşınır (7). Tablo 1'de yutma fonksiyonunda görev alan periferik yapıların duyuşal inervasyonuna ilişkin bilgi yer almaktadır.

Tablo 1. Yutma fonksiyonda görev alan yapılar ve duyuşal inervasyonları. ^{1****†‡}

Yapılar	Duyusal inervasyon
Dudaklar Diş etleri Dişler Yanaklar Dilin ön 2/3 genel duyusu Damak	Trigeminal sinir
Dilin ön 2/3 tat duyusu	Fasiyal sinir
Dilin arka 1/3 genel ve tat duyusu Palatin tonsiller Epiglotis lingual yüzü	Glossofaringeal sinir
Vallekula Farinks Dil kökü genel ve tat duyusu Epiglotis laringeal yüzü Larinks Özofagus	Glossofaringeal sinir Vagal sinir

¹ Bičanić I, Hladnik A, Džaja D, Petanjek Z. The Anatomy Of Orofacial Innervation. Acta Clin Croat. 2019;58 Suppl 1:35-42. doi: 10.20471/acc.2019.58.s1.05. PMID: 31741557; PMCID: PMC6813484.

**Dotiwala AK, Samra NS. Anatomy, Head and Neck, Tongue. [Updated 2021 Apr 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 29939559.

*** Yoshida Y, Tanaka Y, Hirano M, Nakashima T. Sensory innervation of the pharynx and larynx. Am J Med. 2000;108 Suppl 4a:51S-61S. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00342-3. PMID: 10718453.

† Faiss KR, Naji A, Sharma S. Anatomy, Head and Neck, Trachea Epiglottic Vallecula. [Updated 2020 Aug 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 30855811.

‡ Sengupta JN. An overview of esophageal sensory receptors. Am J Med. 2000;108 Suppl 4a:87S-89S. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00344-7. PMID: 10718458.

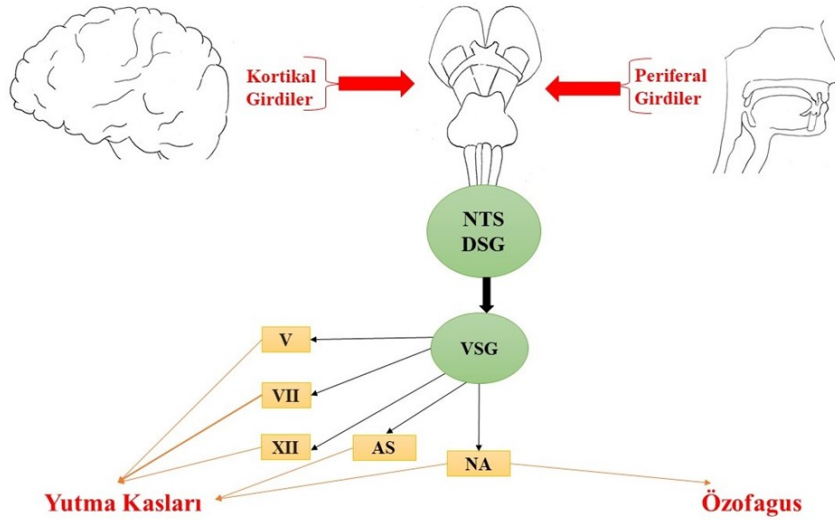
Trigeminal sinir ile taşınan duyu lifleri trigeminal duyu kompleksine ulaşır. Fasiyal, glossofaringeal ve vagal sinirler ile taşınan duyu lifleri ise nükleus traktus solitarius (NTS) ulaşır (7). NTS, yutmayı başlatan ve fasilite eden tüm afferent liflerin sonlandığı ana nükleustur (6). Trigeminal duyu kompleksi ve NTS'ye gelen duyu lifleri talamusun ventral posteromedial nükleusuna (VPM) uğrayarak somatosensoryel korteks, singulat girus, insula ve orbitofrontal kortekse ulaşır (1-8).

MPJ'ler, vücuttaki sıralı, ritmik ve somatik olayları kontrol etmek için birlikte çalışan nöronal havuzlardır (9). Yutma patern jeneratörleri medullanın her iki tarafında bulunur ve sıkı bir şekilde senkronizedir. MPJ'ler iki ana

internöron bölgesi, dorsal yutma grubu (Dorsal swallowing group-DSG) ve ventral yutma grubundan (Ventral swallowing group-VSG) oluşur (10). NTS içinde ve çevresinde bulunan DSG ve nükleus ambiguusun (NA) hemen üzerindeki VSG yutma kaslarını kontrol eden motor nöronların ritmik uyarılmasını organize eder (6). Kranial sinirler ile taşınan periferik duyu lifleri ve istemli yutmada serebral korteksten gelen girdiler DSG'yi uyarır. DSG sinaptik yollar ile VSG'ye uyarılar gönderir (5).

VSG; trigeminal, fasiyal ve hipoglossal sinir motor nükleusları, NA ve ansa servikalisi (C1-C3 servikal sinirler) aktive ederek yutma ile ilgili kasların tetiklenmesini sağlar (Şekil 1).

Şekil 1. Medulla oblongatada bulunan yutma merkezi patern jeneratörleri. Dorsal yutma grubu (Dorsal Swallowing Group-DSG) nükleus traktus solitarius (NTS) içinde ve çevresinde; ventral yutma grubu (Ventral Swallowing Group-VSG) nükleus ambiguusun (NA) hemen üzerinde yer alır. Trigeminal sinir (V), fasiyal sinir (VII), vagal sinir (X), hipoglossal sinir (XII), ansa servikalisi (AS).



Sonuç olarak yutma fonksiyonunun başarılı bir şekilde gerçekleşmesi için hızlı ve iyi koordine edilmiş kas hareketleri dizisi oluşur (5).

Tablo 2' de yutma fonksiyonunda görevli kaslar ve birincil fonksiyonları listelenmiştir.

Tablo 2. Yutma fonksiyonda görev alan kasların inervasyon ve fonksiyonları.^{§¶}

Kategori	Kaslar	İnervasyon	Fonksiyon
Yüz kasları	Orbikularis oris	Fasiyal sinir	Ağzı kapatır ve dudakları büzer.
	Buksinatör	Fasiyal sinir	Yanağı dişlere doğru bastırarak gıdaları dişler arasına iter.
Çiğneme kasları	Masseter	Trigeminal sinir	Mandibulayı yukarı kaldırır ve ağzı kapatır.
	Temporal	Trigeminal sinir	Mandibulayı yukarı kaldırır ve ağzı kapatır.
	Lateral pterygoid	Trigeminal sinir	Mandibulayı karşı tarafa iter. Ağzı açar.
	Medial pterygoid	Trigeminal sinir	Mandibulayı yukarı kaldırır ve ağzı kapatır. Mandibulayı kendi tarafına çeker.
Dilin ekstrenek kasları	Palatoglossus	Hipoglossal sinir	Dil kökünü yukarı ve arkaya doğru çeker. Palatoglossal arkları orta hatta hareket ettirir.
	Stiloglossus	Hipoglossal sinir	Dili yukarı ve arkaya doğru çeker.
	Hiyoglossus	Hipoglossal sinir	Dili aşağıya doğru çeker.
	Kondroglossus	Hipoglossal sinir	Dili aşağıya doğru çeker.
	Genioglossus	Hipoglossal sinir	Dili dışarıya ve aşağıya doğru çeker.
	Süperior longitudinal	Hipoglossal sinir	Dili kısaltır. Dilin ucu ve kenarlarını yukarı doğru

§ Sargon, MF. Anatomi Akıl Notları. 1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.; 2016.

¶ Mittal RK. Upper Esophageal Sphincter. In: Motor Function of the Pharynx, Esophagus, and its Sphincters. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences. 2011. PMID: 21634068.

Dilin intrensek kasları			kıvrılarak dilin üst yüzünün konkavlaşmasını sağlar.
	İnferior longitudinal	Hipoglossal sinir	Dili kısaltır. Dilin ucunu aşağı kıvrılarak dilin üst yüzünün konveks olmasını sağlar.
	Transvers	Hipoglossal sinir	Dili daraltır ve uzatır.
	Vertikal	Hipoglossal sinir	Dili düzleştirir ve genişletir.
Yumuşak damak kasları	Tensör veli palatini	Trigeminal sinir	Yumuşak damağı yukarı kaldırır ve gerer.
	Levator veli palatini	Vagal sinir	Yumuşak damağı yukarı kaldırır.
	Uvula	Vagal sinir	Uvulayı yukarı kaldırarak geri çeker.
Farinks kasları	Süperior faringeal konstriktörler	Vagal sinir	Sfinkter fonksiyonu görürler. Yutma sırasında faringeal kontraksiyonlarla besinlerin özofagusu iletilmesini sağlarlar.
	Medial faringeal konstriktörler		
	İnferior faringeal konstriktörler		
	Stilofaringeus	Glossofaringeal sinir	Konuşma ve yutma sırasında farinksi yukarı kaldırır.
	Salfingofaringeus	Vagal sinir	Konuşma ve yutma sırasında farinksi yukarı kaldırır.
	Palatofaringeus	Vagal sinir	Yutma işlemi sırasında farinksi yukarı, öne ve içe doğru çeker.
Suprahyoid kaslar	Digastrikus	Ön karın: Trigeminal sinir Arka karın: Fasiyal sinir	Mandibula sabit ise hyoid kemiğı yukarı, hyoid kemik sabit ise mandibulayı aşağı çeker.
	Milohyoid	Trigeminal sinir	Ağız döşemesini yukarı kaldırır. Dili sert damağı yakınlaştırır.
	Geniohyoid	Hipoglossal sinir	Hyoid kemiğı ve larinksi öne çekerek farinksten uzaklaştırır. Gıdaların solunum yoluna kaçmasını engeller. Hyoid kemik sabit ise mandibulayı aşağı çeker.
	Stilohyoid	Fasiyal sinir	Hyoid kemiğı yukarı ve arkaya çeker.
İnfrahyoid kaslar	Sternohyoid	Ansa servikalis (C1-C3)	Yutma sırasında yukarı çekilen hyoid kemiğı aşağı çeker.
	Sternotiroid	Ansa servikalis (C1-C3)	Yutma ve konuşma sırasında yukarı çıkan larinksi aşağı çeker.

	Tirohyoid	C1 Hipoglossal sinir	Hyoid kemiği aşağı çeker. Hyoid kemik sabit ise larinks yukarı çeker.
	Omohyoid	Ansa servikalis (C1-C3)	Hyoid kemiği aşağı çeker.
Larinks kasları	Transvers aritenoid	Vagal sinir	Rima glottisi kapatır ve hava yolunu korumayı sağlar.
	Lateral krikoaritenoid	Vagal sinir	Rima glottisi kapatır ve hava yolunu korumayı sağlar.
	Tiroariteniod	Vagal sinir	Epiglottisi aşağı çekerek larinks girişini kapatır.
	Posterior krikoaritenoid	Vagal sinir	Rima glottisi açar.
Özofagus	Üst özofageal sfinkter (Krikofaringeus kası)	Glossofaringeal sinir Vagal sinir	Nefes alma sırasında havanın özofagusa girmesini önler. Hava yoluna aspirayon olmaması için özofagus içeriğinin farinkse geri akışını önler.

Yutma kasları özofagusun belirli kısımları dışında çizgili kas liflerinden oluşur (2). Özofagusun üst kısmındaki krikofaringeus kası çizgili kas liflerinden, medial kısmı düz ve çizgili kas liflerinden, distal kısmı ise düz kas liflerinden oluşur (11).

Beyin sapındaki yutma ile ilgili yapıların zarar görmesi durumunda yutma fonksiyonunda bozukluklar oluşabilmektedir. Flowers ve arkadaşları, beyin sapında gerçekleşen serebrovasküler olay sonucunda yutma bozukluğu oranının mezensefalon için %6, pons için %43, medial medulla için %43 ve lateral medulla için %57 olduğunu bildirmişlerdir (12).

Yutma bozukluğunun yaygın görüldüğü bir diğer hastalık ise Wallenberg sendromudur. Wallenberg sendromu, medulla oblongatanın lateral kısmında bir vertebral arter veya posterior inferior serebellar arterdeki tıkanıklığa bağlı iskeminin neden olduğu nörolojik bir hastalıktır. NA, NTS, vagal dorsal motor nükleus ve spinal trigeminal nükleus lateral medullada yer aldığından bu bölgelerin etkilenimi bolusun zayıf kontrolü, oral ve faringeal kalıntı, dil ve yutma kaslarında zayıflık ile sonuçlanır (13). Beyin sapındaki kranial sinirlerin iletim problemleri birçok sebepten kaynaklanabilir ve yutma

bozukluğuna sebep olabilir. Fasiyal sinir etkilenimi çiğneme sırasında zayıf bolus kontrolüne neden olur. Hipoglossal sinir etkilenimi bolus kontrolünü etkiler ve orofarinkse bolus geçişini engeller. Glossofaringeal sinir izole hasarı genelde nadirdir ve vagal sinir kombinasyonu ile görülür. Duyusal hasar piriform sinüslerde kalıntı ve yutma refleksinin gecikmesine neden olur. Motor hasar ise faringeal bölgede zayıflık ve vokal kord paralizisine neden olur (14).

Yutma Fonksiyonunda Subkortikal Kontrolün Önemi

Yutma fonksiyonunun merkezi kontrolü beş fonksiyonel küme olarak;

- (1) Sensorimotor alanlar ve singulat girus;
- (2) İnfierior frontal girus, korpus kallozum, bazal gangliyonlar, talamus;
- (3) Premotor korteks ve posterior parietal korteks;
- (4) Serebellum ve
- (5) insulayı kapsar.

Bu yapıların arasındaki fonksiyonel bağlantılar ikili paralel döngüler olarak düzenlenmiş modüler sistem ile sağlanır.

Paralel döngü modeli istemli yutmanın karmaşık sensorimotor sürecini etkili bir şekilde organize eder (3).

Serebellum herhangi bir kasın amacına uygun ve koordineli fonksiyonunu sağlar (15). Yutma sürecinde beyin sapı ve serebral korteksin yanı sıra serebellum hemisferleri bilateral aktive olur (16). Serebellar somatotopik vücut haritasında dudaklar ve dil serebellar hemisferler ve vermis üzerinde temsil edilir (17). Jayasekeran ve arkadaşları serebelluma transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) uygulaması sonucunda serebellumun farinkste motor yanıtları uyandırdığını bulmuşlardır (18). Dil ve dudakların vermiste temsili ve farinkste motor yanıtların artması serebellumun yutmanın oral ve faringeal fazları içindeki kasların aktivitesini modüle ettiğini gösterir (19). Serebellum primer motor korteks, primer duyuşal korteks, tamamlayıcı motor alan ve singulat korteks ile inhibe edici bağlantılara sahiptir. İnhibe edici bağlantılar bolusun taşınması için dildeki ve farinksteki kasların koordineli kasılmasını sağlar. Ayrıca kasların koordineli kasılması farinkste negatif basınç oluşturarak hava yolunu korur (3).

Serebellumu etkileyen hastalıklar, serebellumun kortikal motor alanlar üzerindeki düzenleyici etkisini bozar ve yutma bozukluğuna neden olur. Serebellar ataksi, multi sistem atrofisi, multiple skleroz ve Chiari malformasyonları yutma bozukluğu ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (19). Dehaghani ve arkadaşları 116 inmeli hastada serebellar hasarın yutma bozukluğu ile anlamlı olarak ilişkili olmadığını bulmuştur (20). Tek başına serebellar hasar yutma kas aktivitesinde koordinasyon bozukluğu yapabilir ancak bu yutma bozukluğunun doğrudan nedeni değildir. Yutma bozukluğuna yol açması için serebellar hasarın yanı sıra beyin sapı yapılarında da hasar olması gerekir (19).

Bazal gangliyonlar motor, bilişsel ve limbik devreler içeren planlı hareketlerin yürütülmesi için serebral korteks, talamus ve beyin sapı ile uyum içinde çalışır (21). Bazal gangliyonların yutma fonksiyonu üzerinde serebral korteks ile uyarıcı, serebellum ile inhibe edici bağlantıları vardır. Bu bağlantılar sayesinde bazal gangliyonlar üst merkezlerden gelen bilgilerle serebellar işlevleri düzenleyebilir ve istemli yutmayı kontrol edebilir (3). Bazal

gangliyonlar nükleus kaudatus, putamen, globus pallidus, substansiya nigra ve subtalamik nükleus olarak beş çift nükleus grubundan oluşur (15). Nükleus kaudatus bilişsel fonksiyonlardan, putamen ve substansiya nigra motor hareketlerin modülasyonundan sorumludur (15-22).

Yapılan çalışmalarda yutma sürecinde nükleus kaudatus, putamen, globus pallidus ve substansiya nigra aktivasyon artışları olduğu bulunmuştur (16-23). Görevleri ve aktivasyonlarını göz önüne alırsak nükleus kaudatusun bolusun yutulmaya hazır olup olmadığına karar vermek gibi bilişsel süreçler ile ilgilendiğini, putamen ve substansiya nigranın yutmanın motor kontrolüne katkısı olduğu düşünülebilir.

Striatokapsüler inme (putamen, nükleus kaudatus, globus pallidus ve internal kapsül birleşimi) geçiren hastalarda yutmanın oral motor kontrolünde bozukluklar oluşur ve inme sonrası ilk günlerde yutma bozukluğu insidansı artış gösterir (24). Yutma bozukluğu bazal gangliyonların etkilenmesi sonucu oluşan parkinson hastalığında da sıklıkla görülür (25). Oral hazırlık ve oral iletim fazı daha fazla olmak üzere yutmanın tüm fazları etkilenir. Yavaşlamış ağız hareketleri, yavaşlamış çiğneme, bozulmuş dudak kapama, bolusun ağız içinde yetersiz manipülasyonu, parçalı bolus yutma, gecikmiş bolus transferi gibi zorluklar yaşanır (26). Yutma bozukluğu parkinson hastalarında aspirasyon pnömonisi sıklığını artırır ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler (25).

Talamus da yutma sürecinde aktive olur ve yutma ile ilgili diğer subkortikal ve kortikal bölgeler ile ikili paralel döngüler kurar (3). Yutma sürecinde aldığı somatosensoryel bilgileri işleyerek talamokortikal ve talamostriatal yollar ile üst merkezlere gönderir (27). Talamusun VPM nükleusu, NTS ve trigeminal yollardan duyuşal bilgileri alarak birincil somatosensoryel korteks ve tat korteksine yansıtır (15). Maeshima ve arkadaşları, akut talamik kanama geçiren hastalara yatakbaşı yutma değerlendirmesinde hastaların %55'inde anormal değerlendirme sonuçları bulmuştur. Anormal değerlendirme sonuçlarına sahip hastaların %70'inde enteral beslenme gerektiği ve akut talamik kanamanın yüksek yutma bozukluğu insidansı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (28).

Hipotalamus ve amigdala, NTS'ye pons yoluyla bağlanarak iştah, tokluk ve yeme ile ilişkili homeostatik tepkileri etkiler (1). Lateral hipotalamus, açlık durumunda tükürük salgısını aktive ederek bolusun hazırlanmasını sağlar (29). Ayrıca hipotalamus, orbitofrontal korteks ile besin tadının hoş olup olmadığına ve besinin yenmesi gerekip gerekmediğine karar verir (30). Amigdala bütün duyu çeşitlerinin geldiği ve hafıza ile ilişkilendirildiği bir yapıdır. Besinin tadı, kokusu, dokusu ve görseli bütünleştirilir (31). Besin ile ilgili koku duyusu ve görsel bilgi anterior singulat, insula ve amigdalayı uyarır. Bu bölgelerin uyarılması yutmadan önce bolusun hazır olmasını sağlar (26). Derlemenin ilerleyen kısımlarında kortikal bölgede yer alan singulat korteks ve insuladan bahsedilecektir.

Kortikospinal yol korteksten medulla spinalise istemli hareketler ile ilgili uyarıları taşır ve beyin sapı içerisinde seyrederken traktus piramidalis adını alır. Traktus piramidalis içinde korteksten başlayıp beyin sapı içinde yutma ile ilgili motor nükleuslarda sonlanan kortikobulbar yol yer alır (15). Korona radiata ve internal kapsül, beyin sapı ve korteks arasında kortikospinal ve kortikobulbar gibi inen ve çıkan yolların liflerini taşır. Eksternal kapsül ise motor serebral alanlar ve bazal gangliyonlar arasında önemli bir bağlantı yoludur (32). Bu yapıların etkilenmesi sonucu bozulmuş laringeal elevasyon ve laringeal vestibül kapanması ile faringeal kalıntı görülebilir (33). Kortikal ve subkortikal bölgeler arasındaki periventriküler beyaz cevher yollarının etkilenmesi beyin sapındaki yutma merkezlerinin girdi seviyesini düşürerek yutma bozukluğu ve aspirasyona sebep olabilir (34).

Yutma Fonksiyonunda Kortikal Kontrolün Önemi

Serebral kortekste, duyarların bilince ulaştığı duyu bölgeleri, motor fonksiyonların istemli olarak başlatıldığı veya sonlandırıldığı motor bölgeler ve birçok duyunun bütünleştiği ve motor hareketlerin planlandığı assosiasyon bölgeleri belirlenmiştir (15). Yutma fonksiyonu, istemli parmak hareketi gibi motor aktivitelerden daha erken kortikal aktivasyon gösterir. Bunun nedeni yutmanın başlatılması ve sürdürülmesi için birçok karmaşık düzenleme gerektirmesidir (35).

Yutmanın oral fazı, serebral kortekste bilinçli karar alındıktan sonra istemli bir süreçtir (36). Sol sensorimotor korteks istemli yutmanın ilk 0.6 sn'de aktive olur ve daha sonra sağ sensorimotor kortekse kaymaya başlar. 0.6 ile 0.8 sn arasında hemisferler bilateral olarak aktifleşir. Sol sensorimotor korteksin aktivasyonu yutmanın istemli oral fazıyla, sağ sensorimotor korteks ise istemsiz faringeal faz ile ilişkili olduğu düşünülür (37). Hamdy ve arkadaşlarının yaptığı bir fonksiyonel MRI çalışmasında yutmanın başlatılmasında kaudolateral sensorimotor korteksin aktivasyonunu doğrulamışlardır (23). Bu korteks bölgesi motor ve duyu homonkulusu açısından yüz, oral kavite, dil ve farinks kontrolü ile bağlantılıdır (15-23). İstemli yutmada en belirgin kortikal aktivasyon primer motor korteks, primer somatosensoriyel kortekste görülür (38). Yardımcı motor alan ve sensorimotor assosiasyon bölgeleri; primer sensorimotor bölgeler ile istemli yutmayı planlama ve işleme rolüne sahiptir (36).

Oral fazda bolusa ait dokunma, sıcaklık, tat, doku ve viskozite gibi duyuusal bilgiler insula, amigdala ve orbitofrontal korteksi içeren duyu alanlarını uyarır. Oral somatosensoriyel bilgiler ayrıca primer somatosensoriyel korteks ve parietal assosiasyon bölgesini uyarır (26). İnsula, inferior frontal girus, singulat korteks istemli yutmanın başlatılmasından önce aktif olan ana bölgelerdir. Singulat korteksin istemli yutmanın erken aşamasında aktif olması bolusun yutulmaya hazır olup olmadığına karar vermek için bilişsel bir süreç gerektiğini gösterir. İnsula ve inferior frontal girus istemli yutmanın erken aşamasında aktif olması ise yutma başlangıcındaki motor ve duyuusal süreçte yer aldığını gösterir (35).

Yutmanın faringeal fazı refleks olarak, özofageal faz ise esas olarak somatik ve otonom sistemi tarafından kontrol edilir. Oral fazdan sonra bolusun farinkse ulaşması ile laringeal elevasyon ve posterior dil hareketlerini içeren bir dizi koordineli kas hareketi oluşur (6). Faringeal kas yapısı kortekste bilateral olarak temsil edilir (39). Faringeal fazda kas temsili perisentral girusun kaudal bölgesi ve sensorimotor korteklerde aktive olduğu belirtilmiştir. Özofageal fazın kas temsili ise faringeal fazın kortikal aktivasyonuna göre daha ön ve medialdedir (36).

Refleks yutmanın primer motor korteks ve primer somatosensöriyel kortekste daha yoğun aktive olduğu düşünülmüştür (40-41). Refleks yutmada en belirgin aktivasyon gösteren bölgeler lateral motor korteks, primer somatosensöriyel korteks, tamamlayıcı motor alan ve insuladır. Primer somatosensöriyel korteks istemli yutma başlamadan önce aktivasyon gösterir fakat refleks yutmada bu tür bir aktivasyon gözlenmez (42).

Yutmada görevli kortikal bölgeler sadece besinin tadının alınması ve yutulması ile aktive olmaz. St-Onge ve arkadaşları gıda ve gıda dışı maddeleri görsel ve taktik stimülasyon ile aktive olan kortikal bölgeleri karşılaştırmıştır. Oniki farklı gıdayı görerek ve gözleri bağlı dokunarak singulat girus, süperior temporal girus, hipokampus, parahippokampal girus ve insulanın aktive olduğunu bulmuşlardır (43). Hipokampus ve parahippokampal girus besinin tadının, görselinin ve taktik duyusunun hafızada yer edinmesiyle aktive olduğunu, süperior temporal girusun besinlerin görsel ve taktik duyusunun hafızadan getirilen tat duyusu ile birleştirilip yorumlandığını gösterir (43- 45).

Yutma fonksiyonu serebral hemisferlerde bilateral temsil edilir fakat insulanın daha çok sağ hemisferde aktive olması gibi nedenlerle hemisferler arası asimetrisi olabilir (23-41). Sol serebral hemisfer yutma fonksiyonunda daha baskın olarak görülmüştür (26, 27, 44). Sol ve sağ hemisfer lateralizasyonu düşünüldüğünde sol hemisfer hasarı daha çok oral faz, sağ hemisfer hasarı ise faringeal faz ile ilgili bozukluklara neden olmaktadır (37-46). Tek taraflı hemisferik inme hastalarında sol hemisfer hasarının daha sık yutma bozukluğuna neden olduğu bulunmuştur (34). Suntrup ve arkadaşları ise sağ serebral hemisfer hasarının yüksek yutma bozukluğu oranına ve uzun süreli şiddetli bozukluğa neden olduğunu belirlemişlerdir (46).

Yaşın ilerlemesi ile kas kütlesi, bağ dokusu elastikiyeti, hareket açıklığı ve güçte azalma meydana gelir (47). Yutma sürecinde oral hazırlık ve oral faz aşamasının yavaşlaması, faringeal fazda laringeal yükselmesinin azalması ve özofagus fazının gecikmesi gibi birtakım fizyolojik değişiklikler görülür (48). Bu fizyolojik değişiklikler kortekste bazı bölgelerin daha fazla aktivasyonuna neden olur. Yaşlılarda genç yetişkinler ile

aynı aktivasyonlar alınsa da tükürük yutmaya kıyasla istemli su yutmada premotor ve prefrontal kortekste daha fazla aktivasyon görülür. Bunun sebebi oral sensorimotor aktivasyonun azalmasıyla yutmanın korteks tarafından telafi edilmeye çalışılmasıdır (49).

Yutmada görevli kortikal bölgelerdeki lezyonlar beyin sapı ve subkortikal bölgelerde olduğu gibi yutma bozukluğuna neden olur (33). Serebral inmede lezyon yerinin hacmi arttıkça yutma bozukluğu ve aspirasyon riski artar. Primer ve sekonder sensorimotor kortekste lezyonlar yutma bozukluğu ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (46). Sensorimotor korteks lezyonlarında yutma fonksiyonu tamamen kaybolmaz çünkü sağlam beyin sapı üst merkezler tarafından düzenlenmeyen daha az koordine edilmiş bir yutma fonksiyonu ortaya çıkarır. Orofaringeal bölgede kalıntı kalması genellikle parietal ve temporal bölgedeki lezyonlarla ilişkilidir. İnsular lezyonlar sonucunda ise gecikmiş faringeal cevap, laringeal elevasyonun azalması ve laringeal vestibülün kapanması gibi yutmanın motor olaylarının zamanlaması ve senkronizasyonunda problemler oluşur (32). Serebral inmeye bağlı yutma bozukluğu bir hafta içinde belli yüzdelerde iyileşebilir. Bu iyileşme lezyon yerinin tipi ve derinliğine bağlıdır (50). İnmeye bağlı yutma bozukluğunun iyileşmesinden beyin plastisitesi veya etkilenmemiş hemisferde alternatif yutma yollarının oluşması sorumludur (32).

SONUÇ

Karmaşık bir fonksiyon olan yutmanın nasıl gerçekleştiğini anlamak için merkezi kontrolünde yer alan yapıları ve görevlerini bilmek gerekir. Bu derleme yutma fonksiyonunun merkezi kontrolünün daha iyi anlaşılmasını sağlamak için planlanmıştır. Yutma fonksiyonunun merkezi kontrolünde beyin sapındaki nöral yapılar, subkortikal bölgedeki serebellum, bazal gangliyonlar, talamus, hipotalamus, amigdala ve bağlantı yolları ayrıca kortikal bölgedeki birçok farklı alan görev alır. Her bir bölge yutmanın duyu ve motor süreçlerini etkileyerek yutma fonksiyonunun etkili ve güvenli bir şekilde gerçekleşmesine katkı sağlar.

KAYNAKLAR

1. Mistry S, Hamdy S. Neural control of feeding and swallowing. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2008;19(4):709-28, vii-viii. doi: 10.1016/j.pmr.2008.05.002. PMID: 18940637.
2. Shaw SM, Martino R. The normal swallow: muscular and neurophysiological control. *Otolaryngol Clin North Am.* 2013;46(6):937-56. doi: 10.1016/j.otc.2013.09.006. PMID: 24262952.
3. Mosier K, Bereznya I. Parallel cortical networks for volitional control of swallowing in humans. *Exp Brain Res.* 2001;140(3):280-9. doi: 10.1007/s002210100813. PMID: 11681303.
4. Panebianco M, Marchese-Ragona R, Masiero S, Restivo DA. Dysphagia in neurological diseases: a literature review. *Neurol Sci.* 2020;41(11):3067-3073. doi: 10.1007/s10072-020-04495-2. PMID: 32506360; PMCID: PMC7567719.
5. Jean A. Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol Rev.* 2001;81(2):929-69. doi: 10.1152/physrev.2001.81.2.929. PMID: 11274347.
6. Ertekin C, Aydogdu I. Neurophysiology of swallowing. *Clin Neurophysiol.* 2003;114(12):2226-44. doi: 10.1016/s1388-2457(03)00237-2. PMID: 14652082.
7. Steele CM, Miller AJ. Sensory input pathways and mechanisms in swallowing: a review. *Dysphagia.* 2010;25(4):323-33. doi: 10.1007/s00455-010-9301-5. PMID: 20814803; PMCID: PMC2992653.
8. Costa MMB. Neural Control Of Swallowing. *Arq Gastroenterol.* 2018;55 Suppl 1:61-75. doi: 10.1590/S0004-2803.201800000-45. PMID: 30156597.
9. Lang IM. Brain stem control of the phases of swallowing. *Dysphagia.* 2009;24(3):333-48. doi: 10.1007/s00455-009-9211-6. PMID: 19399555.
10. Bautista TG, Sun QJ, Pilowsky PM. The generation of pharyngeal phase of swallow and its coordination with breathing: interaction between the swallow and respiratory central pattern generators. *Prog Brain Res.* 2014;212:253-75. doi: 10.1016/B978-0-444-63488-7.00013-6. PMID: 25194202.
11. Sargon, MF. *Anatomi Akıl Notları.* 1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.; 2016.
12. Flowers HL, Skoretz SA, Streiner DL, Silver FL, Martino R. MRI-based neuroanatomical predictors of dysphagia after acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32(1):1-10. doi: 10.1159/000324940. PMID: 21576937.
13. Jang SH, Kim MS. Dysphagia in Lateral Medullary Syndrome: A Narrative Review. *Dysphagia.* 2021;36(3):329-338. doi: 10.1007/s00455-020-10158-3. PMID: 32654058.
14. McCulloch T. M., Jaffe D. Head and neck disorders affecting swallowing. *GI Motility Online* (<http://www.nature.com>). 2006. doi:10.1038/gimo36
15. Taner D. *Fonksiyonel Nöroanatomi.* 16. Baskı. Ankara: ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş.; 2016.
16. Suzuki M, Asada Y, Ito J, Hayashi K, Inoue H, Kitano H. Activation of cerebellum and basal ganglia on volitional swallowing detected by functional magnetic resonance imaging. *Dysphagia.* 2003;18(2):71-7. doi: 10.1007/s00455-002-0088-x. PMID: 12825899.
17. Boillat Y, Bazin PL, van der Zwaag W. Whole-body somatotopic maps in the cerebellum revealed with 7T fMRI. *Neuroimage.* 2020;211:116624. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.116624. PMID: 32058002.
18. Jayasekaran V, Rothwell J, Hamdy S. Non-invasive magnetic stimulation of the human cerebellum facilitates cortico-bulbar projections in the swallowing motor system. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(9):831-e341. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01747.x. PMID: 21838728.
19. Sasegbon A, Hamdy S. The Role of the Cerebellum in Swallowing. *Dysphagia.* 2021. doi: 10.1007/s00455-021-10271-x. PMID: 33675425.
20. Dehaghani SE, Yadegari F, Asgari A, Chitsaz A, Karami M. Brain regions involved in swallowing: Evidence from stroke patients in a cross-sectional study. *J Res Med Sci.* 2016;21:45. doi: 10.4103/1735-1995.183997. PMID: 27904591; PMCID: PMC5122214.
21. Haber SN. Corticostriatal circuitry. *Dialogues Clin Neurosci.* 2016;18(1):7-21. doi: 10.31887/DCNS.2016.18.1/shaber. PMID: 27069376; PMCID: PMC4826773.
22. Sonne J, Reddy V, Beato MR. Neuroanatomy, Substantia Nigra. [Updated 2020 Nov 8]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 30725680.

23. Hamdy S, Mikulis DJ, Crawley A, Xue S, Lau H, Henry S, Diamant NE. Cortical activation during human volitional swallowing: an event-related fMRI study. *Am J Physiol.* 1999;277(1):G219-25. doi: 10.1152/ajpgi.1999.277.1.G219. PMID: 10409170.
24. Suntrup S, Warnecke T, Kemmling A, Teismann IK, Hamacher C, Oelenberg S, et al. Dysphagia in patients with acute striatocapsular hemorrhage. *J Neurol.* 2012;259(1):93-9. doi: 10.1007/s00415-011-6129-3. PMID: 21647725.
25. Kalf JG, de Swart BJ, Bloem BR, Munneke M. Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(4):311-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.11.006. PMID: 22137459.
26. Leopold NA, Daniels SK. Supranuclear control of swallowing. *Dysphagia.* 2010;25(3):250-7. doi: 10.1007/s00455-009-9249-5. PMID: 19730940.
27. Mosier KM, Liu WC, Maldjian JA, Shah R, Modi B. Lateralization of cortical function in swallowing: a functional MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999;20(8):1520-6. PMID: 10512240; PMCID: PMC7657739.
28. Maeshima S, Osawa A, Yamane F, Ishihara S, Tanahashi N. Dysphagia following acute thalamic haemorrhage: clinical correlates and outcomes. *Eur Neurol.* 2014;71(3-4):165-72. doi: 10.1159/000355477. PMID: 24457317.
29. Ahima RS, Antwi DA. Brain regulation of appetite and satiety. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(4):811-23. doi: 10.1016/j.ecl.2008.08.005. PMID: 19026933; PMCID: PMC2710609.
30. Rolls ET. Brain mechanisms underlying flavour and appetite. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006;361(1471):1123-36. doi: 10.1098/rstb.2006.1852. PMID: 16815796; PMCID: PMC1642694.
31. Sah P, Faber ES, Lopez De Armentia M, Power J. The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev.* 2003;83(3):803-34. doi: 10.1152/physrev.00002.2003. PMID: 12843409.
32. Wilmskoetter J, Daniels SK, Miller AJ. Cortical and Subcortical Control of Swallowing-Can We Use Information From Lesion Locations to Improve Diagnosis and Treatment for Patients With Stroke? *Am J Speech Lang Pathol.* 2020;29(2S):1030-1043. doi: 10.1044/2019_AJSLP-19-00068. PMID: 32650664; PMCID: PMC7844337.
33. Wilmskoetter J, Bonilha L, Martin-Harris B, Elm JJ, Horn J, Bonilha HS. Mapping acute lesion locations to physiological swallow impairments after stroke. *Neuroimage Clin.* 2019;22:101685. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101685. PMID: 30711683; PMCID: PMC6357850.
34. Cola MG, Daniels SK, Corey DM, Lemen LC, Romero M, Foundas AL. Relevance of subcortical stroke in dysphagia. *Stroke.* 2010;41(3):482-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.566133. PMID: 20093638.
35. Watanabe Y, Abe S, Ishikawa T, Yamada Y, Yamane GY. Cortical regulation during the early stage of initiation of voluntary swallowing in humans. *Dysphagia.* 2004;19(2):100-8. doi: 10.1007/s00455-003-0509-5. PMID: 15382798.
36. Vasant DH, Hamdy S. Cerebral Cortical Control of Deglutition. In: Shaker R, Belafsky PC, Postma GN, Easterling C, editors. *Principles of Deglutition.* New York: Springer.; 2013. p. 55-65.
37. Teismann IK, Dziewas R, Steinstraeter O, Pantev C. Time-dependent hemispheric shift of the cortical control of volitional swallowing. *Hum Brain Mapp.* 2009;30(1):92-100. doi: 10.1002/hbm.20488. PMID: 17979116; PMCID: PMC6870608.
38. Hamdy S. Role of cerebral cortex in the control of swallowing. *GI Motility Online* (<http://www.nature.com>). 2006. doi:10.1038/gimo8
39. Li WQ, Lin T, Li X, Jing YH, Wu C, Li MN, Ding Q, Lan Y, Xu GQ. TMS brain mapping of the pharyngeal cortical representation in healthy subjects. *Brain Stimul.* 2020;13(3):891-899. doi: 10.1016/j.brs.2020.02.031. PMID: 32289722.
40. Kern MK, Jaradeh S, Arndorfer RC, Shaker R. Cerebral cortical representation of reflexive and volitional swallowing in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;280(3):G354-60. doi: 10.1152/ajpgi.2001.280.3.G354. PMID: 11171617.
41. Martin RE, Goodyear BG, Gati JS, Menon RS. Cerebral cortical representation of automatic and volitional swallowing in humans. *J Neurophysiol.* 2001;85(2):938-50. doi: 10.1152/jn.2001.85.2.938. PMID: 11160524.
42. Ertekin C. Voluntary versus spontaneous swallowing in man. *Dysphagia.* 2011;26(2):183-92. doi: 10.1007/s00455-010-9319-8. PMID: 21161279.

43. St-Onge MP, Sy M, Heymsfield SB, Hirsch J. Human cortical specialization for food: a functional magnetic resonance imaging investigation. *J Nutr.* 2005;135(5):1014-8. doi: 10.1093/jn/135.5.1014. PMID: 15867274.
44. Dziewas R, Sörös P, Ishii R, Chau W, Henningsen H, Ringelstein EB, Knecht S, Pantev C. Neuroimaging evidence for cortical involvement in the preparation and in the act of swallowing. *Neuroimage.* 2003;20(1):135-44. doi: 10.1016/s1053-8119(03)00285-4. PMID: 14527576.
45. Barrett KE, Brooks HL, Boitano S, Barman SM. Learning, memory, language, & speech. In *Ganong's Review of Medical Physiology*, 23rd ed. New York: McGraw-Hill, Lange; 2010. p. 289-99.
46. Suntrup S, Kemmling A, Warnecke T, Hamacher C, Oelenberg S, Niederstadt T, et al. The impact of lesion location on dysphagia incidence, pattern and complications in acute stroke. Part 1: dysphagia incidence, severity and aspiration. *Eur J Neurol.* 2015;22(5):832-8. doi: 10.1111/ene.12670. PMID: 25677582.
47. Sura L, Madhavan A, Carnaby G, Crary MA. Dysphagia in the elderly: management and nutritional considerations. *Clin Interv Aging.* 2012;7:287-98. doi: 10.2147/CIA.S23404. PMID: 22956864; PMCID: PMC3426263.
48. Khan A, Carmona R, Traube M. Dysphagia in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2014;30(1):43-53. doi: 10.1016/j.cger.2013.10.009. PMID: 24267601.
49. Martin R, Barr A, MacIntosh B, Smith R, Stevens T, Taves D, Gati J, Menon R, Hachinski V. Cerebral cortical processing of swallowing in older adults. *Exp Brain Res.* 2007;176(1):12-22. doi: 10.1007/s00221-006-0592-6. PMID: 16896984.
50. Langdon PC, Lee AH, Binns CW. Dysphagia in acute ischaemic stroke: severity, recovery and relationship to stroke subtype. *J Clin Neurosci.* 2007;14(7):630-4. doi: 10.1016/j.jocn.2006.04.009. PMID: 17434310.

YAZARLARA BİLGİ

1. Derginin Kapsamı ve Temel İşleyiş
2. Yayın Hakkı ve Yazarlık
3. Etik Kurallar
4. Yazının Hazırlanması
 - a. Dil
 - b. Temel İlkeler
 - c. Makale türleri ve genel biçimleri
 - d. Makale bölümleri
5. Yazının Gönderilmesi
6. Kabul Sonrası

KAPSAM ve TEMEL İŞLEYİŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg), Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinin yayın organı olup yılda üç kez yayınlanır. Dergi, tıbbın her alanından temel ve klinik araştırmaları, toplum temelli araştırmaları, güncel konularda derlemeleri, ender rastlanan tıbbi olguları, eğitim amaçlı kısa tıbbi bulmacaları, editör görüşlerini, alanında uzman hekimlerin deneyim ve yorumlarını içeren editöre mektupları yayımlar. Yayınlanması istenen makaleler elektronik ortamda <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/> adresi üzerinden gönderilmelidir.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce elektronik ya da basılı olarak, başka bir yerde yayımlanmamış olması ya da gönderim zamanında başka bir derginin incelemesi altında olmaması gerekir. Yazı, bir tezden kaynaklanmakta ya da tezin bir bölümü ise veya daha önce bilimsel toplantılarda sunulmuş ise toplantının adı, düzenlendiği tarih ve şehir belirtilerek başlık sayfasında bilgi verilmelidir.

Dergide yayımlanan makalelerde sunulan veriler, görüşler ve ifadelerin bilimsel, etik ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup Editör, Yayın Kurulu üyeleri, Yayıncı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin bu konularda herhangi bir sorumluluğu yoktur.

Dergiye gönderilen tüm yazılar, Yayın Kurulu tarafından, dergi kapsamına ve yazım kurallarına uygunluğu açısından değerlendirir. Editörler, yazıyı danışman değerlendirmesine göndermeden önce red etme veya düzeltilmek üzere yazar(lar)a geri gönderme kararı verebilir.

DEU Tıp Derg, çift kör bir dergi olup, yazılar ilgili konuda uzman en az iki danışmana gönderilir. DEU Tıp Derg, makalenin dergiye gönderilmesinden itibaren 6-8 hafta içinde değerlendirme sonucu hakkında yazar(lar)a bilgi vermeyi hedefler. Editör, danışmanların önerilerini göz önüne alarak makalenin revizyonunu isteyebilir. Revizyon 8 hafta içinde tamamlanmalıdır. Yazının revize versiyonu zamanında dergiye gönderilmez ise, yazı yeni bir başvuru olarak değerlendirilecektir.

Makale ile ilgili nihai karar (kabul/red), editör tarafından yazara bildirilir.

Son karar aşamasına yakın dönemde, makul bir açıklama olmaksızın yapılan geri çekme istekleri reddedilir.

Tüm yazarlar, editörün temel anlamı değiştirmeden yapacağı düzeltmeleri kabul ederler.

DEU Tıp Derg, gönderilen yazıların değerlendirilmesi ve/veya basılması ile ilgili yazar(lar)dan herhangi bir ücret talep etmez.

YAYIN HAKKI ve YAZARLIK

DEU Tıp Derg'e gönderilmiş olan yazının tüm yerel ve uluslararası yayın hakları yazarların hepsinin imzaladığı "Yayın Hakkı Devir Formu" ile DEU Tıp Derg'e devredilir. (Ek 1).

Yazarların her birinin makaleye katkısı, form üzerinde açıkça belirtilmelidir.

Makale dergiye gönderildikten sonra, yazar ismi ekleme veya çıkarma ya da yazar sırasını değiştirme mümkün olmayacaktır. Derginin bu konudaki uygulamaları *International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE* (<http://www.icmje.org>) ve *Council of Science Editors-CSE* (<https://www.councilscienceeditors.org>) kurallarına uygundur.

ETİK KURALLAR

DEU Tıp Derg, etik ve bilimsel standartlara uygun makaleleri yayımlar.

Yayın Kurulu, gönderilen tüm yazıları intihal ve yeniden yayınlama açısından inceler. Eğer etik bir sorun saptanır ise *Committee on Publication Ethics-COPE* (<https://publicationethics.org/guidance/guidelines>) rehberlerine uyulur.

Klinik araştırmalar için "WMA Helsinki Deklarasyonu-İnsanlar ile yapılan Tıbbi Araştırmalarda Etik İlkeler" (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>), deney hayvanları ile yapılan çalışmalar için "Hayvanlar ile yapılan Biyotıp Araştırmalarında Uluslararası Rehber İlkeler" (<http://iclas.org/wp-content/uploads/2013/03/CIOMS-ICLAS-Principles-Final.pdf>) ve "Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımı ve Bakımı için Kılavuz" (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) ile uyumlu olarak ilgili Etik Kurul onayı alınmalıdır. Etik Kurul Onay Formunun bir kopyası başvuru sırasında sisteme yüklenmelidir.

Olgu sunumlarının hazırlanmasında; hastanın mahremiyetinin korunmasına özen gösterilmelidir. Hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastane kayıt numarası ve tarihler kullanılmamalıdır. Olgu sunumları için, "Bilgilendirilmiş Onam" alınmalıdır.

DeneySEL hayvan çalışmalarında, ağrı ve huzursuzluğu en aza indirmek için yapılan işlemler yazının içinde açıklanmalıdır.

Yazar(lar), makalenin kaynaklandığı araştırma ile ilgili olarak resmi ya da özel kurumlardan aldıkları finansal destek, bağış veya her türlü ticari bağlantı hakkında editöre bilgi vermeli ve teşekkür bölümünde belirtmelidirler.

YAZININ HAZIRLANMASI

Yazı Dili

DEU Tıp Derg yazı dili, Türkçe ve İngilizce'dir. Gerek Türkçe, gerekse İngilizce yazılar diğer dilde başlık, öz ve anahtar sözcükleri içermelidir.

Temel İlkeler

DEU Tıp Derg, *International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE* tarafından hazırlanmış olan, "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması" (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*) standartlarını (<http://www.icmje.org/recommendations>) kullanmayı kabul etmektedir.

Yazarların; randomize çalışmalar için CONSORT, gözlemsel çalışmalar için STROBE, tanısal/prognostik çalışmalar için STARD, sistematik derleme ve meta-analizler için PRISMA, deney hayvanları ile yapılan prelinik çalışmalar için ARRIVE, non-randomize davranışsal ve toplum sağlığı girişimsel çalışmaları için TREND ve olgu sunumları için CARE kılavuzlarına uymaları önerilir. Bu raporlama kılavuzlarına EQUATOR ağından (www.equator-network.org/home/) ve *National Library of Medicine-NLM* "Research Reporting Guidelines and Initiatives" başlıklı web sitesinden (www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html) ulaşılabilir.

Yazı Türleri

Araştırma makalesi

Bir araştırma makalesinin temel özelliği gerçek orijinal araştırma içermesidir. Randomize çalışmalar, gözlemsel çalışmalar, tanısal/prognostik doğruluk çalışmaları, sistematik derlemeler ve meta-analizler, pre-klinik deneysel hayvan çalışmaları, randomize olmayan davranışsal ve toplum tabanlı çalışmalar araştırma makalesi olarak kabul edilirler.

Derleme makalesi

Derleme makalesi, bilgi birikimi ve deneyimi olan ve yetkin çalışmaları ile bilime katkıda bulunmuş uzmanlar tarafından hazırlanan, tıbbın özel bir alanındaki güncel bilgilerin kapsamlı olarak ele alındığı bir yazı türüdür. Editör, seçilen konuda özgün çalışmaları olan bilim adamlarından derleme yazısı talebinde bulunabilir.

Olgular sunumları

Olgular sunumları, az rastlanan ve tanı ve/veya tedavisi zor olan hastalar ile ilgili, tıp literatürüne yeni bilgi sağlayan makalelerdir.

Editöre mektuplar

Bu tür yazılar; daha önceden dergide yayınlanmış bir makalenin önemine, eksik kısımlarına veya gözden kaçan bir özelliğine vurgu yapmak üzere hazırlanır. Bu yazıda bahsedilen makalenin başlığı, yazar isimleri, yayın yılı, cildi, sayısı ve sayfa numaraları açıkça belirtilmelidir.

Dergiye başvuran makalelerin genel formatı

	Bölümler	Kelime Sayısı- Ana Metin *	Kelime Sayısı- Öz	Anahtar Sözcük Sayısı
Araştırma Makalesi	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Kaynaklar	3500	250, yapılandırılmış: Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Sonuç	3-6
Derleme Makalesi	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Ana Metin(alt başlıklar içerebilir), Kaynaklar	5000	250, yapılandırılmamış	3-6
Olgu Sunumu	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Giriş, Olgu, Tartışma, Kaynaklar	1500	150, yapılandırılmamış	3-6
Editöre Mektup	yapılandırılmamış	1000	-	-

*Ana metin: Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Kaynaklar, Tablolar, Şekiller HARIÇ

*Yazının Bölümleri**Başlık (Title)*

Açık ve kapsayıcı olmalı ve makalenin en önemli yönlerini tanımlamalı. Başlık 150 harfi aşmamalı, yanısıra başlık sayfasında 50 harfi aşmayacak şekilde kısa başlık belirtilmelidir.

Öz (Abstract)

Araştırmanın içeriğini doğru olarak yansıtmalı; amaç, uygulanan başlıca yöntemler, başlıca bulgular ve temel sonuçlar belirtilmelidir. Kaynak kullanılmamalıdır.

Anahtar sözcükler (Key words)

Anahtar sözcükler; bilimsel yazının ana başlıklarını yakalamalı, makaleye erişimi ve indekslenmeyi sağlayacak nitelikte olmalıdır.

İngilizce anahtar sözcükler, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)* (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>); Türkçe anahtar sözcükler, *Türkiye Bilim Terimlerine* (<https://www.bilimterimleri.com/>) uygun olarak seçilmelidir.

Giriş

Giriş bölümünde çalışmanın yapılmasını gerekli kılan ön bilgiler ve çalışmanın amacı ya da hipotezi kısa ve net olarak açıklanmalıdır.

Gereç ve Yöntem

Bu bölüm; çalışma grubuna ve kaynak topluma ilişkin özellikleri, yöntemlerin tanımlanmasını içeren teknik bilgiyi, cihazlar ve işlemler hakkında bulguların yeniden üretilebilmesini sağlayacak şekilde ayrıntılı açıklamaları, istatistiksel yöntemler hakkında çalışmaya uygunluğunu ortaya koyacak ve raporlanan bulguların okuyucu tarafından doğrulanabilirliğini sağlayacak şekilde ayrıntılı açıklamaları içermelidir.

İstatistiksel analiz için kullanılan yazılım (lar) ve versiyonları belirtilmelidir.

“Gereç ve Yöntem”, aynı zamanda çalışmanın etik onayına ve bilgilendirilmiş onama dair bilgileri içermelidir. Etik Kurul Onayı, tarih ve numara ile belirtilmelidir. İnsanlar ile yapılan araştırmalarda ve olgu sunumlarında, hastalardan ve gönüllülerden “Bilgilendirilmiş Onam” alındığını belirten bir ifade yazıda yer almalıdır.

Bulgular

Bulgular; metinde, tablolarda ve grafiklerde mantıklı bir sıra ile sunulmalıdır. Tablo ve grafiklerde yer alan tüm bulgular metinde tekrarlanmamalı, sadece önemli bulgular vurgulanmalı ve özetlenmelidir. Benzer şekilde, grafikler ve tablolar da birbirinin tekrarı olmamalı; grafikler çok sayıda veri barındıran tablolara alternatif olarak kullanılmalıdır.

Tablolar ve Tablo Başlıkları

Tablolar, ana metin içinde değil, her biri ayrı sayfalarda olmak üzere ayrı bir dosya halinde sisteme yüklenmelidir. Tablolar, metni tamamlayıcı ve açıklayıcı olmalı, metin içerisinde sunulan verilerin tekrarını içermemelidir. Tablolar açık ve anlaşılır biçimde düzenlenmelidir. Her bir tablo kısa ve açıklayıcı bir başlığa sahip olmalı, bu başlıklar tablonun üstünde yer almalıdır. Tablolar, metin içindeki geçiş sırasına uygun olarak Arabik (1,2,3,...) rakamlar ile numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde yazılmalıdır.

Tabloların içinde kullanılan kısaltmalar, ana metin içinde tanımlanmış olsalar bile, tablonun hemen altında tanımlanmalıdır. Başka kaynaklardan veri alınmış ise, kaynak dipnot olarak belirtilmelidir. Dipnotlar için simgeler şu şekilde sıralanmalıdır: *, **, ***, †, ‡, §, ¶.

Şekiller ve Şekil Alt Yazıları

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü “Şekil” olarak adlandırılmalı ve ayrı birer dosya olarak (TIFF veya JPEG formatında) sisteme eklenmelidir. Şekiller, en az 300 DPI çözünürlükte, net ve en az 100x100 mm boyutunda olmalıdır. Şekillerin üzerinde oklar, ok başlıkları, yıldız ve benzeri simgeler, şeklin alt yazısında yer alan açıklamaları desteklemek üzere, kullanılabilir. Şekillerin üzerinde, bir bireyi ya da kurumu belirten herhangi bir bilgi yer almamalıdır.

Şekiller, metin içinde geçiş sırasında uygun olarak Arabik rakamlar ile numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde yazılmalıdır.

Şekillerin açıklamaları, ana metnin sonunda listelenmelidir. Şekillerin alt bölümleri var ise, şekil açıklamaları aşağıdaki formata uygun olarak yapılandırılmalıdır:

Örnek: Şekil 1. a-b. Lamina propria ve submukozada kalretinin immunohistokimyası. (DAP, ×200). Ganglionik zon +++ (a), Hipoganglionik zon ++ (b).

Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, bu konuda izin alınmış olması yazarın sorumluluğundadır.

Tartışma

Tartışma; ana bulguların literatür eşliğinde yorumlanmasını içerir. Çalışmanın yenilik içeren ve önemli özellikleri yanısıra kısıtlılıkları da belirtilmelidir. Bu bölümde ayrıca; konu ile ilgili daha ileri çalışmalar/ klinik uygulamalar/izlenecek yöntemlere dair öneriler geliştirilmelidir. Tartışmanın son paragraf(lar)ı makalenin sonucunu özetlemelidir.

Teşekkür

Eğer varsa, destekleyen kişi ya da kurumlara ilişkin bilgi ve teşekkür bu bölümde yer almalıdır. Örneğin sadece teknik destek veren ya da makalenin yazılmasına yardımcı olan ancak yazarlık kriterlerini karşılamayan kişiler bu bölümde anılmalıdır. Finansal destek ve malzeme desteği de bu bölümde yer almalıdır.

Kaynaklar

Yazarlar, makale konusu ile doğrudan ilgili en güncel kaynakları kullanmalıdır.

Kaynaklar metindeki geçiş sırasına göre Arabik rakamlarla numaralandırılmalı ve dizilmelidir. Kaynak numarası, metnin içinde yazar adı belirtildi ise yazar adından hemen sonra, diğer durumlarda cümle sonunda parantez içinde belirtilmelidir.

Kaynak gösteriminde, Vancouver stili kullanılmalıdır.

Dergilerin kısa isimleri MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals) stiline uygun olmalıdır. Altı ya da daha az sayıdaki yazara kadar tüm yazarlar yazılmalı, yedi ya da daha fazla yazar varsa ilk altı yazar yazılıp, Türkçe makalelerde "ve ark.", İngilizce makalelerde "et al." ibaresi kullanılmalıdır.

Kaynakların yazım stili ve noktalamalar ile ilgili olarak ayrıntılı bilgi ve örnekler https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html web adresinden ulaşılabilir. En sık kullanılan kaynak türlerine dair örnekler aşağıda yer almaktadır

Dergi Makaleleri

- ***Standart dergi makalesi (altı ya da daha az sayıda yazar):***

Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. Mental health literacy: past, present, and future. Can J Psychiatry. 2016;61:154-8.

- ***Standart dergi makalesi (yedi ya da daha fazla sayıda yazar):***

Zhou S, Ma Y, Shi Y, Tang L, Zheng Z, Fang F, et al. Mean platelet volume predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Oncol. 2018;36:104-9.

- ***Ek sayı(supplement) da yer alan makaleler:***

Yoon RS, Patel JN, Liporace FA. Nail and Plate Combination Fixation for Periprosthetic and Interprosthetic Fractures. J Orthop Trauma 2019;33 (Suppl 6):S18-S20.

- ***Editoryal:***

Dirchwolf M, Marciano S, Martínez J, Ruf AE. Unresolved issues in the prophylaxis of bacterial infections in patients with cirrhosis. [Editorial] World J Hepatol. 2018;10:892-7.

- ***Basım öncesi elektronik olarak yayımlanan makaleler:***

Stanojic N, Hull C, O'Brart DP. Clinical and material degradations of intraocular lenses: A review. Eur J Ophthalmol. 2019 Aug 6: 1120672119867818. [Epub ahead of print]

Kitaplar ve Diğer Monograflar

- ***Kitap:*** Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors. Genetics in Medicine. 6th ed. Pennsylvania: WB. Saunders; 2001.
- ***Kitap bölümü:*** Kelly A, Stanley CA. Hyperinsulinism. In: Sarafoglu K, Hoffman GF, Roth KS, editors. Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism. 1st ed. New York: Mc Graw-Hill Companies; 2009:465-78.
- ***Türkçe kitap bölümü:*** Uysal S. Biyolojik Değişkenlik ve Referans Aralık. Tıbbi Laboratuvar Yönetimi (1) içinde Ed: Önvural B, Çoker C, Akan P, Küme T. Meta Basım, İzmir 2019; 301-307.

Elektronik Materyal

- ***Sadece internet’de yer alan dergilerde yayımlanan makaleler:***

Rolfsjord LB, Skjerven HO, Bakkeheim E, Berents TL, Carlsen KH, Carlsen KCL. Quality of life, salivary cortisol and atopic diseases in young children. PLoS One 2019 Aug 30;14(8):e0214040. doi: 10.1371/journal.pone.0214040. Erişim adresi:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0214040>

- ***Bir web sitesinin bir bölümü:*** European Clinical Research Infrastructure Network [Internet]. Trial Management. [Erişim tarihi: 02 Eylül 2019]. Erişim adresi: <https://www.ecrin.org/activities/trial-management>.

YAZININ GÖNDERİLMESİ

Lütfen makaleleri tamamıyla “online” olarak <https://www.journalagent.com/deutip/> adresine gönderiniz. Bu adrese, derginin web sayfasından da (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>) ulaşabilirsiniz.

İletişim kurulacak yazarın, tam iletişim adresi, telefon (iş, GSM) ve e-posta adresi dahil yer almalıdır.

Makaleyi göndermeden önce; lütfen aşağıdaki kurallara uyulduğundan emin olunuz:

- Kısaltmalar ilk kez kullanıldığı yerde açıklanır ve parantez içinde gösterilir. Başlık ve Özde kısaltma kullanımından kaçınılmalıdır.
- Metinde, tablolarda ve şekillerde ondalık kesirler Türkçe’de virgül; İngilizce’de nokta ile ayrılmalıdır.
- Ölçüm sonuçları ve istatistiksel veriler, cümle başına denk gelmedikçe rakamlar ile yazılmalıdır. Birimi olmayan ve dokuza eşit ya da küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.
- Ölçüm sonuçları metrik birimler ile ifade edilmelidir. Laboratuvar sonuçlarının kullanılmakta olan yerel birimler yanısıra *International System of Units (SI)* ile ifade edilmesi uygundur.
- İlaçların ticari isimleri yerine jenerik isimleri kullanılmalıdır.
- Hastalıkların isimleri, Dünya Sağlık Örgütü’nün <https://www.who.int> adresindeki web sitesinde belirtilen başlıklara uygun olmalıdır.

Gönderimi tamamlamadan önce; aşağıdaki tüm dosyaların yüklendiğinden ve tüm bilgilerin girildiğinden emin olunuz:

- Başlık sayfası aşağıdakileri içermelidir:
 - Yazının başlığı ve kısa başlığı
 - Yazarların her birinin adı,soyadı, kurumu, bölümü ve akademik ünvanı
 - İletişim kurulacak yazarın e-posta adresi ve tüm iletişim bilgileri
 - Ana metnin ve özün kelime sayısı, tablo sayısı ve şekil sayısı, kaynak sayısı
 - Çalışma önceden tez ve/veya bildiri şeklinde sunuldu ise bilgilendirme
 - Destek veren kurum ve/veya kişiler var ise bilgilendirme
 - Çıkar çatışması beyanı
- Öz
- Ana metin
- Tablolar
- Şekiller
- Etik Kurul Onayı
- Yayın Hakkı Devir Formu
- Teşekkür (eğer gerekli ise)
- Tüm yazarların ORCID bilgileri

Revizyon gerektiği durumlarda yazar, yazının revize versiyonu yanısıra danışmanların belirttiği konuların her birinin nasıl ele alındığını ve/veya düzeltildiğini ayrıntılı olarak açıklayan bir "Danışmanlara Yanıt" belgesini sisteme yüklemelidir. Revize yazı üzerinde yapılan düzeltme ve değişiklikler işaretlenmiş olmalıdır.

KABUL SONRASI

Son kontrol (proof): Yayımlanmak üzere kabul edilen yazılar, dil bilgisi kuralları, noktalama ve format açısından gözden geçirilir; daha sonra PDF formatında iletişim yazarına son kontrol için gönderilir. Bu aşamada önemli değişiklikler yapılmaz. Yazarın bu son kontrolü, 2 gün içinde tamamlaması beklenir.

DOI numarası: Son kontrolün ardından, yazılara DOI numaraları alınır.

Basılan yazılar: Yazarlar, makalelerine PDF formatında, elektronik dosya olarak herhangi bir ücrete ödemededen ulaşabilirler.

İletişim:

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
(DEU Tıp Derg)

Yayın Koordinatörlüğü

35340 İnciraltı-Balçova/ İZMİR

E posta: tipdergisi@deu.edu.tr

Tel: 0090 232 412 2263

Web adresi: <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

1. Scope and Main Policies of the Journal
2. Copyright and Authorship
3. Ethical Guidelines
4. Preparation of the Manuscript
 - a. Language
 - b. Basic Principals
 - c. Types of Articles and General Format
 - d. Manuscript sections
5. Submission of the Manuscript
6. Post Acceptance

SCOPE and MAIN POLICIES

Journal of Dokuz Eylul University Medical Faculty (J DEU Med) is published by Dokuz Eylul University Medical Faculty three times a year. The journal publishes basic and clinical research articles from all fields of medicine, review articles on up-to-date topics, case reports, editorials and letters to the editor. Article submissions need to be made electronically (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>).

It is essential for a submitted article to be non-previously published or under consideration in any other printed or electronic media. If a submitted manuscript has previously been presented at any meeting, the name, date and city in which the meeting was held should be stated in the title page. Besides, it should be mentioned whether a submitted manuscript is a preliminary study or part of a thesis.

The scientific, ethical and legal responsibility for data, opinions and statements of published articles belong to the author(s). The Editors, Editorial Board, Publisher and Dokuz Eylul University Medical Faculty disclaim any responsibility on these issues.

All manuscripts will pass through a pre-evaluation process by the Editorial Board as to whether a submitted manuscript is prepared in accordance with the journal's scope and manuscript preparation rules. The editors may decide to reject or request revision of the format before assigning the manuscript to reviewers.

J DEU Med is a double blind journal and the manuscripts are assigned to at least two reviewers selected among specialists in the related field. J DEU Med aspires to notify authors about the review decision within 6-8 weeks following submission. Considering the suggestions of the reviewers, the editor may request revision of the article. The revision should be completed within 8 weeks. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the manuscript will be evaluated as a new submission.

II

The authors will be informed about the final decision (rejection / acceptance) for the article by the editor.

Any requests for withdrawal of manuscripts close to the final decision, without reasonable explanation, will be rejected.

All authors of a manuscript accepted for publication should consent that editors could make corrections without changing the basic meaning of the text of the manuscript written.

No charge is requested from the author(s) regarding the evaluation and/or publication process of the manuscripts submitted to J DEU Med.

COPYRIGHT and AUTHORSHIP

The author(s) should transfer all their local and international copyrights of their submitted article to “J DEU Med” by the “Copyright Transfer Form” (FORM 1) signed by all authors.

The contribution of each author to the article should be clearly defined on the form.

Following the submission of the article, no change is possible concerning the names or order of the authors. Practices of the journal on this subject are in accordance with the rules of the *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* (<http://www.icjme.org>) and *Council of Science Editors (CSE)* (<https://www.councilscienceeditors.org>).

ETHICAL GUIDELINES

J DEU Med, accepts articles in accordance with the ethical and scientific standards.

The Editorial Office inspects all submitted manuscripts concerning plagiarism and duplication. If an ethical problem is detected, the editorial office will act according to the *Committee on Publication Ethics (COPE)* (<https://publicationethics.org/guidance/guidelines>) guidelines.

For clinical research studies, the approval of Ethics Committee in accordance with “*WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*” (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>); for studies involving animals the approval of Ethics Committee in accordance with “*International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals*” (<http://iclas.org/wp-content/uploads/2013/03/CIOMS-ICLAS-Principles-Final.pdf>) and/or “*Guide for the care and use of laboratory animals*” (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) is required. A copy of the Ethics Committee Approval Form should be submitted online.

Case reports should be prepared with care for the patient privacy. Any kind of definitive information or photographs, hospital registry number or dates which will define the identity of the patient should not be used. Informed consent must also be obtained for case reports.

For experimental studies on animals, measures taken to reduce pain and discomfort should be clearly stated.

The authors should acknowledge and provide information to the Editor on grants or other financial interests or affiliations with institutions, organizations, or companies relevant to the manuscript.

PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

Language

J DEU Med accepts the articles written in Turkish and in English. The Turkish as well as the English manuscripts should include title, abstract and keywords in both languages.

Basic Principles

J DEU Med uses the standards called “*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*” (<http://www.icmje.org/recommendations>) stated by ICMJE.

The authors are recommended to follow CONSORT guidelines for randomized trials, STROBE guidelines for observational studies, STARD for diagnostic/prognostic studies, PRISMA for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE for animal pre-clinical studies, TREND for non-randomized behavioral and public health intervention studies and CARE for case reports. The reporting guidelines are available at the EQUATOR Network (www.equator-network.org/home/) and the NLM’s “*Research Reporting Guidelines and Initiatives*” (www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html) .

Types of articles accepted for submission

Research article

The main feature of a research article is that it contains substantial novel research. Manuscripts on randomized trials, observational studies, diagnostic/prognostic accuracy studies, systematic reviews and meta-analysis, animal pre-clinical studies, non-randomized behavioral and public health intervention studies are considered as research articles.

Review article

Review article is a comprehensive discussion of the recent knowledge on specific topics in medicine, prepared by experts with extensive knowledge and experience in the field who have contributed to the scientific literature. The editor may invite scientists with original research for review articles.

Case report

Case reports are articles about patients which are unique and difficult to diagnose and/or treat and provide new information for the medical literature.

Letter to the Editor

This type of manuscript discusses the importance, missing parts or an overlooked structure of a previously published article. Authors can also submit their comments to the editor on a subject which may be in the reader's field of interest especially on educational cases, in the Letter to the Editor form. Volume, year, issue, page numbers, title and author names of the article mentioned in a Letter to the Editor should be stated clearly.

General format and length of types of articles accepted for submission

	Sections	Word Count of the Main Text*	Word Count in Abstract	Number of Keywords
Research Article	Title, Abstract, Keywords, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion, References	3500	250, structured into: Objective, Materials and Methods, Results, Conclusion	3-6
Review article	Title, Abstract, Keywords, Main Text, References	5000, may include subheadings	250, unstructured	3-6
Case Report	Title, Abstract, Keywords, Introduction, the Patient, Discussion and References	1500	150, unstructured	3-6
Letter to the Editor	unstructured	1000	-	-

* the main text: excluding Title, Abstract, Keywords, References and Tables-Figures-Images

Manuscript Sections

Title (Başlık)

The title should be clear and comprehensive and should describe the most important aspects of the complete article. The title should not exceed 150 characters and the short title should not exceed 50 characters.

Abstract (Öz)

The abstract should accurately reflect the content of the article and include the aim of the study, basic procedures, main findings and fundamental conclusions. No references are used in the abstract.

Keywords (Anahtar sözcükler)

The key words are chosen to enable retrieval and indexing. Acronyms should be avoided. The keywords should be concordant with the *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)* terms

(<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>). For Turkish “Anahtar Sözcükler” please follow *Türkiye Bilim Terimleri* (<https://www.bilimterimleri.com/>).

Introduction

The “Introduction” section explains briefly and clearly the background and the objective of, or the hypothesis tested by the study.

Materials and Methods

This section includes the description of the participants and the source population; technical information including the identification of methods, equipment and procedures in sufficient detail to allow others to reproduce the results; description of statistical methods with enough detail to establish the appropriateness for the study and to enable the verification of the reported results.

The statistical software package (s) and versions used for statistical analysis should be specified.

The information about the Ethics Committee Approval, including the date and number should be stated in the “Materials and Methods” section. For articles concerning research on humans, a statement should be included that shows Informed Consent of patients and volunteers was obtained .

Results

The results should be presented in logical sequence with the main or most important findings first.

Authors should take care not to repeat all the data in the tables or figures in the text. The text should include only the main findings. Similarly the data should not be duplicated in tables and graphs and graphs should be utilized as alternatives to tables with many entries.

Tables

Tables should be presented within the main document following the reference list with each table on a separate page. The tables should be explanatory for the text and should not duplicate the data given in the text. The tables should be numbered with Arabic numerals consecutively in the order they are referred to within the main text. A descriptive title should be provided for all tables and the titles should be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables even if they are defined within the main text. The symbols for footnotes may be aligned as: *, **, ***, †, ‡, §, ¶. Tables should be arranged clearly to provide an easy reading. If data has been obtained from other sources, it is the authors responsibility to obtain permission and the source should be indicated as a footnote.

Figures

The figures, graphics and photographs are all named as “Figure” and should be submitted as separate files (in TIFF or JPEG format). The minimum resolution of each submitted figure should be 300DPI, and the figures should be clear in resolution and large in size (minimum dimensions 100x100 mm). Thick and thin arrows, arrowheads, stars, asterisks and similar marks can be used on the images to support figure legends. Any information within the images that may indicate an

individual or institution should be blinded. The figures should be numbered with Arabic numerals consecutively in the order they are referred to within the main text. Figure legends should be listed at the end of the main document. When there are figure subunits, the figure legends should be structured in the following format:

Example: Figure 1. a-b. Immunohistochemistry of kalretinin in lamina propria and submucosa. (DAP, ×200). Ganglionic zone +++ (a), Hypoganglionic zone ++ (b).

It is the responsibility of the authors to acquire copyright permissions if any tables, figures and other images previously printed are used in their manuscript.

Discussion

The discussion contains the explanations of the main findings in the light of literature. The new and important aspects as well as the limitations of the study should be stated. The implications for future research/clinical practice/policy also need to be explored. The last paragraph(s) of the discussion should summarize the conclusions of the study.

Acknowledgements

This section includes information regarding the supporting institution(s) or person(s) if applicable. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help or writing assistance. Financial and material support should also be acknowledged.

References

The authors should use up-to-date references directly related to the subject of their article and take care to use Turkish references when sufficiently relevant.

References should be numbered with arabic numerals in the order of citation in the main text. References should be indicated in paranthesis at the end of the sentence or just after the author's name if mentioned in the text.

The references should follow the Vancouver style .

Abbreviations of journal titles should be done in accordance with journal abbreviations used in MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals). For publications with 6 or fewer authors, a list of all authors is required, for publications with 7 or more authors, the first 6 authors should be listed, followed by "et al".

Detailed information about reference styles and punctuations with samples are available at https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Please find below the examples for the most frequently used references:

Articles in Journals

- **Standard journal article (with six or less authors):**

Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. Mental health literacy: past, present, and future. *Can J Psychiatry*. 2016;61:154-8.

- **Standard journal article (with seven or more authors):**

Zhou S, Ma Y, Shi Y, Tang L, Zheng Z, Fang F, et al. Mean platelet volume predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2018;36:104-9.

- **Article in a supplement:**

Yoon RS, Patel JN, Liporace FA. Nail and Plate Combination Fixation for Periprosthetic and Interprosthetic Fractures. *J Orthop Trauma* 2019;33 (Suppl 6):S18-S20.

- **Editorial:**

Dirchwolf M, Marciano S, Martínez J, Ruf AE. Unresolved issues in the prophylaxis of bacterial infections in patients with cirrhosis. [Editorial] *World J Hepatol*. 2018;10:892-7.

- **Article published electronically ahead of the print version:**

Stanojcic N, Hull C, O'Brart DP. Clinical and material degradations of intraocular lenses: A review. *Eur J Ophthalmol*. 2019 Aug 6: 1120672119867818. [Epub ahead of print]

Books and Other Monographs

- **Book with editor(s) as author:** Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors. *Genetics in Medicine*. 6th ed. Pennsylvania: WB. Saunders; 2001.
- **Chapter in a book:** Kelly A, Stanley CA. Hyperinsulinism. In: Sarafoglu K, Hoffman GF, Roth KS, editors. *Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism*. 1st ed. New York: Mc Graw-Hill Companies; 2009:465-78.

Electronic Material

- **Article only the internet:**

Rolfjord LB, Skjerven HO, Bakkeheim E, Berents TL, Carlsen KH, Carlsen KCL. Quality of life, salivary cortisol and atopic diseases in young children. *PLoS One* 2019 Aug 30;14(8):e0214040. doi: 10.1371/journal.pone.0214040. Erişim adresi:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0214040>

- **Part of a homepage/Web site:** European Clinical Research Infrastructure Network [Internet]. Trial Management. [Erişim tarihi: 02 Eylül 2019]. Erişim adresi: <https://www.ecrin.org/activities/trial-management>.

SUBMISSION of the MANUSCRIPT

Please submit manuscripts exclusively online at: <https://www.journalagent.com/deutip/> which is also available at the web site of the journal (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>).

Before submitting the manuscript please ensure the following :

- The abbreviations must be defined the first time they are used and should be displayed in parentheses after the definition. Authors should avoid abbreviations in the title, abstract and at the beginning of the sentences.
- Decimal fractions in the text, tables and figures should be separated by decimals points in sections in English and commas in sections in Turkish.
- Measurements should be reported in metric units. It is appropriate to state the laboratory results in the International System of Units (SI) as well as the local units being used.
- Measurements and statistical data should be stated as numbers unless at the beginning of the sentence. Numbers with no unit and ≤ 9 should be stated in written form.
- Generical names of the drugs should be preferred instead of the commercial names.
- The names of the diseases should be in accordance with the Health Topics of World Health Organization stated at <https://www.who.int>.

Before ending the submission, please be sure that all files below are uploaded:

- Title page
 - o The title and short title
 - o The name, affiliation and academic degree of each author
 - o The e mail address and full contact information of the correspondence author
 - o The word count for the main text and the abstract
 - o Number of figures, tables and number of references
 - o The information about whether submitted manuscript has previously been presented at a meeting (name, date, city) and whether it is a preliminary study or part of a thesis
 - o Sources of support
 - o Conflict of Interest declaration
- Abstract
- Main text
- Figures
- Ethical approval and informed consent
- Transfer of Copyright Agreement Form
- Acknowledgements (if necessary)
- ORCID IDs of all authors

If a revision is required, along with the revised version of the manuscript, the author should submit a “Response to Reviewers” which states in detail how each issue raised by the reviewers has been covered. The revised manuscript should be marked and/or annotated regarding the revisions.

POST ACCEPTANCE

Proofs: Manuscripts accepted for publication are edited for grammar, punctuation and format; then a PDF proof is sent to the corresponding author to check for editing and type setting accuracy. Major changes to the articles as accepted for publication will not be considered at this stage. The author is expected to complete the proof check within 2 days.

DOI number: Following the proof check, the manuscripts are provided with a DOI number and published on the journal’s webpage.

Offprints: The electronic files of typeset articles in Adobe Acrobat PDF format are provided free of charge.

Correspondance:

Dokuz Eylül University Medical Faculty

(J DEU Med) Editorial Office

35340 – IZMIR/TURKEY

E-mail: tipdergisi@deu.edu.tr

Phone: 0090 232 412 2263

Web site: <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>